

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 223**

51 Int. Cl.:

C07D 487/18 (2006.01)

C07D 498/18 (2006.01)

A61K 31/504 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.06.2013 PCT/US2013/044826**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.12.2013 WO13185103**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2013 E 13731203 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 2861604**

54 Título: **Inhibidores macrocíclicos de los virus flaviviridae**

30 Prioridad:

08.06.2012 US 201261657550 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.07.2017

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (50.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US y
SELCIA LTD (50.0%)

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 624 223 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores macrocíclicos de los virus flaviviridae

5 **Campo**

La presente solicitud proporciona compuestos novedosos que inhiben virus, composiciones que contienen tales compuestos y métodos terapéuticos que comprenden la administración de tales compuestos.

10 **Antecedentes**

Los virus de ARN que comprenden la familia *Flaviviridae* incluyen al menos tres géneros distinguibles, que incluyen *pestivirus*, *flavivirus*, y *hepacivirus* (Calisher, et al., J. Gen. Virol., 1993, 70, 37-43). Mientras que los *pestivirus*, causan muchas enfermedades animales importantes desde el punto de vista económico tales como el virus de la diarrea viral bovina (BVDV), el virus de la peste porcina clásica (CSFV, cólera de cerdo) y enfermedad fronteriza de oveja (BDV), su importancia en las enfermedades en seres humanos está peor caracterizada (Moennig, V., et al., Adv. Vir. Res. 1992, 48, 53-98). Los *Flavivirus* son responsables de importantes enfermedades humanas como el dengue y la fiebre amarilla, mientras que los *hepacivirus* causan infecciones por el virus de la hepatitis C en los seres humanos. Otras infecciones virales importantes causadas por la familia *Flaviviridae* incluyen el virus de la encefalitis japonesa del virus del Nilo Occidental (VNO) (JEV), virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, virus Junjin, encefalitis de Murray Valley, encefalitis de St. Louis, virus de la fiebre hemorrágica de Omsk y virus de Zika.

El virus de la hepatitis C (VHC) es la principal causa de enfermedad hepática crónica en todo el mundo (Boyer, N. et al. J Hepatol. 32:98-112, 2000) por lo que un foco importante de la actual investigación antiviral se dirige hacia el desarrollo de métodos mejorados de tratamiento de infecciones crónicas por VHC en seres humanos (Di Besceglie, A.M. and Bacon, B. R., Scientific American, Oct.: 80-85, (1999); Gordon, C. P., et al., J. Med. Chem. 2005, 48, 1-20; Maradpour, D., et al., Nat. Rev. Micro. 2007, 5(6), 453-463). Se revisan varios tratamientos de VHC por Dymock et al. en Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 11:2; 79-95 (2000). Las curaciones virológicas de pacientes con infección crónica por VHC son difíciles de conseguir debido a la cantidad prodigiosa de producción diaria de virus en pacientes crónicamente infectados y la alta mutabilidad espontánea del virus del VHC (Neumann, et al., Science 1998, 282, 103-7; Fukimoto, et al., Hepatology, 1996, 24, 1351-4; Domingo, et al., Gene 1985, 40, 1-8; Martell, et al., J. Virol. 1992, 66, 3225-9.

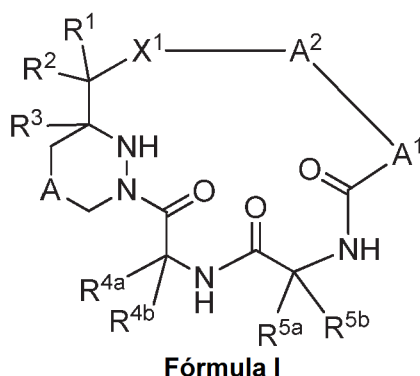
Actualmente, hay principalmente dos compuestos antivirales, ribavirina, un análogo nucleósido, e interferón-*alfa* (α) (IFN), que se usan para el tratamiento de infecciones crónicas por VHC en seres humanos. La ribavirina sola no es eficaz en la reducción de los niveles de ARN viral, tiene toxicidad significativa y se conoce como anemia inducida. Se ha informado de que la combinación de IFN y ribavirina es eficaz en el tratamiento de la hepatitis C crónica (Scott, L. J., et al. Drugs 2002, 62, 507-556) pero menos de la mitad de los pacientes que recibieron este tratamiento muestran un beneficio persistente. Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar terapias anti-VHC más eficaces.

El macrociclo de sangliferina y derivados son inmunomoduladores y unen peptidil-prolilo cis/trans isomerasa (PPlasa) ciclofilinas de una manera única (documento WO 97/02285; documento WO 98/07743; J. Am. Chem. Soc 2003, 125, 3849-3859; J. Org. Chem. 2000, 65, 9255-9260; Angew. Chem. Int. Ed. 1999, 38, 2443-2446). Las ciclofilinas son peptidil-prolilo cis / trans isomerasas (PPlasa) que regulan el plegamiento de proteínas *in vivo* e inhiben el virus de la hepatitis C (Lin et al., documento WO2006/138507). Se desvelan inhibidores adicionales de la proteasa del VHC, por ejemplo, en los documentos WO 2012/040040, WO 2011 /144924 y WO2011/098808.

Sin embargo, ninguno de los sangliferinas o sus derivados ha estado disponible para la terapia antiviral humana. Por lo tanto, existe una necesidad continua de desarrollar sangliferinas macrocíclicos con actividad de virus anti-*Flaviviridae* y particularmente actividad anti-VHC.

Sumario

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

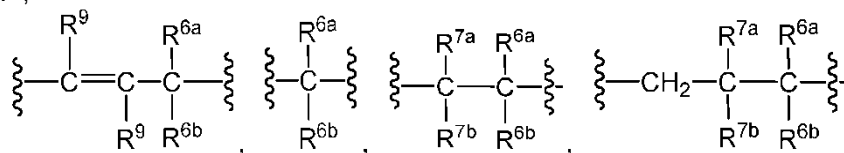


o una sal farmacéuticamente aceptable, isótopo, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, tautómero o éster del mismo, en la que:

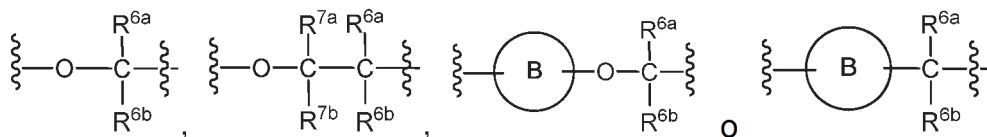
5

A es un enlace, -O-, -S(O)_n-, -NH-, -N(alquil (C₁-C₄))- o alquileno (C₁-C₂);

A¹ es -CR⁹=CR⁹-,



10



en el que B es arileno, heteroarileno, cicloalquileno o heterocicloalquileno;

15

A² es -CH(R⁸)-arileno, -CH(R⁸)-heteroarileno, -CH(R⁸)-heterocicloalquileno, -CH(R⁸)-cicloalquileno, arileno, heteroarileno o cicloalquileno, en el que A² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, -OR⁹, -SR⁹, -S(O)R⁹, -S(O)₂R⁹, -N(R⁹)₂, halo, haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), ciano y alquilo (C₁-C₈);

20

X¹ es un enlace, -O-, -NH-, -N(alquil (C₁-C₄))- o heterocicloalquileno;

R¹ y R² son independientemente H, alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₄), alquinilo (C₂-C₄), halo, ciano o alcanóilo (C₁-C₄); o

25

R¹ y R², cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, forman -C(=O)-, -C(=S)- o -C(=Nalquil (C₁-C₄))-;

R³ es H o alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi (C₁-C₄);

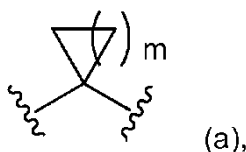
30

R^{4a} y R^{4b} son independientemente H, alquilo (C₁-C₈), arilo, aril-alquilo (C₁-C₄), heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo (C₁-C₄), cicloalquilo o cicloalquilalquilo (C₁-C₄), en el que cada uno de R^{4a} y R^{4b} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en ciano, alcoxi (C₁-C₈), -COOH, -C(O)O-alquilo (C₁-C₈), halo, hidroxilo, amino, monoalquilamino (C₁-C₈), dialquilamino (C₁-C₈), -C(O)-monoalquilamino (C₁-C₈), -C(O)-dialquilamino (C₁-C₈), -C(O)-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que cada sustituyente esté opcionalmente sustituido con uno o más halo, heterocicloalquilo o arilo;

35

R^{5a} y R^{5b} son independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₈), arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, aril-alquilo (C₁-C₄), cicloalquilalquilo (C₁-C₄) o heterocicloalquilalquilo (C₁-C₄), en el que R^{5a} y R^{5b} están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en -N₃, ciano, -COOH, halo, hidroxilo, amino, monoalquilamino (C₁-C₈), dialquilamino (C₁-C₈), arilo y heteroarilo, o R^{5a} y R^{5b} forman juntos un espirociclo que tiene Fórmula (a):

40



5 en la que uno o más átomos de carbono en el anillo de Fórmula (a) se reemplazan opcionalmente por un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en la que un átomo del anillo de Fórmula (a) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre que consiste en halo, hidroxilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), $-\text{C}(\text{O})$ -dialquilamino ($\text{C}_1\text{-C}_8$), $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), $-\text{C}(\text{O})$ -heterocicloalquilo, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$, $-\text{OSi}(\text{R}^{10})_3$, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), cianoalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), haloalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$), alcanóilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$) y arilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$);

10 R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} y R^{7b} son independientemente H, hidroxilo, ciano, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), alquenoilo ($\text{C}_2\text{-C}_8$), alquinilo ($\text{C}_2\text{-C}_8$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_8$), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CR}^9(=\text{N}$ alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$)), arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, $-\text{SR}^9$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ o $-\text{N}(\text{R}^9)_2$, en la que cada uno de R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} y R^{7b} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_8$), arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, monoalquilamino ($\text{C}_1\text{-C}_8$), dialquilamino ($\text{C}_1\text{-C}_8$), $-\text{NHS}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})$ -alquil ($\text{C}_1\text{-C}_8$)- $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$) y alcanóilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), en el que cada uno de $-\text{OC}(\text{O})$ -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$) o alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_8$) está opcionalmente sustituido con uno o más amino, $-\text{OC}(\text{O})\text{O}$ -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$) o $-\text{Si}(\text{R}^{10})_3$; o

R^{6a} y R^{6b} forman juntos un espirociclo que tiene Fórmula (a);

20 cada R^8 es independientemente H, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), haloalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), alquenoilo ($\text{C}_2\text{-C}_4$), alquinilo ($\text{C}_2\text{-C}_4$), arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo, en el que R^8 está opcionalmente sustituido con $-\text{OR}$, $-\text{N}(\text{R}^9)_2$, $-\text{CON}(\text{R}^9)_2$ o ciano;

cada R^9 es independientemente H, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), alquenoilo ($\text{C}_2\text{-C}_4$) o alquinilo ($\text{C}_2\text{-C}_4$);

25 cada R^{10} es independientemente H, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), alquenoilo ($\text{C}_2\text{-C}_4$), alquinilo ($\text{C}_2\text{-C}_4$), cicloalquilalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) o arilo, en el que R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

cada n es independientemente 0, 1 o 2; y

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

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

En otra realización más, se proporciona un compuesto para usar en un método para tratar la infección viral de *Flaviviridae*, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo a un mamífero en necesidad del mismo. En un aspecto de la realización, el tratamiento da como resultado la reducción de la carga viral load o eliminación del ARN vírico en un paciente.

En otra realización más, se proporciona un compuesto para usar en un método para tratar la infección viral de *Coronaviridae*, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo a un mamífero en necesidad del mismo. En un aspecto de la realización, el tratamiento da como resultado la reducción de la carga viral load o eliminación del ARN vírico en un paciente.

Descripción detallada

Definiciones

A menos que se indique otra cosa, los siguientes términos y frases como se usan en el presente documento se pretende que tengan los siguientes significados:

"Alcanóilo" es $\text{RC}(\text{O})-$; "alcanoiloxi" es $\text{RC}(\text{O})\text{O}-$; y "alcanoilamino" es $\text{RC}(\text{O})\text{NR}'-$; en el que R es un grupo alquilo como se ha definido en el presente documento, y R' es hidrógeno o alquilo.

"Alquenoilo" se refiere a un grupo hidrocarbilo lineal o ramificado con al menos un sitio de insaturación, es decir, un carbono-carbono, un doble enlace sp^2 . En algunas realizaciones, alquenoilo es un grupo alquenoilo $\text{C}_2\text{-C}_{20}$, un grupo alquenoilo $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ o un grupo alquenoilo $\text{C}_2\text{-C}_6$. Ejemplos de grupo alquenoilo incluyen, pero sin limitación, vinilo (-

CH=CH₂), alilo (-CH₂CH=CH₂), ciclopentenilo (-C₅H₇), y 5-hexenilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH=CH₂).

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

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

15 "Alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada. En una realización, alquilo tiene de 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquilo C₁-C₂₀). En algunas realizaciones, alquilo es un grupo alquilo C₁-C₁₀ o un grupo alquilo C₁-C₆. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *t*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo.

20 "Alquileno" se refiere a un radical hidrocarburo saturado de cadena ramificada o lineal o cíclico que tiene dos centros de radical monovalentes obtenidos por la retirada de dos átomos de hidrógeno de átomos de carbono iguales o dos diferentes de un alcano precursor. Por ejemplo, un grupo alquileno puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, o de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de radicales alquileno incluyen, pero sin limitación, metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), propileno (-CH₂CH₂CH₂-) y butileno (-CH₂CH₂CH₂CH₂-).

25 "Alquinilo" se refiere a un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios o terciarios con al menos un sitio de insaturación, es decir, un carbono-carbono, triple enlace sp. Por ejemplo, un grupo alquinilo puede tener de 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂-C₂₀), de 2 a 12 átomos de carbono (es decir, alquino C₂-C₁₂), o de 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquinilo C₂-C₆). Ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero sin limitación, acetilénico (-C≡CH) y propargilo (-CH₂C≡CH).

30 "Alquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido con uno o más grupos alquilo. "Mono(alquil)amino" o "(alquil)amino" es RNH-, y "di(alquil)amino" o "(alquil)₂amino" es R₂N-, en el que cada uno de los grupos R es alquilo como se ha definido en el presente documento y son iguales o diferentes. Ejemplos de grupos alquilamino incluyen, pero sin limitación, metilamino, etilamino, propilamino, butilamino, dimetilamino, dietilamino y metiletilamino.

35 "Amino" se refiere a -NH₂.

"Alcoxi-alquilo" se refiere a un resto alquilo sustituido con un grupo alcoxi.

40 "Alquinileno" se refiere un radical de hidrocarburo cíclico o de cadena ramificada o lineal, insaturado que tiene dos centros radicales monovalentes obtenidos a partir la retirada de dos átomos de hidrógeno a los mismos o diferentes átomos de carbono de un alquino socio. Por ejemplo, un grupo alquinileno que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, de 2 a 10 átomos de carbono o de 2 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquinileno típicos incluyen, pero sin limitación, acetileno (-C≡C-), propargileno (-CH₂C≡C-) y 4-pentinileno (-CH₂CH₂CH₂C≡C-).

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

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

"Ariileno" se refiere a un ariilo como se ha definido anteriormente que tiene dos centros de radical monovalentes obtenidos por la retirada de dos átomos de hidrógeno dos átomos de carbono diferentes de un ariilo precursor. Los radicales ariileno típicos incluyen, pero sin limitación, fenileno, por ejemplo,



y naftileno, por ejemplo,



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

5 "Azidoalquilo" se refiere a un resto alquilo sustituido con un grupo azida (-N₃).

"Cianoalquilo" se refiere a un resto alquilo sustituido con un grupo ciano (-CN).

10 "Cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarbilo que contienen al menos una estructura de anillo saturada o parcialmente insaturada y unida a través de un carbono del anillo. Los grupos cicloalquilo incluyen anillos mono-, bi- y poli-cíclicos de hidrocarburos, tanto condensados, puenteados, como espiro. En diversas realizaciones, se refiere a un resto cíclico C₃-C₁₂ saturado o parcialmente insaturado, ejemplos de los cuales incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

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

20 "Cicloalquileno" se refiere a un cicloalquilo, tal como se define en el presente documento, que tiene dos centros de radical monovalentes obtenidos por la retirada de dos átomos de hidrógeno iguales o dos diferentes de un cicloalquilo precursor. Ejemplos de cicloalquileno incluyen, pero sin limitación, ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno y ciclohexileno.

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

30 "Éster" significa cualquier éster de un compuesto en el que cualquiera de las funciones -COOH de la molécula está reemplazada por una función -C(O)OR, o en el que cualquiera de las funciones -OH de la molécula está reemplazada por una función -OC(O)R, en las que el resto R del éster es cualquier grupo que contenga carbono que forme un resto éster estable, incluyendo, pero sin limitación, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heterocíclico, heterocíclicilalquilo y derivados sustituidos de los mismos.

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

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

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

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

45 "Heterocicloalquilo" se refiere a un grupo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado o parcialmente insaturado de 2 a 14 átomos de carbono en el anillo y, además de átomos de carbono en el anillo, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre P, N, O y S. En diversas realizaciones el grupo heterocíclico se une a través de un átomo de carbono o a través de un heteroátomo y cuando está presente un sustituyente, el sustituyente puede estar en un átomo de carbono o un heteroátomo del heterocicloalquilo. Ejemplos de heterocíclico incluyen azetidino, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cinolinilo, furanilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, indolazino, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolona, isoxazolona, oxetanilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridopiridinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, azetidino, 1,4-dioxano, hexahidroazepino, piperazinilo, piperidinilo, piridin-2-onilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrofuranilo, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, dihidroisooxazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirazinilo,

50 dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotriazolilo, dihidroazetidino, metilendioxibenzoilo, tetrahidrofuranilo y tetrahidrotienilo y N-óxidos de los mismos.

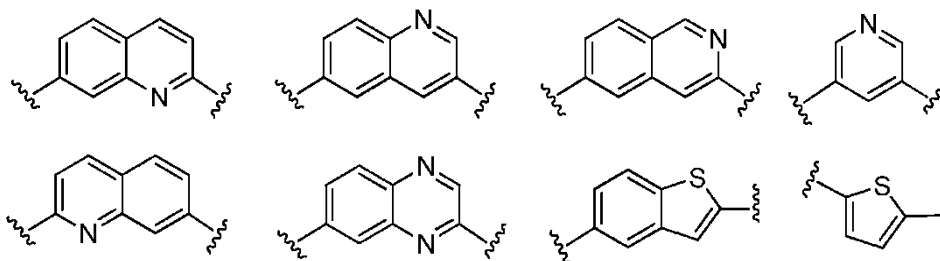
65 "Heterocicloalquileno" se refiere a un heterocicloalquilo, como se ha definido anteriormente, que tiene dos centros de radical monovalentes obtenidos por la retirada de dos átomos de hidrógeno iguales o dos diferentes de un grupo heterocicloalquilo precursor.

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

5 "Heteroarilo" se refiere a un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene hasta 7 átomos en cada anillo, en el que al menos un anillo es aromático y contiene de 1 a 4 heteroátomos en el anillo seleccionado entre el grupo que consiste en N, O y S. Los ejemplos no limitantes de heteroarilo incluyen piridilo, tienilo, furanilo, pirimidilo, imidazolilo, piranilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, benzotienilo, indolilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, benzoimidazolilo, isoindolilo, benzotriazolilo, purinilo, tianafteñilo y pirazinilo. La unión del heteroarilo puede suceder a través de un anillo aromático, o, si el heteroarilo es bicíclico o tricíclico y uno de los anillos es no aromático o no contiene heteroátomos, a través de un anillo no aromático o un anillo que no contiene heteroátomos. También se entiende por "heteroarilo" el derivado de N-óxido de cualquier nitrógeno que contiene heteroarilo.

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

20 "Heteroarileno" se refiere a un heteroarilo, como se ha definido anteriormente, que tiene dos centros de radical monovalentes obtenidos por la retirada de dos átomos de hidrógeno iguales o dos diferentes de un grupo heteroarilo precursor. Son ejemplos no limitantes de grupos heteroarileno:



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

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

35 La expresión "opcionalmente sustituido" se refiere a un resto en el que todos los sustituyentes son hidrógeno o en el que uno o más de los hidrógenos del resto están reemplazados por sustituyentes no de hidrógeno. También se permiten sustituciones múltiples en el mismo átomo cuando son químicamente factibles (por ejemplo, una sustitución dioxo para proporcionar -S(O)₂-, sustituyentes geminales, anillos heterocicloalquilo o espirocicloalquilo, etc.). En algunas realizaciones, "uno o más" sustituyentes es de uno a tres sustituyentes.

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

45 Un compuesto de una fórmula dada (por ejemplo, el compuesto de Fórmula I) pretende incluir los compuestos de la divulgación, y las sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, mezcla de estereoisómeros o tautómeros de tales compuestos. Además, los compuestos de la divulgación pueden poseer uno o más centros asimétricos, y pueden producirse como una mezcla racémica o como enantiómeros o diaestereoisómeros individuales. El número de estereoisómeros presente en cualquier compuesto dado de una fórmula dada dependerá del número de centros asimétricos presentes (hay 2ⁿ estereoisómeros posibles en el que n es el número de centros asimétricos). Los estereoisómeros individuales pueden obtenerse resolviendo una mezcla racémica o no racémica de un intermedio en alguna etapa apropiada de la síntesis o mediante la resolución del compuesto mediante medios convencionales. Los estereoisómeros individuales (incluyendo enantiómeros y diaestereoisómeros individuales) así como las mezclas racémicas y no racémicas de estereoisómeros se abarcan dentro del alcance de la presente divulgación, todas las cuales están destinadas a representarse por las estructuras de esta memoria descriptiva a menos que se indique otra cosa específicamente.

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

Los "estereoisómeros" son isómeros que difieren únicamente en la forma en que se disponen los átomos en el espacio. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros.

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

- 5 Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí.

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

10 Algunos de los compuestos existen como isómeros tautoméricos o "tautómeros". Los isómeros tautoméricos están en equilibrio unos con los otros. Por ejemplo, los compuestos que contienen amida pueden existir en equilibrio con tautómeros de ácido imídico. Independientemente de qué tautómero se muestre, e independientemente de la naturaleza del equilibrio entre los tautómeros, los compuestos se entienden por un experto en la materia para comprender tanto tautómeros de amida como de ácido imídico. Por lo tanto, los compuestos que contienen amida se entienden que incluyen sus tautómeros de ácido imídico. Del mismo modo, se entiende que los compuestos que contienen ácido imídico incluyen sus tautómeros de amida.

15 "Farmacéuticamente aceptable" significa adecuado para uso en preparaciones farmacéuticas, generalmente considerado como seguro para tal uso, oficialmente aprobado por un organismo regulador de un gobierno nacional o estatal para tal uso, o estar enumerados en la Farmacopea de Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para uso en animales y más particularmente en seres humanos.

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

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

30 45 Cualquier fórmula o estructura dada en el presente documento, que incluye cualquier compuesto proporcionado en el presente documento, también pretende representar formas no marcadas así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Un "isotopo" puede tener las estructuras representadas por las fórmulas dadas en el presente documento, excepto porque uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico seleccionado. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero sin limitación ^2H (deuterio, D), ^3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl y ^{125}I . Diversos compuestos isotópicamente marcados de la presente divulgación, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H , ^{13}C y ^{14}C . Tales compuestos marcados isotópicamente pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios de cinética de reacción, técnicas de detección o formación de imágenes, tal como tomografía de emisión de positrones (PET) o tomografía computerizada de emisión de un solo fotón (SPECT) incluyendo ensayos de distribución en tejido de fármaco o sustrato o en tratamiento radioactivo de pacientes.

50 60 La divulgación también incluyó un compuesto proporcionado en la presente invención en el que de 1 a n átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono está/están sustituidos por deuterio, en la que n es el número de hidrógenos en la molécula. Tales compuestos exhiben una resistencia incrementada al metabolismo y son por lo tanto útiles para aumentar la semivida de cualquier compuesto proporcionado en el presente documento cuando se administra a un mamífero. Véase, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Tales compuestos se sintetizan mediante medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo empleando materiales de partida en los que uno o más hidrógenos se han reemplazado por deuterio.

Los compuestos terapéuticos marcados o sustituidos marcados con deuterio de la descripción pueden tener propiedades mejoradas de DMPK (metabolismo de fármaco y farmacocinética), relacionadas con la distribución, metabolismo y excreción (ADME). La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo aumento de la semivida *in vivo*, reducción de los requerimientos de dosificación y/o una mejora en el índice terapéutico. Un compuesto marcado con ¹⁸F puede ser útil para estudios PET o SPECT. Generalmente, pueden prepararse compuestos de esta divulgación y profármacos de los mismos isotópicamente marcados, realizando los procedimientos desvelados en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritas más adelante, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente en un compuesto proporcionado en el presente documento.

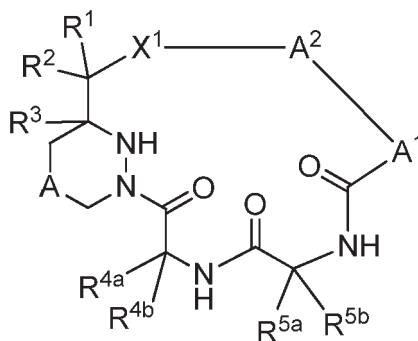
La concentración de tal isótopo más mesado, específicamente deuterio, puede definirse mediante un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de esta divulgación, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular, pretende representar cualquier isótopo estable de ese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

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

El término "tratar", y equivalentes gramaticales del mismo, cuando se usan en el contexto de tratar una enfermedad, significa frenar o detener la progresión de una enfermedad o aliviar al menos un síntoma de una enfermedad, más preferentemente mejorando más de un síntoma de una enfermedad. Por ejemplo, el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C puede incluir la reducción de la carga viral de VHC en un ser humano infectado con VHC, y/o reducir la gravedad de la ictericia presente en un ser humano infectado con el VHC.

Compuestos

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

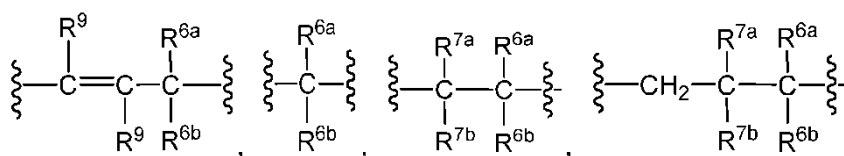


Fórmula I

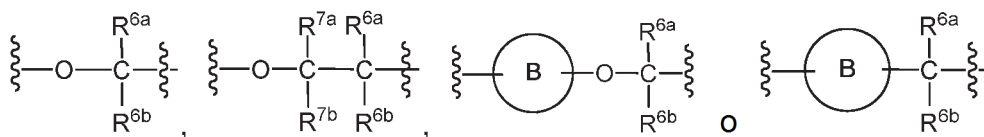
o una sal farmacéuticamente aceptable, isótopo, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, tautómero o éster del mismo, en la que:

A es un enlace, -O-, -S(O)_n-, -NH-, -N(alquil (C₁-C₄))- o alquilleno (C₁-C₂);

A¹ es -CR⁹=CR⁹-,



45



en el que B es arileno, heteroarileno, cicloalquileno o heterocicloalquileno;

5 A² es -CH(R⁸)-arileno, -CH(R⁸)-heteroarileno, -CH(R⁸)-heterocicloalquileno, -CH(R⁸)-cicloalquileno, arileno, heteroarileno o cicloalquileno, en el que A² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, -OR⁹, -SR⁹, -S(O)R⁹, -S(O)₂R⁹, -N(R⁹)₂, halo, haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), ciano y alquilo (C₁-C₈);

10 X¹ es un enlace, -O-, -NH-, -N(alquil (C₁-C₄))- o heterocicloalquileno;

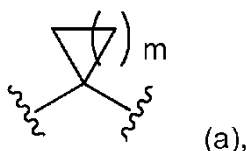
R¹ y R² son independientemente H, alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₄), alquinilo (C₂-C₄), halo, ciano o alcanóilo (C₁-C₄); o R¹ y R², cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, forman -C(=O)-, -C(=S)- o -C(=Nalquil (C₁-C₄))-;

15 R³ es H o alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi (C₁-C₄);

20 R^{4a} y R^{4b} son independientemente H, alquilo (C₁-C₈), arilo, aril-alquilo (C₁-C₄), heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo (C₁-C₄), cicloalquilo o cicloalquilalquilo (C₁-C₄), en el que cada uno de R^{4a} y R^{4b} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en ciano, alcoxi (C₁-C₈), -COOH, -C(O)O-alquilo (C₁-C₈), halo, hidroxilo, amino, monoalquilamino (C₁-C₈), dialquilamino (C₁-C₈), -C(O)-monoalquilamino (C₁-C₈), -C(O)-dialquilamino (C₁-C₈), -C(O)-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que cada sustituyente esté opcionalmente sustituido con uno o más halo, heterocicloalquilo o arilo;

25 R^{5a} y R^{5b} son independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₈), arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, aril-alquilo (C₁-C₄), cicloalquilalquilo (C₁-C₄) o heterocicloalquilalquilo (C₁-C₄), en el que R^{5a} y R^{5b} están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en -N₃, ciano, -COOH, halo, hidroxilo, amino, monoalquilamino (C₁-C₈), dialquilamino (C₁-C₈), arilo y heteroarilo,

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



35 en la que uno o más átomos de carbono en el anillo de Fórmula (a) se reemplazan opcionalmente por un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en la que un átomo del anillo de Fórmula (a) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre que consiste en halo, hidroxilo, -NH₂, -C(O)O-alquilo (C₁-C₈), -C(O)-dialquilamino (C₁-C₈), -C(O)-alquilo (C₁-C₈), -C(O)-heterocicloalquilo, -S(O)₂R¹⁰, -OSi(R¹⁰)₃, alquilo (C₁-C₄), cianoalquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alcanóilo (C₁-C₈) y arilalquilo (C₁-C₄);

45 R^{6a}, R^{6b}, R^{7a} y R^{7b} son independientemente H, hidroxilo, ciano, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₈), -CH₂CH₂CR⁹(=Nalcoxi (C₁-C₄)), arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo, -SR⁹, -S(O)R⁹, -S(O)₂R⁹ o -N(R⁹)₂, en la que cada uno de R^{6a}, R^{6b}, R^{7a} y R^{7b} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₈), arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, monoalquilamino (C₁-C₈), dialquilamino (C₁-C₈), -NHS(O)R⁹, -NHC(O)R⁹, -OC(O)-alquilo (C₁-C₈), -C(O)O-alquilo (C₁-C₈) y alcanóilo (C₁-C₈), en el que cada uno de -OC(O)-alquilo (C₁-C₈) alcoxi (C₁-C₈) está opcionalmente sustituido con uno o más amino, -OC(O)O-alquilo (C₁-C₈) o -Si(R¹⁰)₃; o

50 R^{6a} y R^{6b} forman juntos un espirociclo que tiene Fórmula (a);

cada R⁸ es independientemente H, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₄), alquinilo (C₂-C₄), arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo, en el que R⁸ está opcionalmente sustituido con -OR, -N(R⁹)₂, -CON(R⁹)₂ o ciano;

55 cada R⁹ es independientemente H, alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₄) o alquinilo (C₂-C₄);

cada R¹⁰ es independientemente H, alquilo (C₁-C₄), alqueniilo (C₂-C₄), alquinilo (C₂-C₄), cicloalquilalquilo (C₁-C₄) o arilo, en el que R¹⁰ está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

cada n es independientemente 0, 1 o 2; y

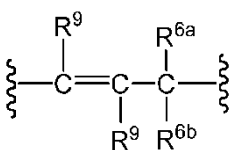
5

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

En una realización, A es metileno.

10 En una realización, A¹ es etenileno, propenileno, etileno, propileno, oxipropileno, oxipropenileno, pirazolileno, fenileno o pirimidinileno.

En una realización, A¹ es

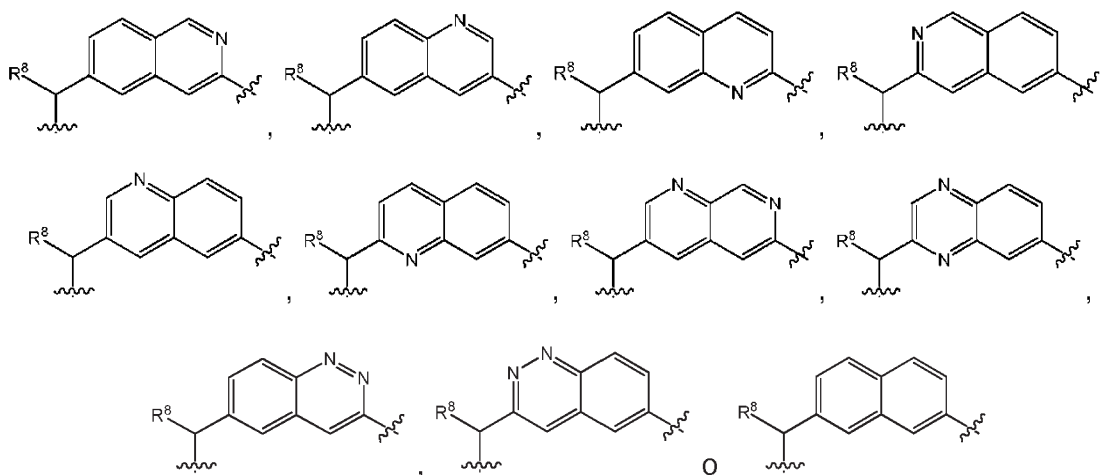


15

En una realización, A² es -CH(R⁸)-arileno o -CH(R⁸)-heteroarileno.

20 En una realización, A² es -CH(R⁸)-quinolinileno, -CH(R⁸)-isoquinolinileno, -CH(R⁸)-naftiridinileno, -CH(R⁸)-cinnolinileno, -CH(R⁸)-quinoxalinileno, -CH(R⁸)-fenileno o -CH(R⁸)-halofenileno.

En una realización, A² es



En una realización, X¹ es -O- o -NH-.

En una realización, R¹ y R², cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, forman -C(=O)-.

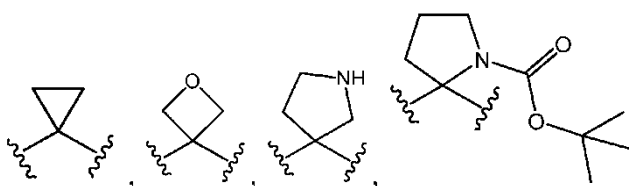
En una realización, R³ es H.

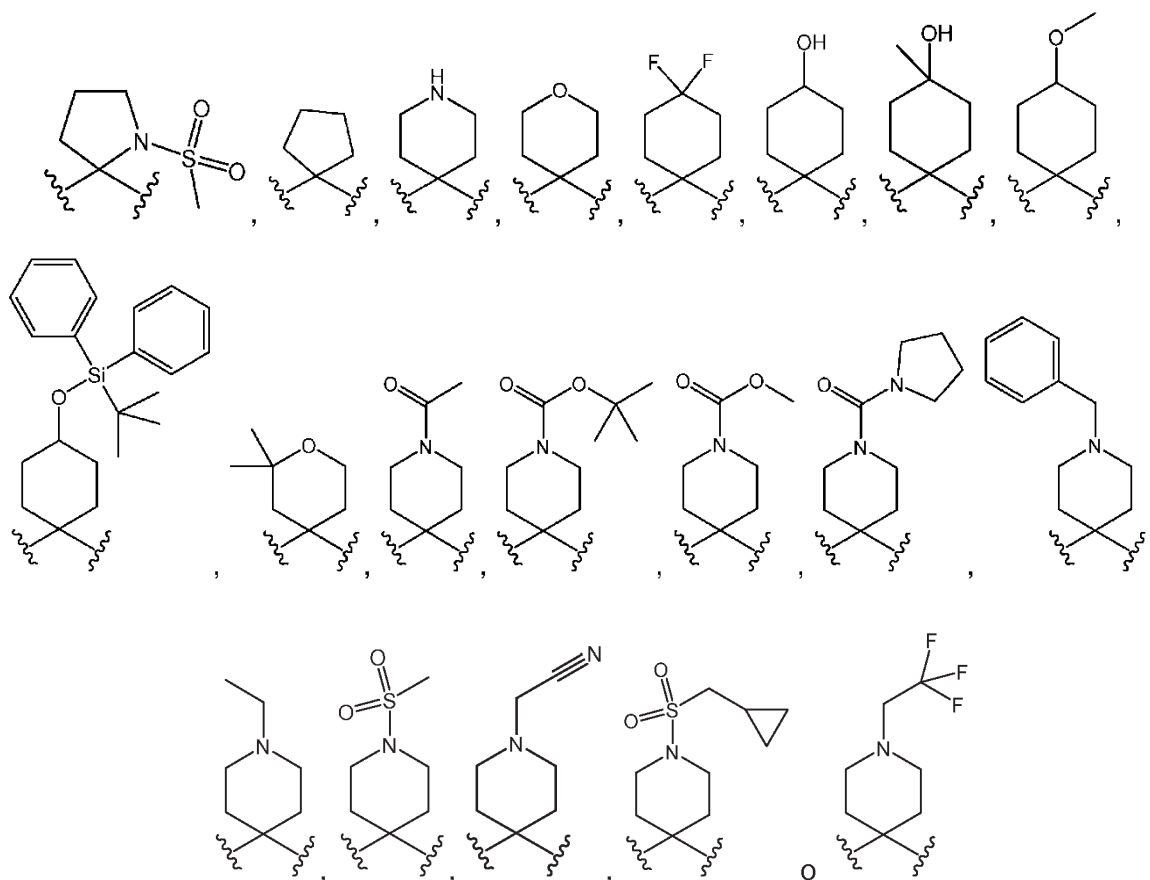
35

En una realización, R^{6a} es H y R^{6b} es H o alquilo (C₁-C₄) o R^{6a} y R^{6b} forman juntos un espirociclo que tiene Fórmula (a).

En una realización, R^{6a} y R^{6b} forman

40





5

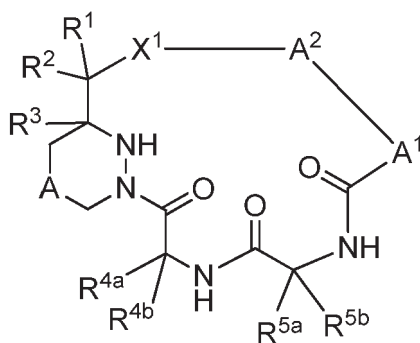
En una realización, R³ es H; R^{5a} es H; R^{5b} es H, alquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), azidoalquilo (C₁-C₈), arilo, cicloalquilo, aril-alquilo (C₁-C₄), cicloalquilalquilo (C₁-C₄), heterocicloalquilalquilo (C₁-C₄) o arilheterocicloalquilalquilo (C₁-C₄); R^{6a} es H; y R^{6b} es H, alquilo (C₁-C₄) o hidroxialquilo (C₁-C₄).

10

En una realización, X¹ es -O- o -NH-; R¹ y R², cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, forman -C(=O)-; R³ es H; R^{4a} es H; R^{4b} es metilo; R^{5a} es H y R^{5b} es iso-propilo, propenilo o propinilo; y R⁸ es metilo.

15

En algunas realizaciones, el caso presente se refiere a compuestos de Fórmula I:



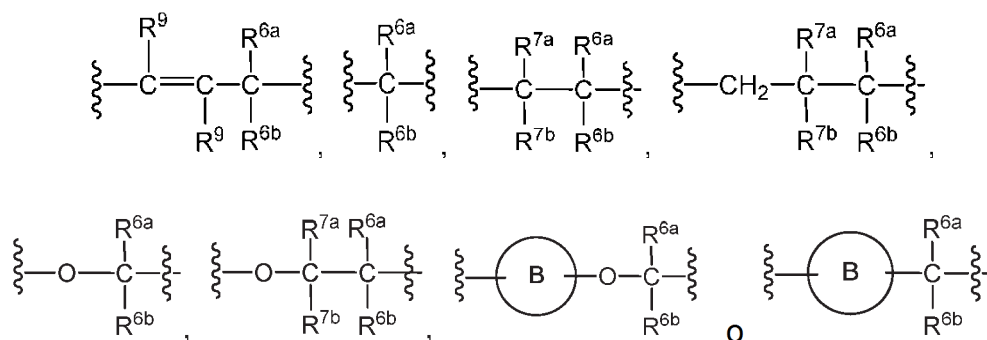
Fórmula I

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

20

A es un enlace, -O-, -S(O)_n-, -NH-, -N(alquil (C₁-C₄))- o alquileo (C₁-C₂);

A¹ es -CR⁹=CR⁹-,



5 en el que B es arileno, heteroarileno, cicloalquileno o heterocicloalquileno;

A² es -CH(R⁸)-arileno, -CH(R⁸)-heteroarileno, -CH(R⁸)-heterocicloalquileno, -CH(R⁸)-cicloalquileno, arileno o cicloalquileno, en el que A² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre OR⁹, -SR⁹, -S(O)R⁹, -S(O)₂R⁹, -N(R⁹)₂, halo, haloalquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), ciano y alquilo (C₁-C₈);

10

X¹ es un enlace, -O-, -NH-, -N(alquil (C₁-C₄))- o heterocicloalquileno;

R¹ y R² son independientemente H, alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₄), alquinilo (C₂-C₄), halo, ciano o alcanóilo (C₁-C₄); o

15

R¹ y R², cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, forman -C(=O)-, -C(=S)- o -C(=Nalquil (C₁-C₄))-;

R³ es H o alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi;

20

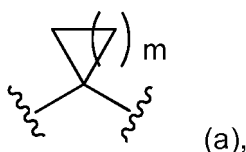
R^{4a} y R^{4b} son independientemente H, alquilo (C₁-C₈), arilo, aril-alquilo (C₁-C₄), heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo (C₁-C₄), cicloalquilo o cicloalquilalquilo (C₁-C₄), en el que cada uno de R^{4a} y R^{4b} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre ciano, -COOH, halo, hidroxilo, amino, monoalquilamino (C₁-C₈), dialquilamino (C₁-C₈), arilo y heteroarilo;

25

R^{5a} y R^{5b} son independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₈), arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, aril-alquilo (C₁-C₄), cicloalquilalquilo (C₁-C₄) o heterocicloalquilalquilo (C₁-C₄), en el que R⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -N₃, ciano, -COOH, halo, hidroxilo, amino, monoalquilamino (C₁-C₈), dialquilamino (C₁-C₈), arilo y heteroarilo, o

30

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



35 en el que un átomo del anillo de carbono de Fórmula (a) está opcionalmente sustituido con uno o más heteroátomo seleccionado entre SO, SO₂, O y N, y en el que un átomo un átomo del anillo de carbono de Fórmula (a) tiene opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, -NH₂, alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄);

40 R^{6a}, R^{6b}, R^{7a} y R^{7b} son independientemente H, hidroxilo, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₈), -CH₂CH₂CR⁹(=Nalcoxi (C₁-C₄)), arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, -SR⁹, -S(O)R⁹, -S(O)₂R⁹ o -N(R⁹)₂, en la que cada uno de R^{6a}, R^{6b}, R^{7a} y R^{7b} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, ciano, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₈), arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, monoalquilamino (C₁-C₈), dialquilamino (C₁-C₈), -NHS(O)R⁹, -NHC(O)R⁹ y alcanóilo (C₁-C₈); o

45

R^{6a} y R^{6b} forman juntos un espirociclo que tiene Fórmula (a);

cada R⁸ es independientemente H, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₄), alquinilo (C₂-C₄), arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo, en el que R⁸ está opcionalmente sustituido con -OR, -N(R⁹)₂, -CON(R⁹)₂, o ciano;

50

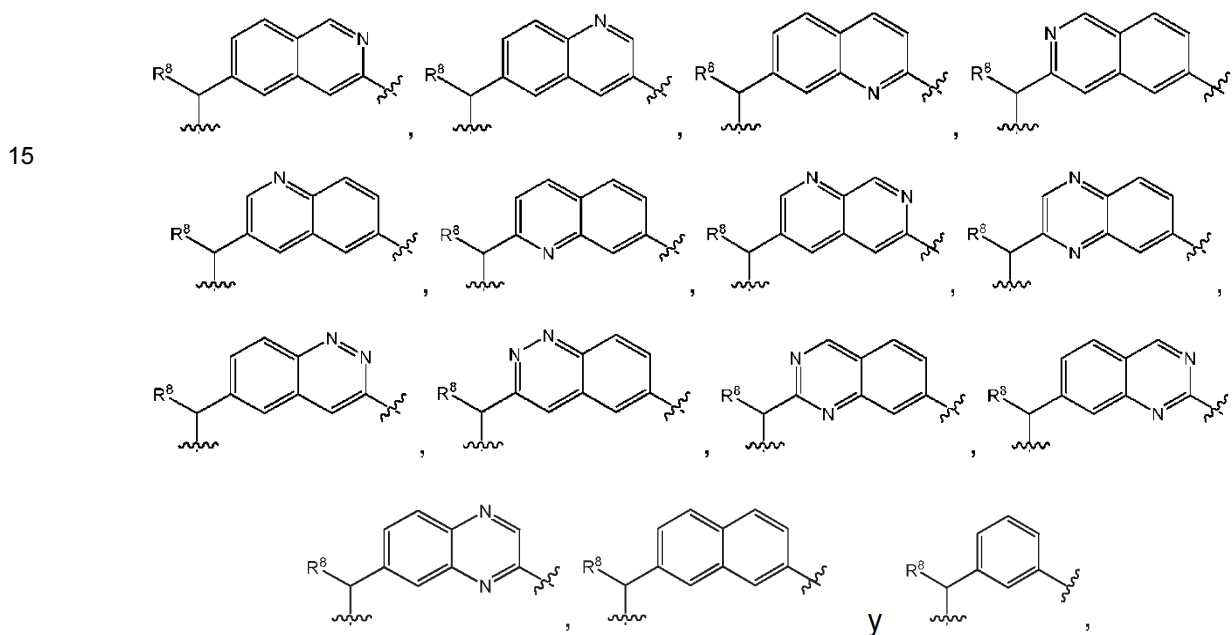
cada R⁹ es independientemente H, alquilo (C₁-C₄), alqueno (C₂-C₄) o alquino (C₂-C₄);

cada n es independientemente 0, 1 o 2; y

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

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

10 En otro aspecto de la realización, A² es -CH(R⁸)-quinolinileno, -CH(R⁸)-isoquinolinileno, -CH(R⁸)-naftiridinileno, -CH(R⁸)-cinnolinileno, -CH(R⁸)-quinoxalinileno, -CH(R⁸)-fenileno o -CH(R⁸)-halofenileno. En diversos aspectos de la realización, A² se selecciona entre

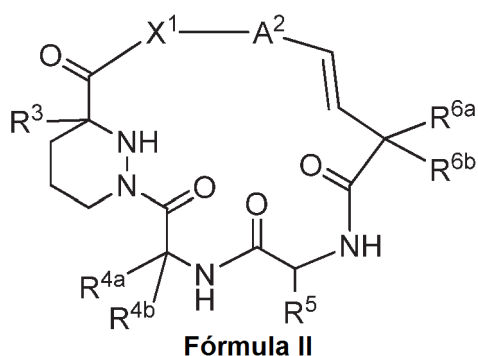


en el que el enlace izquierdo del engarce A⁵ se une a X¹.

25 En otro aspecto de la realización, X¹ es -O- o -NH-; R¹ y R², cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, forman -C(=O)-; R³ es H; R^{4a} es H; R^{4b} es metilo; R⁵ es iso-propilo, propenilo o propinilo; y R⁸ es metilo.

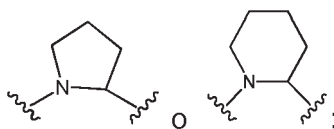
En otro aspecto de la realización, R^{6a} es H y R^{6b} es H o alquilo (C₁-C₄) o R^{6a} y R^{6b} forman juntos un espirociclo que tiene Fórmula (a).

30 En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula II:



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

A² es -CH(R⁸)-arileno, -CH(R⁸)-heteroarileno, -CH(R⁸)-heterocicloalquileno, -CH(R⁸)-cicloalquileno o cicloalquileno;
 X¹ es un enlace, -O-, -NH-, -N(CH₃)-,



5

R³ es H o alquilo (C₁-C₄);

R^{4a} y R^{4b} son independientemente H, alquilo (C₁-C₈), arilo, aril-alquilo (C₁-C₄), heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo (C₁-C₄), cicloalquilo o cicloalquilalquilo (C₁-C₄), en el que cada uno de R^{4a} y R^{4b} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en ciano, alcoxi (C₁-C₈), -COOH, -C(O)O-alquilo (C₁-C₈), halo, hidroxilo, amino, monoalquilamino (C₁-C₈), dialquilamino (C₁-C₈), -C(O)-monoalquilamino (C₁-C₈), -C(O)-dialquilamino (C₁-C₈), -C(O)-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que cada sustituyente esté opcionalmente sustituido con uno o más halo, heterocicloalquilo o arilo;

10

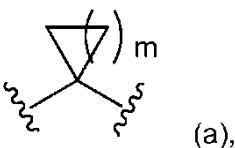
R⁵ es alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₈), arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, aril-alquilo (C₁-C₄), cicloalquilalquilo (C₁-C₄) o heterocicloalquilalquilo (C₁-C₄), en el que R⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -N₃, ciano, -COOH, halo, hidroxilo, amino, monoalquilamino (C₁-C₈), dialquilamino (C₁-C₈), arilo y heteroarilo, R^{6a} y R^{6b} son independientemente H, hidroxilo, ciano, alquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₈), -CH₂CH₂CR⁹(=Nalcoxi (C₁-C₄)), arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, -SR⁹, -S(O)R⁹, -S(O)₂R⁹ o -N(R⁹)₂, en el que cada uno de R^{6a} y R^{6b} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₈), arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, monoalquilamino (C₁-C₈), dialquilamino (C₁-C₈), -NHS(O)R⁹, -NHC(O)R⁹, -OC(O)-alquil (C₁-C₈)-C(O)O-alquilo (C₁-C₈) y alcanóilo (C₁-C₈), en el que cada uno de -OC(O)-alquilo (C₁-C₈) o alcoxi (C₁-C₈) está opcionalmente sustituido con uno o más amino, -OC(O)O-alquilo (C₁-C₈) o -Si(R¹⁰)₃; o

15

20

25

R^{6a} y R^{6b} forman juntos un espirociclo que tiene Fórmula (a);



30

en la que uno o más átomos de carbono en el anillo de Fórmula (a) se reemplazan opcionalmente por un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en la que un átomo del anillo de Fórmula (a) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre que consiste en halo, hidroxilo, -NH₂, -C(O)O-alquilo (C₁-C₈), -C(O)-dialquilamino (C₁-C₈), -C(O)-alquilo (C₁-C₈), -C(O)-heterocicloalquilo, -S(O)₂R¹⁰, -OSi(R¹⁰)₃, alquilo (C₁-C₄), cianoalquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alcanóilo (C₁-C₈) y arilalquilo (C₁-C₄); y

35

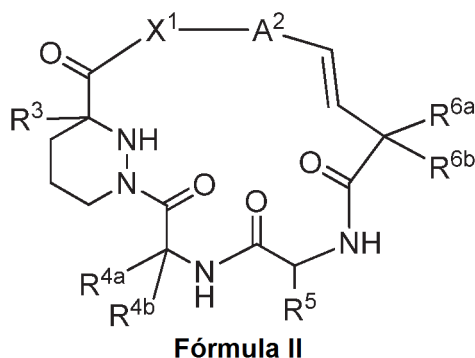
R⁸ es H o alquilo (C₁-C₄);

cada R⁹ es independientemente H, alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₄) o alquinilo (C₂-C₄); y

cada R¹⁰ es independientemente H, alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₄), alquinilo (C₂-C₄), cicloalquilalquilo (C₁-C₄) o arilo, en el que R¹⁰ está opcionalmente sustituido con uno o más halo.

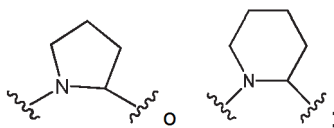
40

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



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

A² es -CH(R⁸)-arileno, -CH(R⁸)-heteroarileno, -CH(R⁸)-heterocicloalquileo, -CH(R⁸)-cicloalquileo o cicloalquileo;
X¹ es un enlace, -O-, -NH-, -N(CH₃)-,



5

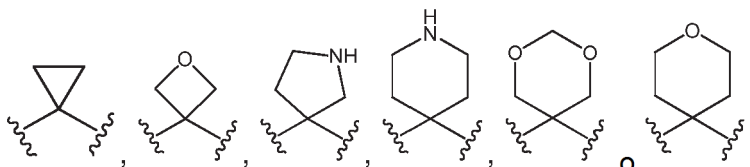
R³ es H o alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi (C₁-C₄);

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

10 R⁵ es H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₈), arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, aril-alquilo (C₁-C₄), cicloalquilalquilo (C₁-C₄) o heterocicloalquilalquilo (C₁-C₄), en el que R⁵ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -N₃, halo, hidroxilo, dialquilamino (C₁-C₈), arilo o heteroarilo;

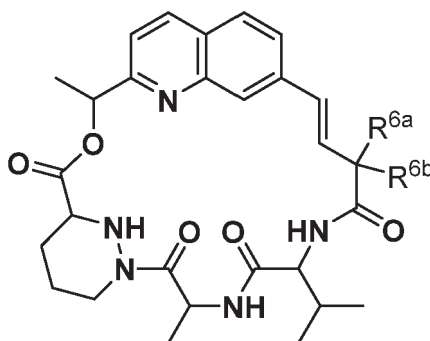
R^{6a} y R^{6b} son independientemente H, -OH, alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₈), en el que cada uno de R^{6a} y R^{6b} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, dialquilamino (C₁-C₈) y alcanoilo (C₁-C₈); o

15 R^{6a} y R^{6b} forman juntos



20 y
R⁸ es H o alquilo (C₁-C₄).

En otra realización más, se proporciona un compuesto de Fórmula IIa:



Fórmula IIa

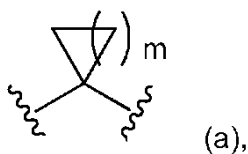
25

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

30 R^{6a} y R^{6b} son independientemente H, hidroxilo, ciano, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₈), -CH₂CH₂CR⁹(=Nalcoxi (C₁-C₄)), arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, -SR⁹, -S(O)R⁹, -S(O)₂R⁹ o -N(R⁹)₂, en el que cada uno de R^{6a} y R^{6b} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₈), arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, monoalquilamino (C₁-C₈), dialquilamino (C₁-C₈), -NHS(O)R⁹, -NHC(O)R⁹, -OC(O)-alquil (C₁-C₈)-C(O)O-alquilo (C₁-C₈) y alcanoilo (C₁-C₈), en el que cada uno de -OC(O)-alquilo (C₁-C₈) o alcoxi (C₁-C₈) está opcionalmente sustituido con uno o más amino, -OC(O)O-alquilo (C₁-C₈) o -Si(R¹⁰)₃ o

35

R^{6a} y R^{6b} forman juntos un espirociclo que tiene Fórmula (a);

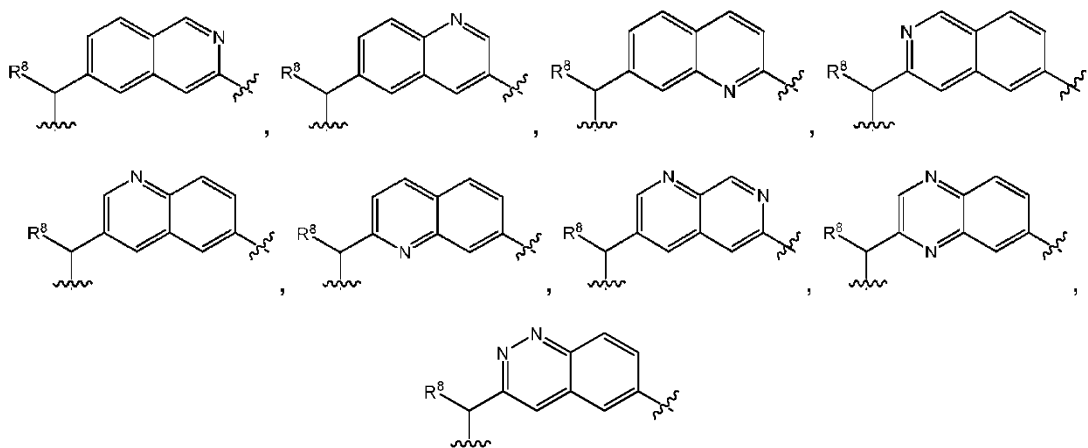


5 en la que uno o más átomos de carbono en el anillo de Fórmula (a) se reemplazan opcionalmente por un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en la que un átomo del anillo de Fórmula (a) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre que consiste en halo, hidroxilo, -NH₂, -C(O)O-alquilo (C₁-C₈), -C(O)-dialquilamino (C₁-C₈), -C(O)-alquilo (C₁-C₈), -C(O)-heterocicloalquilo, -S(O)₂R¹⁰, -OSi(R¹⁰)₃, alquilo (C₁-C₄), cianoalquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alcanóilo (C₁-C₈) y arilalquilo (C₁-C₄);

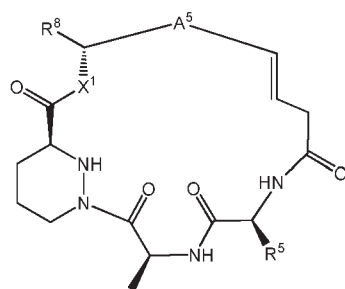
10 cada R⁹ es independientemente H, alquilo (C₁-C₄), alquenoilo (C₂-C₄) o alquinilo (C₂-C₄); y

15 cada R¹⁰ es independientemente H, alquilo (C₁-C₄), alquenoilo (C₂-C₄), alquinilo (C₂-C₄), cicloalquilalquilo (C₁-C₄) o arilo, en el que R¹⁰ está opcionalmente sustituido con uno o más halo.

En diversos aspectos de la realización, A² es

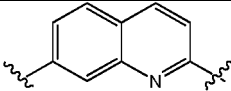
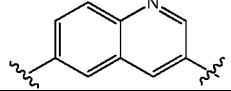
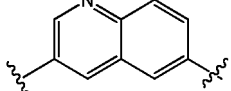
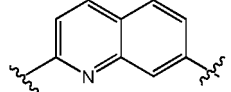
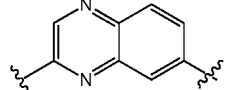
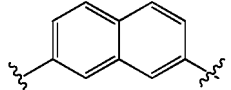


20 En un aspecto de la realización, R³ es H; R⁵ es H, alquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₁-C₈), arilo, cicloalquilo, arilalquilo (C₁-C₄) o cicloalquilalquilo (C₁-C₄); y R^{6a} y R^{6b} son H. Los ejemplos no limitantes de compuestos incluyen los siguientes compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

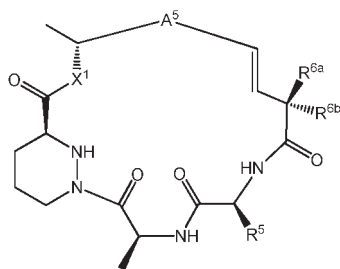


Fórmula (II-a)

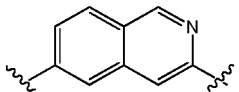
Compuesto n.º	A ⁵	X ¹	R ⁵	R ⁸
a-1		-O-	-CH ₂ (OH)	Metilo
a-2		-O-	-CH(OH)CH ₃	Metilo
a-3		-O-	Ciclohexilo	Metilo
a-4		-O-	Bencilo	Metilo
a-5		-O-	Feniletilo	Metilo
a-6		-O-	Propilo	-CF ₃ ;
a-7		-O-	Iso-propilo	Metilo

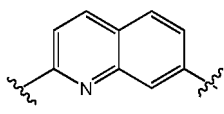
a-8		-O-	Propilo	Metilo	
a-9		-NH-	-CH ₂ (OH)	Metilo	
a-10		-NH-	-CH(OH)CH ₃	Metilo	
a-11		-NH-	Ciclohexilo	Metilo	
a-12		-NH-	Bencilo	Metilo	
a-13		-NH-	Feniletilo	Metilo	
a-14		-NH-	Propilo	-CF ₃ ;	
a-15		-NH-	Iso-propilo	Metilo	
a-16		-NH-	Propilo	Metilo	
a-17			-O-	Iso-propilo	Metilo
a-18			-NH-	Iso-propilo	Metilo
a-19			-O-	Iso-propilo	Metilo
a-20			-NH-	Iso-propilo	Metilo
a-21			-O-	Iso-propilo	Metilo
a-22			-NH-	Iso-propilo	Metilo
a-23			-O-	Iso-propilo	Metilo
a-24	-NH-		Iso-propilo	Metilo	
a-25		-O-	Iso-propilo	Metilo	
a-26		-NH-	Iso-propilo	Metilo	
a-27		-O-	Iso-propilo	Metilo	
a-28		-NH-	Iso-propilo	Metilo	

5 En otro aspecto de la realización, R³ es H; R⁵ es H, alquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), azidoalquilo (C₁-C₈), arilo, aril-alquilo (C₁-C₄), cicloalquilalquilo (C₁-C₄), heterocicloalquilalquilo (C₁-C₄) o arilheterocicloalquilalquilo (C₁-C₄); R^{6a} es H; y R^{6b} es alquilo (C₁-C₄) o hidroxialquilo (C₁-C₄). Los ejemplos no limitantes de tales compuestos incluyen los siguientes compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

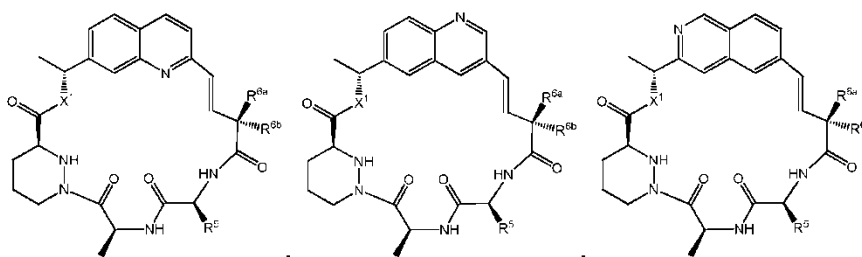


Fórmula (II-b)

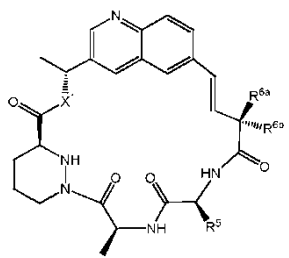
Compuesto n.º	A5	x1	R5	R6a	R6b
b-1		-O-	Iso-propilo	Metilo	H
b-2		-O-	Iso-propilo	H	Metilo
b-3		-O-	Iso-propilo	Etilo	H
b-4		-O-	Iso-propilo	-CH(OH)CH ₃	H
b-5		-NH-	Iso-propilo	Metilo	H
b-6		-NH-	Iso-propilo	H	Metilo

b-7		-NH-	Iso-propilo	Etilo	H
b-8		-NH-	Iso-propilo	-CH(OH)CH ₃	H
b-9		-O-	Iso-propilo	Metilo	H
b-10		-O-	Iso-propilo	H	Metilo
b-11		-O-	Iso-propilo	Etilo	H
b-12		-O-	Iso-propilo	-CH(OH)CH ₃	H
b-13		-NH-	Iso-propilo	Metilo	H
b-14		-NH-	Iso-propilo	H	Metilo
b-15		-NH-	Iso-propilo	Etilo	H
b-16	-NH-	Iso-propilo	-CH(OH)CH ₃	H	

También se incluyen compuestos que tienen las siguientes fórmulas:



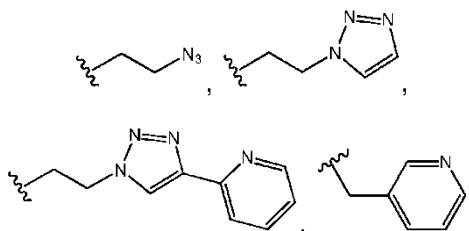
5
y



10 en las que los compuestos de las fórmulas anteriores tienen la misma combinación o patrones de sustituyentes dados en la tabla para los Compuestos b-1 a b-8.

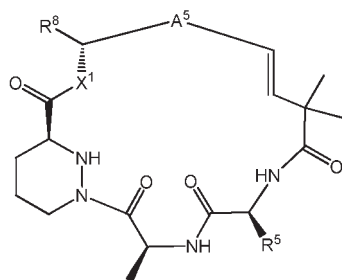
En otro aspecto de la realización, R³ es H; R⁵ es H, alquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), azidoalquilo (C₁-C₈), arilo, aril-alquilo (C₁-C₄), cicloalquilalquilo (C₁-C₄), heterocicloalquilalquilo (C₁-C₄) o heteroarilheterocicloalquilalquilo (C₁-C₄); y ambos, R^{6a} y R^{6b} son metilo. En un aspecto de esta forma de realización, R⁵ es

15



20

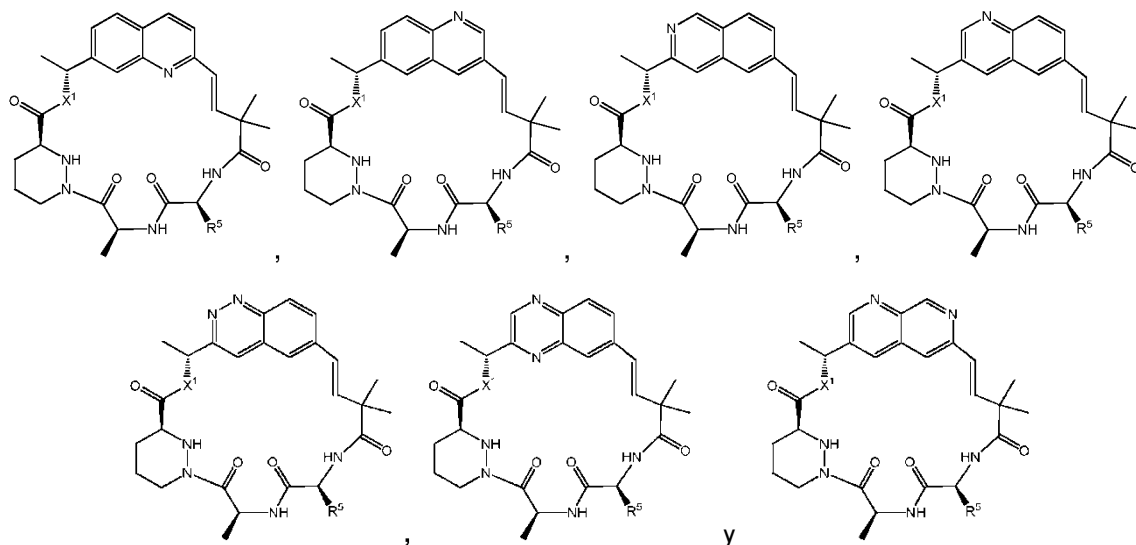
-CH₂CH=CH₂ o -CH₂C≡CH. Los ejemplos no limitantes de tales compuestos incluyen los siguientes compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



Fórmula (II-c)

N° de Comp.	X ¹	R ⁵	N° de Comp.	X ¹	R ⁵
Compuestos c-1 a c-14:			Compuestos c-15 a c-28:		
c-1	-O-	Iso-propilo	c-15	-O-	Iso-propilo
c-2	-O-	-CH ₂ CH ₂ N ₃	c-16	-O-	-CH ₂ CH ₂ N ₃
c-3	-O-		c-17	-O-	
c-4	-O-		c-18	-O-	
c-5	-O-		c-19	-O-	
c-6	-O-	-CH ₂ CH=CH ₂	c-20	-O-	-CH ₂ CH=CH ₂
c-7	-O-	-CH ₂ C≡CH	c-21	-O-	-CH ₂ C≡CH
c-8	-NH-	Iso-propilo	c-22	-NH-	Iso-propilo
c-9	-NH-	-CH ₂ CH ₂ N ₃	c-23	-NH-	-CH ₂ CH ₂ N ₃
c-10	-NH-		c-24	-NH-	
c-11	-NH-		c-25	-NH-	
c-12	-NH-		c-26	-NH-	
c-13	-NH-	-CH ₂ CH=CH ₂	c-27	-NH-	-CH ₂ CH=CH ₂
c-14	-NH-	-CH ₂ C≡CH	c-28	-NH-	-CH ₂ C≡CH

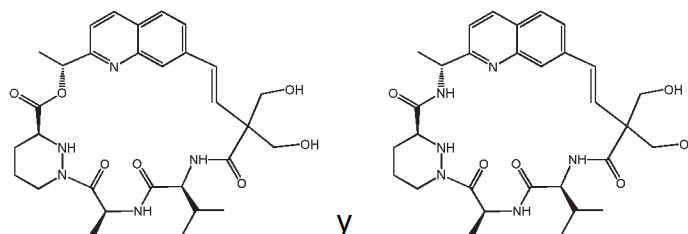
También se incluyen compuestos que tienen las siguientes fórmulas:



5

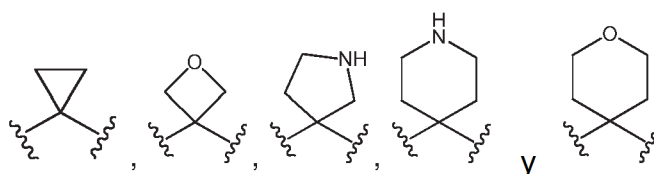
en las que los compuestos de las fórmulas anteriores tienen la misma combinación o patrones de sustituyentes dados en la tabla para los Compuestos c-1 a c-14.

- 10 En otro aspecto de la realización, R³ es H; R⁵ es H, alquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), azidoalquilo (C₁-C₈), arilo, aril-alquilo (C₁-C₄), cicloalquilalquilo (C₁-C₄), heterocicloalquilalquilo (C₁-C₄) o heteroarilheterocicloalquilalquilo (C₁-C₄); y ambos, R^{6a} y R^{6b} son hidroximetilo. Los ejemplos no limitantes de tales compuestos incluyen los siguientes compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



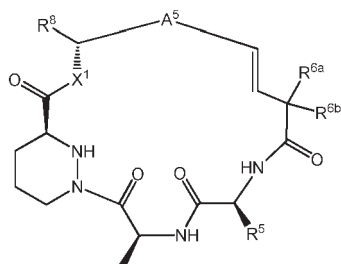
15

En otro aspecto de la realización, R³ es H; y R^{6a} y R^{6b} forman un espirociclo seleccionado entre



20

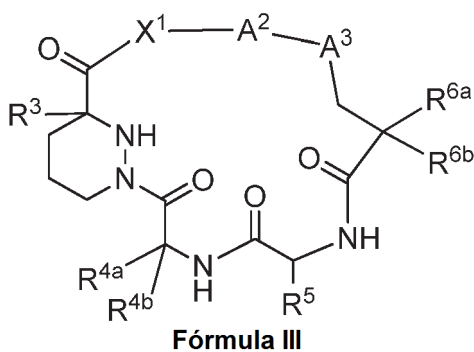
Los ejemplos no limitantes de tales compuestos incluyen los siguientes compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



Fórmula (II-d)

Compuesto n.º	A ⁵	X ¹	R ^{6a} y R ^{6b}
d-1		-O-	
d-2		-NH-	
d-3		-O-	
d-4		-NH-	
d-5		-O-	
d-6		-NH-	
d-7		-O-	
d-8		-NH-	
d-9		-O-	
d-10		-NH-	
d-11		-O-	
d-12		-NH-	
d-13		-O-	
d-14		-NH-	
d-15		-O-	
d-16		-NH-	
d-17		-O-	
d-18		-NH-	
d-19		-O-	
d-20		-NH-	

En otra realización más, se proporciona un compuesto de Fórmula III:



5

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

10 A² es -CH(R⁸)-arileno, -CH(R⁸)-heteroarileno, -CH(R⁸)-heterocicloalquileo, -CH(R⁸)-cicloalquileo o cicloalquileo;

A³ es -CH₂- o -O-;

15 X¹ es -O-, -N(CH₃)- o -NH-;

R³ es H o alquilo (C₁-C₄);

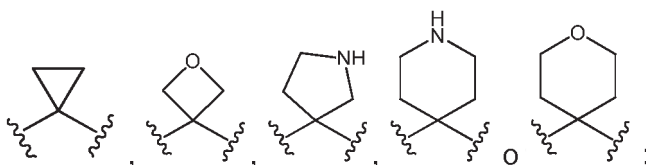
R^{4a} es H;

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

5 R⁵ es H, alquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), azidoalquilo (C₁-C₈), cicloalquilo, aril-alquilo (C₁-C₄), cicloalquilalquilo (C₁-C₄), heterocicloalquilalquilo (C₁-C₄) o heteroarilheteroarilalquilo (C₁-C₄);

10 R^{6a} y R^{6b} son independientemente H, -OH, alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₈), en el que cada uno de R^{6a} y R^{6b} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo (C₁-C₄), arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, dialquilamino (C₁-C₈) y alcanilo (C₁-C₈); o

R^{6a} y R^{6b} forman juntos



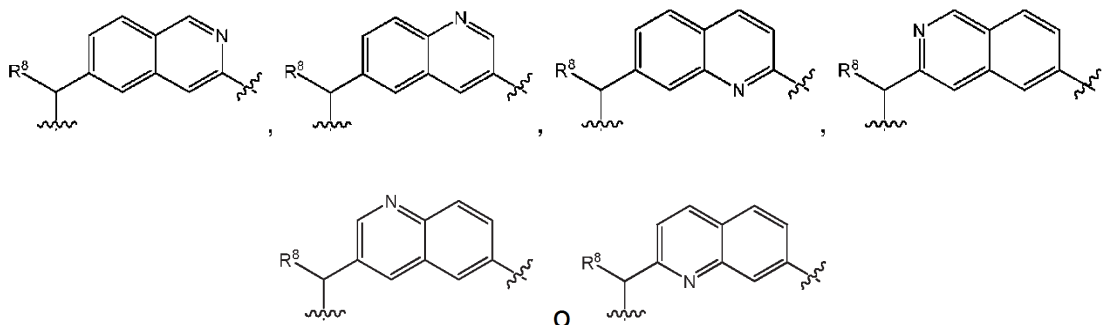
15

y

R⁸ es H o alquilo (C₁-C₄).

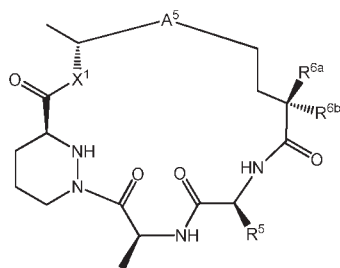
20

En un aspecto de la realización, A² es



25

En un aspecto de la realización, R³ es H; y A³ es -CH₂-. Los ejemplos no limitantes de tales compuestos incluyen los siguientes compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



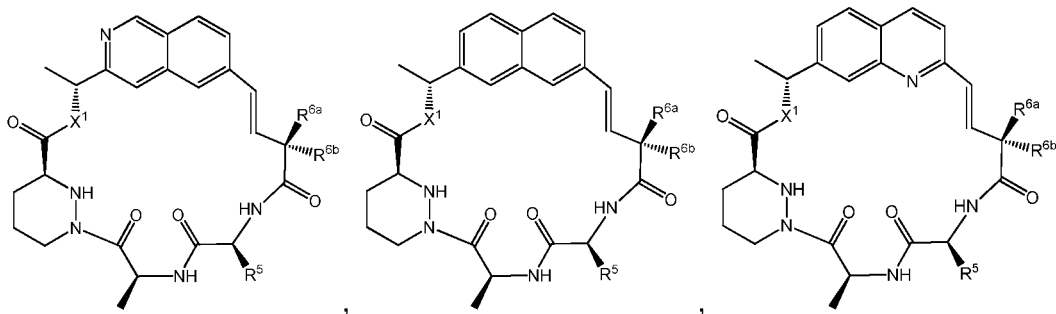
Fórmula (II-e)

30

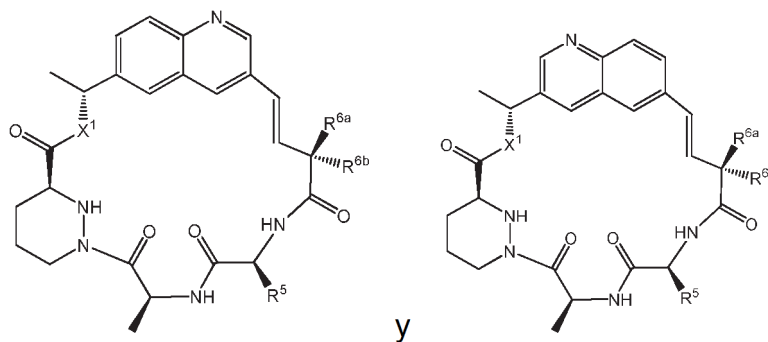
Compuesto n.º	A5	X1	R5	R6a	R6b
e-1		-O-	Iso-propilo	H	H
e-2		-O-	Iso-propilo	Metilo	H
e-3		-O-	Iso-propilo	Metilo	Metilo

e-4		-O-	Iso-propilo		
e-5		-NH-	Iso-propilo	H	H
e-6		-NH-	Iso-propilo	Metilo	H
e-7		-NH-	Iso-propilo	Metilo	Metilo
e-8		-NH-	Iso-propilo		
e-9		-O-	Iso-propilo	H	H
e-10		-O-	Iso-propilo	Metilo	H
e-11		-O-	Iso-propilo	Metilo	Metilo
e-12		-O-	Iso-propilo		
e-13		-NH-	Iso-propilo	H	H
e-14		-NH-	Iso-propilo	Metilo	H
e-15		-NH-	Iso-propilo	Metilo	Metilo
e-16		-NH-	Iso-propilo		

También se incluyen compuestos que tienen las siguientes fórmulas:



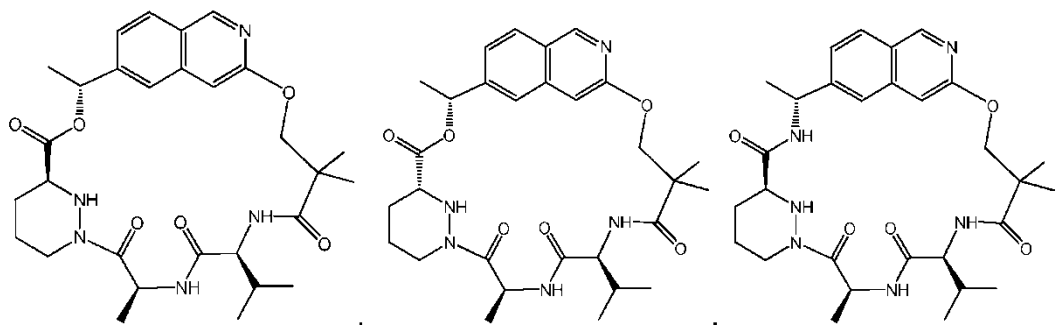
5



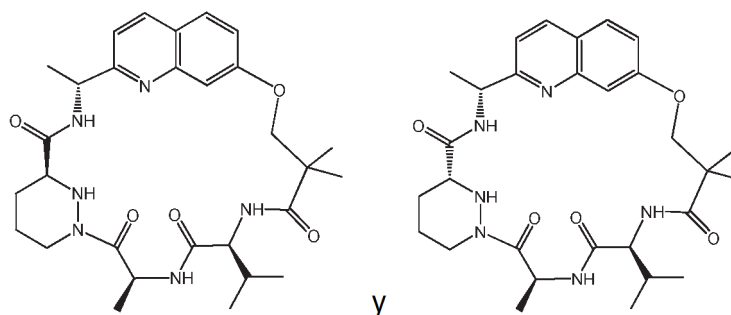
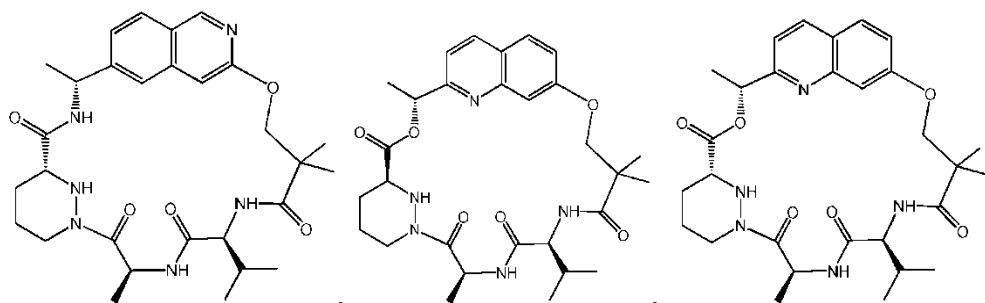
y

en las que los compuestos de las fórmulas anteriores tienen la misma combinación o patrones de sustituyentes dados en la tabla para los Compuestos e-1 a e-8.

En otro aspecto de la realización, R^3 es H; y A^3 es -O-. Los ejemplos no limitantes de tales compuestos incluyen los siguientes compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

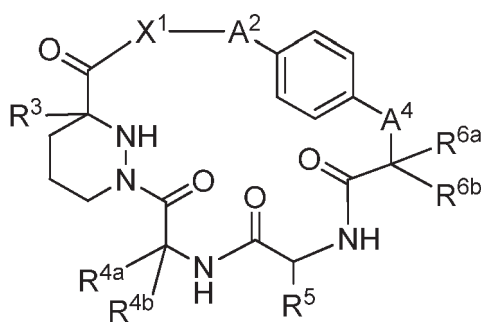


5



y

10 En otra realización más, se proporciona un compuesto de Fórmula IV:



Fórmula IV

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

A^2 es -CH(R^8)-arileno, -CH(R^8)-heteroarileno, -CH(R^8)-heterocicloalquileo, -CH(R^8)-cicloalquileo o cicloalquileo;

A^4 es elace o -O-.

20 X^1 es -O-, -N(CH₃)- o -NH-;

R^3 es H o alquilo (C₁-C₄);

R^{4a} es H;

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

R⁵ es H, alquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), azidoalquilo (C₁-C₈), cicloalquilo, aril-alquilo (C₁-C₄), cicloalquilalquilo (C₁-C₄), heterocicloalquilalquilo (C₁-C₄) o heteroarilheteroarilalquilo (C₁-C₄);

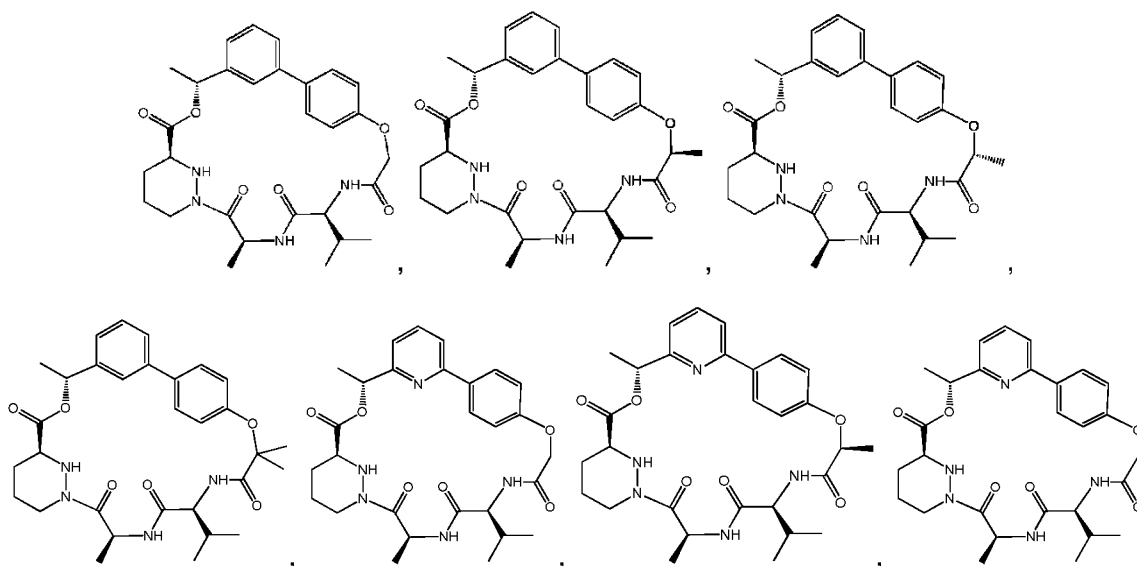
5 R^{6a} y R^{6b} son independientemente H, -OH, alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₈), en la que cada uno de R^{6a} y

R^{6b} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo (C₁-C₄), arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, dialquilamino (C₁-C₈) y alcanilo (C₁-C₈); y

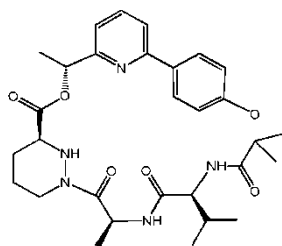
10 R⁸ es H o alquilo (C₁-C₄).

En un aspecto de la realización, A² es -CH(R⁸)-arileno o -CH(R⁸)-heteroarileno; R³ es H; y A⁴ es -O-. Los ejemplos no limitantes de tales compuestos incluyen los siguientes compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

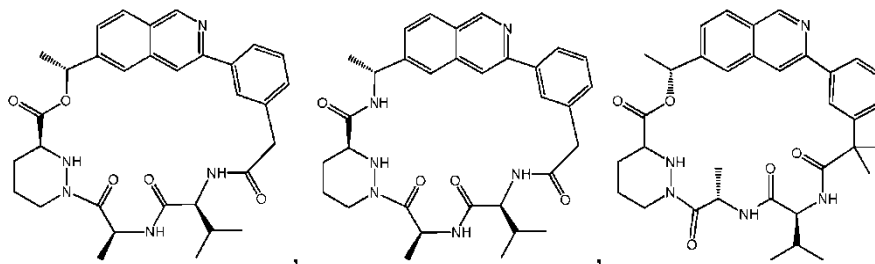
15



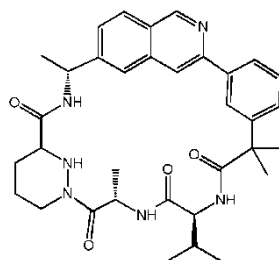
20 y



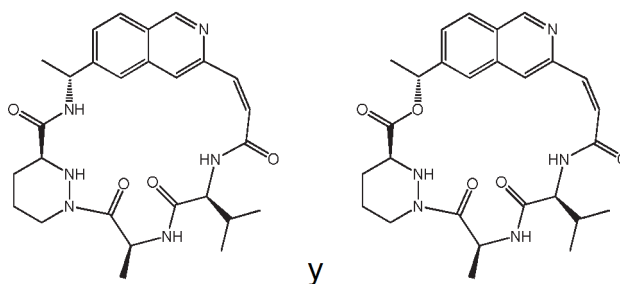
25 En otro aspecto de la realización, A² es -CH(R⁸)-arileno o -CH(R⁸)-heteroarileno; R³ es H; y A⁴ es enlace. Los ejemplos no limitantes de tales compuestos incluyen los siguientes compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



30 y



- 5 En otro aspecto más de la realización, A¹ es etenileno; A² es -CH(R⁸)-arileno, arileno, -CH(R⁸)-heteroarileno, -CH(R⁸)-heterocicloalquileo, -CH(R⁸)-cicloalquileo o cicloalquileo; X¹ es -O-, -NH- o -N(alquil (C₁-C₄))- . Los ejemplos no limitantes de tales compuestos incluyen los siguientes compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



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

Preparación de compuestos macrocíclicos

- 20 Un compuesto de la presente invención tal como los de Fórmulas (I) y (II) se puede preparar de acuerdo con los esquemas descritos a continuación, pero se apreciará que también pueden usarse las modificaciones del proceso ilustrado u otro proceso. Como se ilustra en el Esquema 1, los compuestos macrocíclicos M (Q es NH) se sintetizan a partir de los cinco componentes clave A-E combinándolos juntos en secuencia con el uso apropiado de grupos protectores (PG₁-PG₈) por un experto en la materia. Las líneas discontinuas numeradas 1-5 denominada en lo
 25 sucesivo Conexión 1, Conexión 2, etc., respectivamente, son las 5 conexiones para combinar los componentes A-E. El orden en que se producen las conexiones específicas, puede variar, y dependen de la elección de los grupos protectores y de la química requerida. Típicamente, las Conexiones 3, 4 o 5 se usan como la etapa final de macrociclación.

bornonato de arilo o vinilo y B contiene un haluro o triflato de vinilo o arilo.

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

Como alternativa, La Conexión 4 puede ser un enlace carbono-nitrógeno, y en este caso alquilación típica, la sustitución aromática nucleófila o las condiciones de Buchwald pueden utilizarse entre un grupo amina y un haluro de alquilo o haluro de heteroarilo. Por ejemplo, la amina y el haluro de alquilo o heteroarilo se mezclan y se calientan en un disolvente inerte, por ejemplo, CPME, en presencia de una base, por ejemplo, carbonato de cesio, hidruro sódico, etc. Un procedimiento alternativo para la conexión carbono-nitrógeno consiste en realizar una aminación reductora entre una amina y un compuesto carbonilo. Típicamente la amina y el aldehído o cetona se mezclan en un disolvente inerte, por ejemplo, dioxano y se trata después de un periodo de tiempo con borohidruro de acetoxi de sodio o agente reductor alternativo.

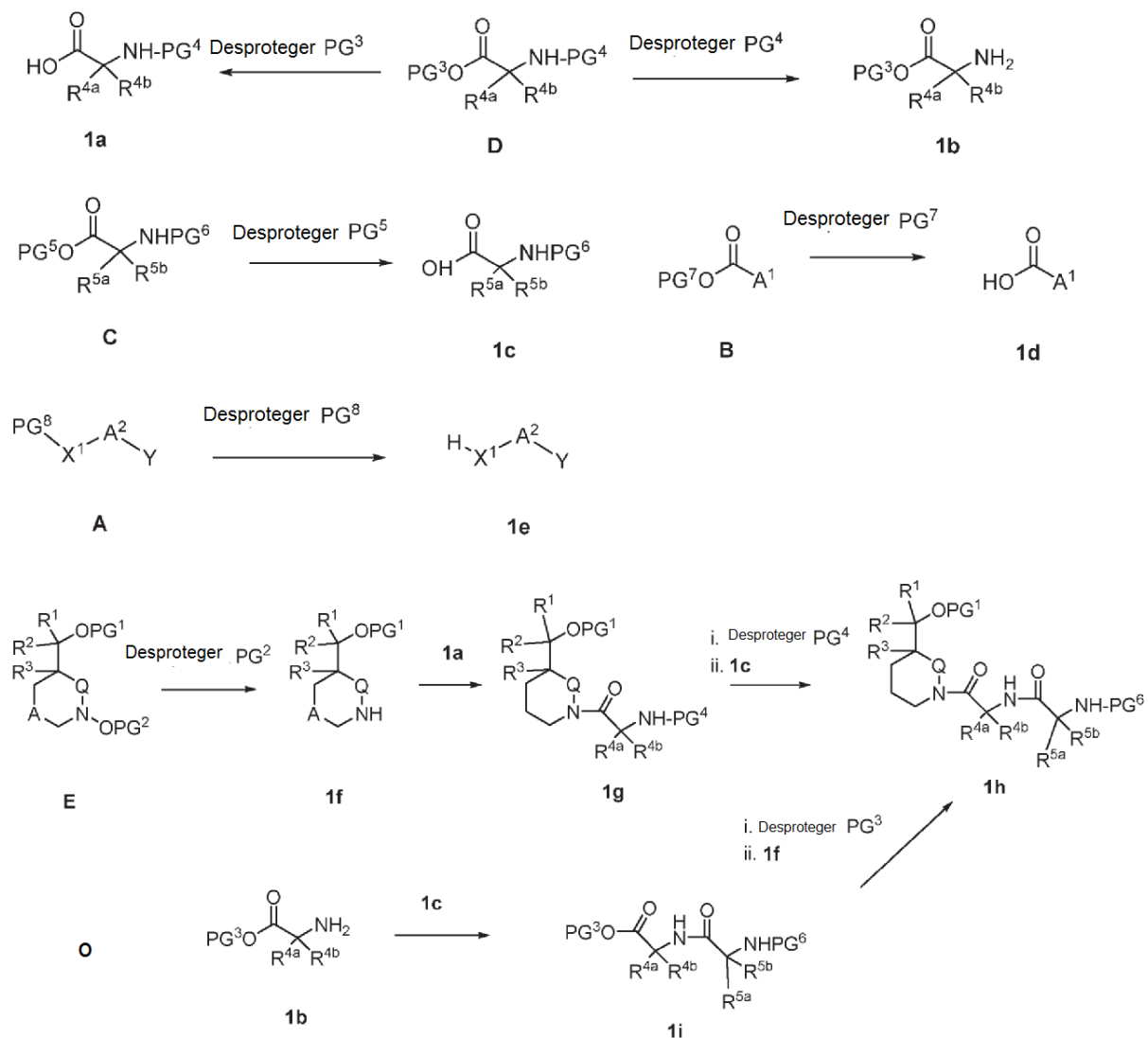
La Conexión 5 es típicamente una amida ($X^1 = -NH$ o N sustituido), o enlace éster ($X^1 = O$). Cuando se forma el enlace amida, pueden usarse procedimientos de acoplamiento estándar descritos para las Conexiones 1-3. A menudo, esta es la etapa final en el cierre del macrociclo. Como tales procedimientos de acoplamiento de macrolactamización son más eficaces. Los procedimientos de macrolactamación incluyen, pero sin limitación, los encontrados en las siguientes referencias: Davies, J. S. J. *Peptide Sci.* 2003, 9, 471-501.

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

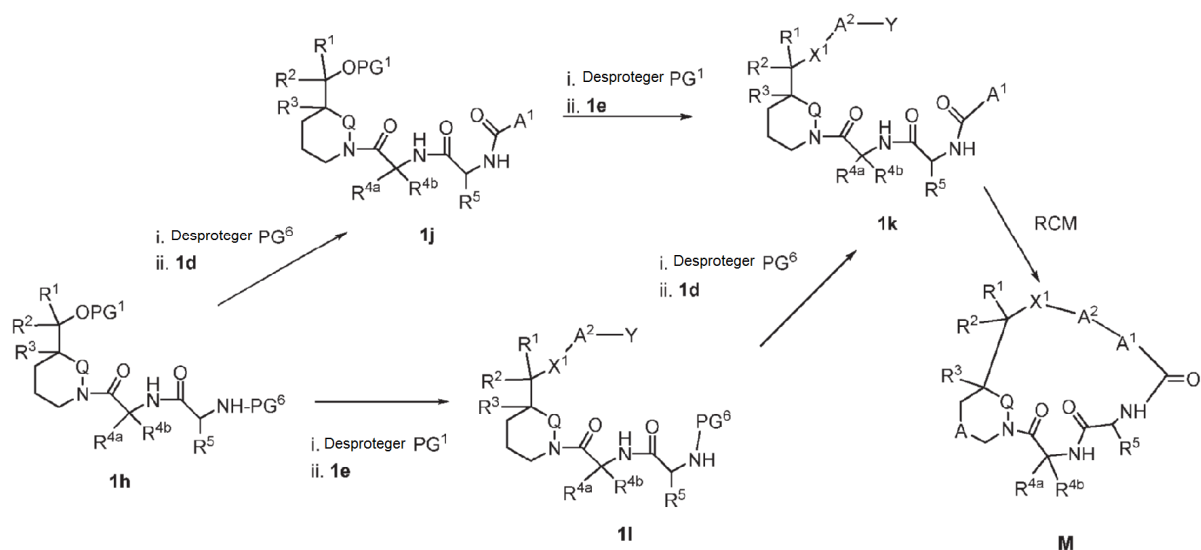
La Conexión 5 también puede ser un enlace éter en el que R^1 y R^2 son ambos hidrógeno o grupos alquilo. En este ejemplo, los procedimientos de formación de enlaces carbono-oxígeno descritos anteriormente para la Conexión 4 se usan para conectar los 2 componentes. La Conexión 5 puede ser también un enlace amina en el que R^1 y R^2 son ambos hidrógeno o grupos alquilo y los procedimientos para conectar los componentes amina y carbonilo también se describen anteriormente con respecto a la Conexión 4.

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

Esquema 2: Uso de método RCM para la Conexión 4



Esquema 2 (cont.): Uso de método RCM para la Conexión 4



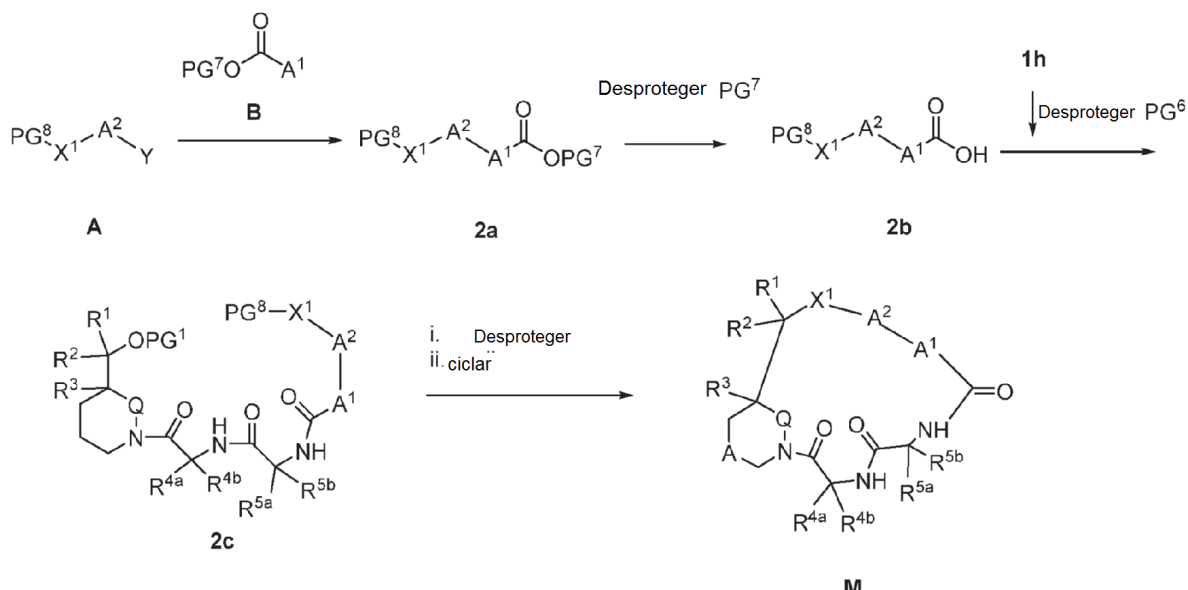
Los compuestos A-E se desprotegen primero (PG²-PG⁸) usando las condiciones descritas en Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Inc. (en el presente documento "Greene and Wuts") para proporcionar los Compuestos 1a-1f.

En muchos casos, los grupos protectores óptimos y sus métodos de desprotección son como siguen a continuación. Para el Compuesto E, el grupo protector típico PG¹ para el ácido (cuando R¹ y R² son C = O) es un éster de metilo o tricloroetilo. Los ésteres de metilo y tricloroetilo pueden retirarse por base, por ejemplo, LiOH en un disolvente polar, THF acuoso, etc. El éster de tricloroetilo también puede retirarse por tratamiento con acetato de cinc y de amonio en un disolvente polar, por ejemplo, THF. Típicamente, PG² y PG⁴ son grupos ácidos lábiles, por ejemplo, BOC y se desprotegen usando HCl en dioxano, o TMSOTf en dioxano, diclorometano. Típicamente, PG³ y PG⁵ son grupos éster, retirados por tratamiento con hidróxido de metal alcalino en THF acuoso o dioxano. Típicamente PG⁶ es un grupo ácido lábil, por ejemplo, BOC para la amina y se retira como se describe para PG²; o éter silílico para un grupo hidroxilo y se retira por tratamiento con HF · piridina o TBAF en un disolvente orgánico, por ejemplo, diclorometano. Típicamente PG⁸ es una amina grupo protector, por ejemplo, BOC y se retira como se describe para PG² o un éster silílico de un grupo hidroxilo se retira como se describe para PG⁵, o un grupo protector de acetato retirado por tratamiento con hidróxido de metal alcalino en THF acuoso o dioxano.

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

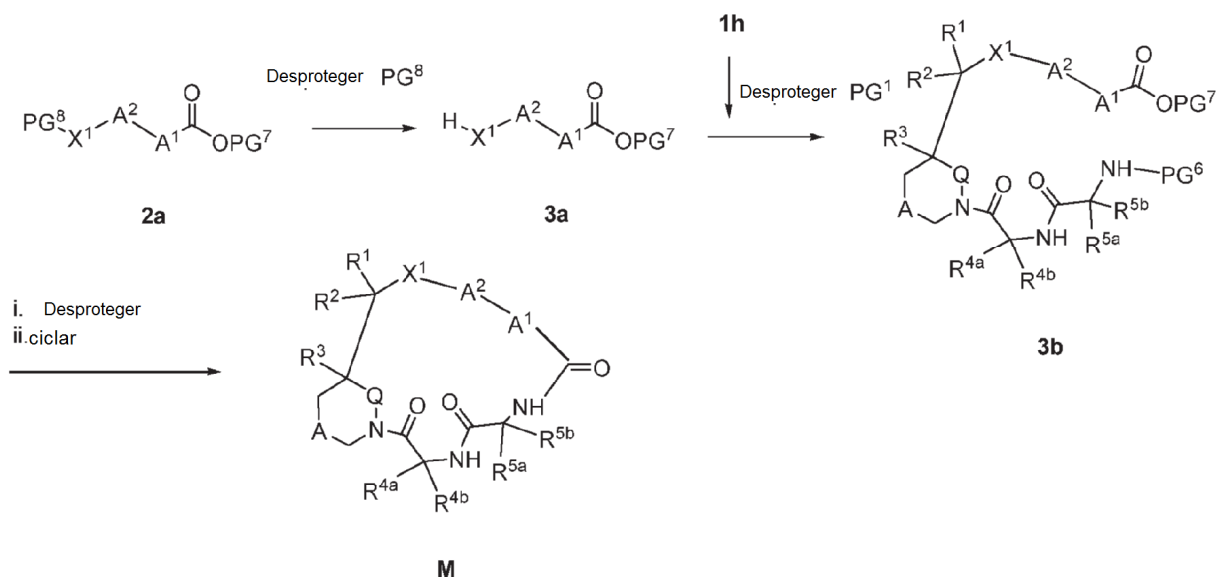
El compuesto 1h se desprotege en PG⁶ usando las condiciones descritas en Greene and Wuts y después se acopla a 1d usando las condiciones descritas anteriormente para la Conexión 3 para formar 1j. Después, el grupo protector PG¹ en el Compuesto 1j se retira usando las condiciones descritas en Greene and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

Esquema 3: Macrolactamización/Macrolactonización Conexión 5



- 5 El Compuesto A se acopla al Compuesto B usando las condiciones descritas anteriormente para la Conexión 4 para generar 2a. El Compuesto 2a se desprotege después en PG⁷ como se describe en Greene and Wuts para generar el ácido 2b. El ácido 2b se acopla entonces al producto desprotegido de 1 h (preparado a partir de 1 h por desprotección de PG⁶ descrito en Greene and Wuts) para generar el precursor 2c. La desprotección de 2c se realiza usando las condiciones descritas en Greene and Wuts, y después el producto se cicla usando las condiciones descritas anteriormente para la macrolactamización o macrolactonización en la Conexión 5, para proporcionar el
- 10 Compuesto M.

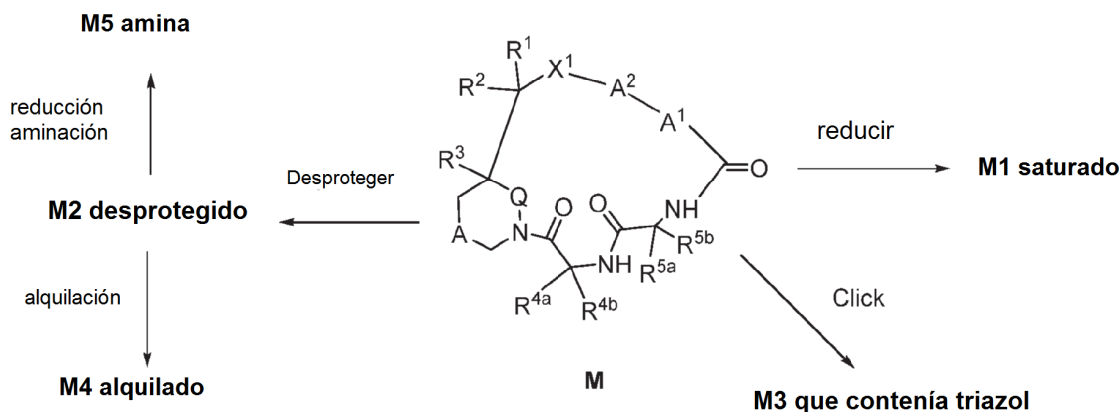
Esquema 4: Macrolactamización/Macrolactonización Conexión 5



- 15 El Compuesto 2a se desprotege en PG⁸ como se describe en Greene and Wuts y anteriormente en la Conexión 5 para generar 3a que se acopla después, usando las condiciones descritas anteriormente para la Conexión 5, al producto desprotegido de 1 h (preparado a partir de 1 h por desprotección de PG¹ descrito en Greene and Wuts) para generar el precursor 3b. La desprotección de 3b se realiza usando las condiciones descritas en Greene and

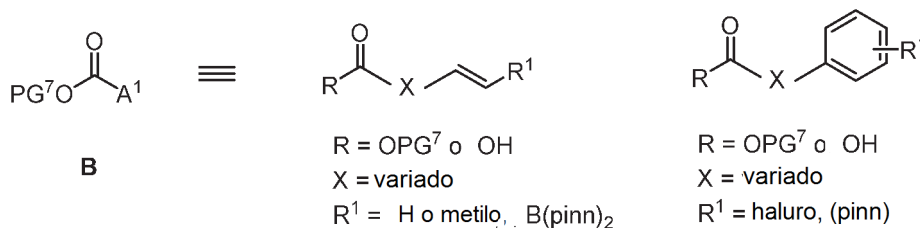
Wuts, y después se cicla usando las condiciones descritas anteriormente para la macrolactamización o macrolactonización en la Conexión 3, para proporcionar el Compuesto M.

Esquema 5: Transformación adicional de los compuestos macrocíclicos M a M1-M5



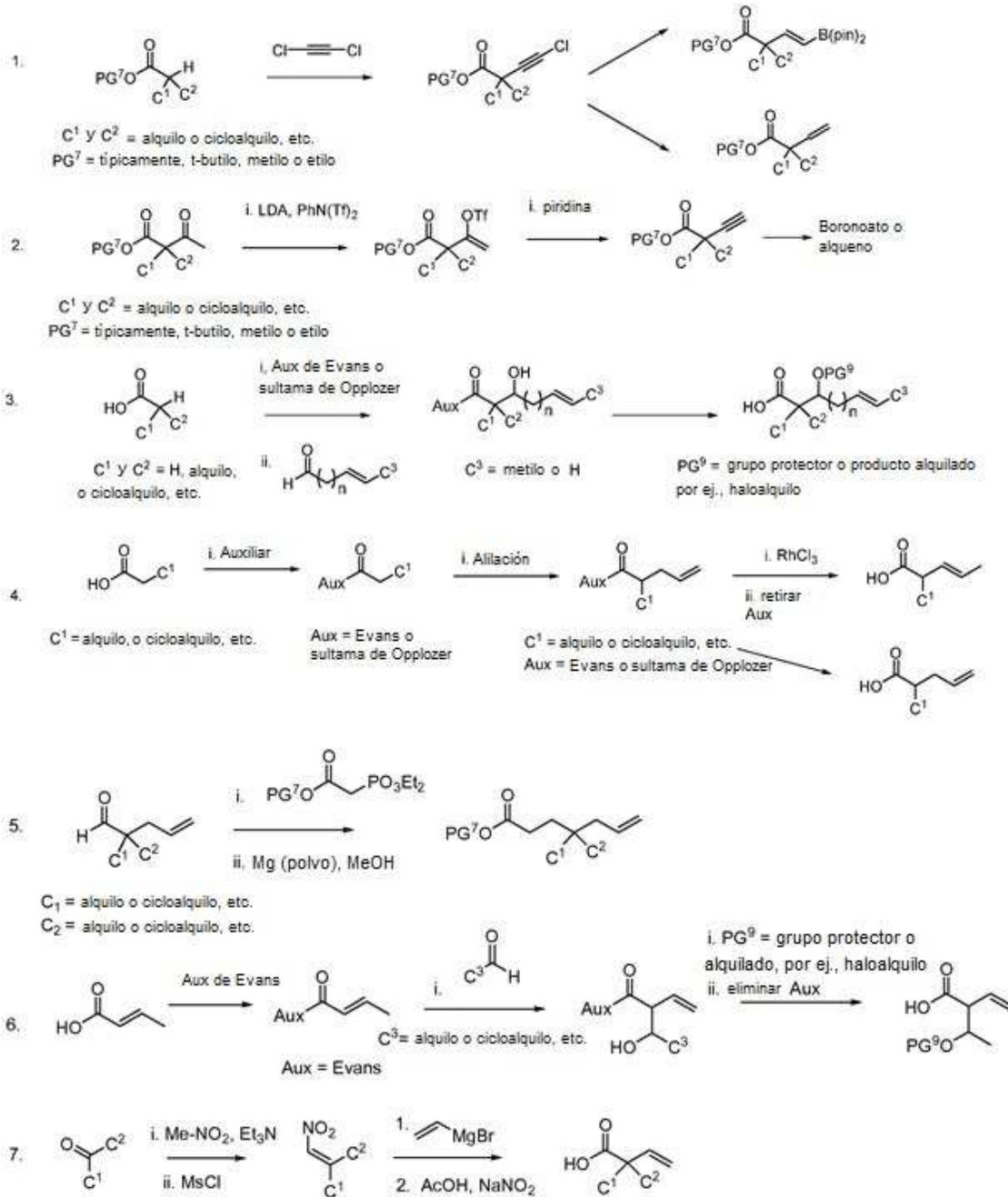
- 5 El macrociclo final M de los esquemas anteriores a menudo contiene grupos protectores en cadenas laterales que requieren una extracción adicional para generar el compuesto final M. Por ejemplo, cuando M contiene un C=C como un resultado de RCM, Compuesto M se mezcla en un disolvente tal como etanol, metanol, etc., en presencia de paladio sobre carbono catalizador en una atmósfera de gas hidrógeno para proporcionar el Compuesto M1 reducido. Los grupos protectores en el $R^{4a}, R^{4b}, R^{5a}, R^{5b}, A^1, A^2$ y/o X^1 se retiran usando las condiciones descritas en
- 10 Greene and Wuts para generar el Compuesto M2. La química del clic puede usarse para proporcionar triazol M3. Tal se realiza tratando el alquino o azida en M, en disolvente (por ejemplo, DMF) con un alquino o azida según sea apropiado en presencia de CuI para formar M3.
- 15 El compuesto desprotegido M2 puede transformarse adicionalmente en macrociclo adicional M, por ejemplo, tratamiento de M2 que contiene un grupo hidroxilo con un haluro de alquilo en presencia de una base, por ejemplo, carbonato de cesio, en disolvente, por ejemplo, DMF, acetonitrilo, etc., forma el producto alquilado M4. M2 que contiene un grupo cetona se trata en disolvente (por ejemplo, DMF, metanol, etc) con una amina seguida por la
- 20 adición de acetoxiborohidruro sódico para formar el producto amina M5.

Esquema 6: Preparación de ácidos o estéres B



- 25 Muchos componentes B que contienen un ácido o un éster con un alqueno terminal o grupos $Me-CH=C-$ o boronato de vinilo/arilo están disponibles en el mercado o se describen en la bibliografía y éstos pueden usarse directamente en los esquemas anteriores. Además, los siguientes esquemas a continuación son ejemplos de métodos que pueden usarse para generar componentes B adicionales.

Esquema 7: Preparación de ácidos o ésteres B



En el Esquema 7, parte 1, un ácido protegido se trata con una base deprotonante fuerte, por ejemplo, LDA en un disolvente inerte, por ejemplo, THF a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y HMPA. Una solución preenfriada de dicloroacetileno (preparada por tratamiento de tricloroetano con hidruro de potasio y MeOH (catalítico) en THF) se añade después para generar el producto de cloroacetileno. Después, este producto se reduce, por ejemplo, por tratamiento con Cu en ácido acético y THF para generar el alquino que después se reduce adicionalmente al alqueno, por ejemplo, por tratamiento de una solución alcohólica del alquino con un agente reductor de paladio envenenado (por ejemplo, Lindlar) en presencia de gas hidrógeno. Como alternativa el alquino se trata con Cp_2ZrHCl en diclorometano en presencia de pinacolborano para formar el boronato de vinilo.

5
10

5 En el Esquema 7, parte 2, un *beta*-ceto éster con sustitución *alfa* se convierte al triflato de vinilo, por ejemplo tratando una solución THF del *beta*-ceto éster con una base, por ejemplo, LDA en THF a -78 °C, seguido de la adición de PhN(Tf)₂. El producto de triflato se trata a continuación con piridina a temperatura elevada para formar el alquino. El alquino se trata después como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 1 para generar los productos alqueno o boronato de vinilo.

10 En el Esquema 7, parte 3, se usa una reacción aldólica quiral. un grupo acilo se une primero a un auxiliar quiral, por ejemplo, Evans, Oppolzer sultam (véase JACS 1990, 112, p2767) usando condiciones de formación de enlaces amida estándar descritas para la Conexión 1-3. The Oppolzer auxiliary product is treated with the aldehyde of choice, TBDMSOTf y base, por ejemplo, trietilamina en disolvente anhidro, por ejemplo, diclorometano. El auxiliar de Evans se trata con una base, por ejemplo, LDA, KHMDS, DIPEA en un disolvente orgánico, por ejemplo, THF a -78 °C y el aldehído de elección en presencia de un ácido de Lewis, por ejemplo, TiCl₄, SnCl₄, BF₃OEt₂. La protección del alcohol resultante de la reacción aldólica se realiza como se describe en Greene and Wuts, o alternativamente alquilación con un haluro de alquilo o reactivo de Meerwein, es decir, tratamiento con tetrafluoroborato de trimetiloxonio en un disolvente inerte, por ejemplo, diclorometano. Después, el auxiliar se retira usando condiciones estándar de retirada de hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, LiOH en THF, o LiOH y peróxido de hidrógeno en THF para proporcionar el producto libre de ácido.

20 En el Esquema 7, parte 4, un auxiliar de Evans se alila con un haluro de alilo como se describe en Synlett 2002, 12, 2039-2040. Después, el producto se isomeriza mediante tratamiento con RhCl₃ en etanol y después se retira el auxiliar mediante base y peróxido, por ejemplo, LiOH y H₂O₂ en THF/Agua. Como alternativa el auxiliar se retira directamente por LiOH y H₂O₂ en THF/Agua para proporcionar el alqueno terminal.

25 En el Esquema 7, parte 5, se usa una reacción de Horner Wadsworth Emmons sobre un aldehído (que contiene un alqueno terminal) para generar el éster *alfa-beta* insaturado beta que se reduce después selectivamente al éster. Por ejemplo el fosfonato se trata con base, por ejemplo, hidruro sódico en THF a baja temperatura, seguido de la adición del aldehído y calentando para generar el éster insaturado. El producto se reduce por tratamiento con polvo de magnesio en metanol.

30 En el Esquema 7, parte 6, Un ácido *alfa-beta* insaturado o se convierte en el auxiliar insaturado de Evans (véase Organic Letters 2007, 9, p1635) y se trata con un aldehído para generar el correspondiente producto alqueno. El grupo hidroxilo se protege después usando los métodos descritos en Greene and Wuts y después, el agente auxiliar se elimina por tratamiento con base y peróxido, por ejemplo, LiOH y H₂O₂ en THF/Agua. El hidroxilo también puede alquilarse como se ha descrito anteriormente para el aldol del Esquema 7, parte 3.

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

40 Varios tipos de A (o A1 como se muestra) están disponibles en el mercado o se describen en la bibliografía en la que X¹ = O o NH e Y es un haluro o alqueno. Los esquemas siguientes describen métodos generales adicionales para generar A1.

45

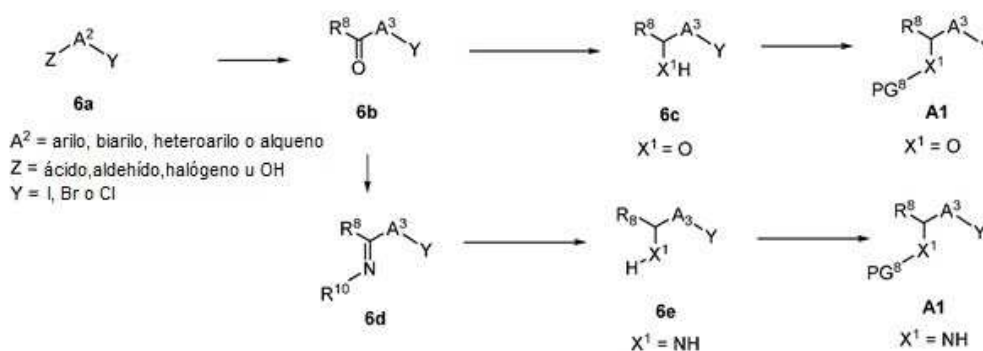
Esquema 8: Preparación de A



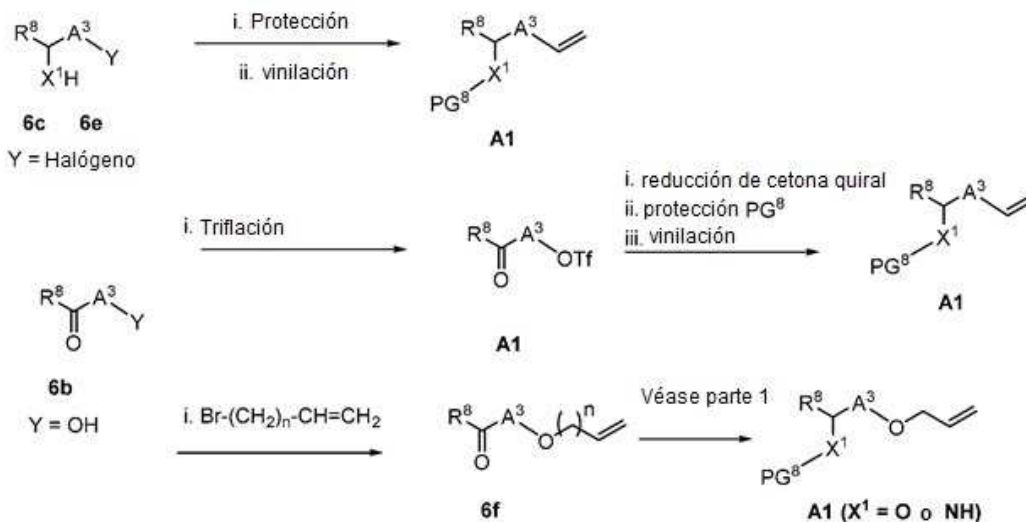
$\text{X}^{\text{1}} = \text{O}, \text{NH}, \text{N}(\text{alquilo}), \text{o N sustituido}, \text{etc.}$
 $\text{Y} = \text{halógeno}, \text{alqueno u O-alquileno}$

$\text{A}^{\text{3}} = \text{arilo}, \text{heteroarilo o biarilo}, \text{etc.}$
 $\text{X}^{\text{1}} = \text{O}, \text{NH o NR}$
 $\text{Y} = \text{halógeno}, \text{alqueno u O-alquileno}$
 $\text{R}^{\text{B}} = \text{H}, \text{alquilo inferior o haloalquilo}$

1. Cuando Y = Halógeno en A1



2. Cuando Y = alqueno en A1



En el Esquema 8, parte 1 (Y es a halógeno en A1); el compuesto de partida 6a es típicamente un compuesto aromático disponible en el mercado, que contiene halógeno Y y un grupo Z que puede transformarse a la cetona 6b. Los grupos Z típicos son haluro, ácido, aldehído.

Por ejemplo, cuando Z es un ácido, 6a se trata con un agente de acoplamiento, por ejemplo, HATU, EDC en presencia de una base, por ejemplo, DIPEA y la amina de Weinreb (Me-NH-OMe) para formar la amida de Weinreb. Después, la amida se trata con un nucleófilo, por ejemplo, TMS-CF₃ la cetona 6b sustituida con CF₃ o con un agente de Grignard, por ejemplo, MeMgBr en un disolvente, por ejemplo, THF a -78 °C para formar la metil cetona 6b.

Cuando Z es un halógeno, entonces la conversión inicial, si se requiere, a un halógeno más reactivo se lleva a cabo mediante tratamiento con NaI y cloruro de acetilo en un disolvente inerte, por ejemplo, acetonitrilo. Después, el haluro se transforma en cetona mediante una reacción de Stille con un etoxivinil estannano. El haluro se trata en

un disolvente inerte, por ejemplo, tolueno, con el estannano y un catalizador de paladio (II), por ejemplo, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, seguido del tratamiento del producto con HCl 2M para proporcionar la cetona 6b. En algunos casos, la formación de un reactivo de alquil-litio del grupo de haluro se puede realizar usando $n\text{BuLi}$ a -78°C en THF y añadiendo N-metoxi-N-metilamida para proporcionar la cetona 6b (por ejemplo, N-metoxi-N-metilacetamida proporciona the R^8 es metilo en cetona 6b). Un método final para generar la cetona 6b es a través de un grupo vinilo. 6a se trata con un trifluoroborato de vinilo en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ y después el producto de vinilo se ozoniza subsiguientemente en un disolvente polar, por ejemplo, metanol a baja temperatura para dar un aldehído. Después, se hace reaccionar el aldehído con un nucleófilo, por ejemplo, TSM- CF_3 o un reactivo de Grignard, por ejemplo, MeMgBr para proporcionar un producto de alcohol secundario. El alcohol secundario se oxida después con Peryodano de Dess Martin para dar la cetona deseada 6b o puede usarse como A1 en sí mismo.

El alcohol quiral (X^1 es O) y la amina (X^1 es NH) A1 se generan usando métodos de reducción quiral en la cetona 6b. El alcohol quiral 6c se forma a partir de 6b usando uno de los numerosos métodos de reducción quiral disponibles en la bibliografía. Típicamente, dímero dicloro(p-cumeno)rutenio (II) y (1R,2R)-(-)-N-p-tosil-1,2-difeniletildiamina se combinan en agua, y se añaden formiato sódico y 6b en un disolvente miscible en agua, tal como tetrahidrofurano. Después, la reacción se agita a una temperatura entre la ambiente y el reflujo para producir 6c en el que X^1 es O. Como alternativa, puede realizarse una reducción CBS quiral en un disolvente inerte, por ejemplo, THF a baja temperatura para proporcionar también el alcohol 6c quiral. La protección del OH en 6c se realiza utilizando los métodos descritos en Greene and Wuts, típicamente un éter TBS o un grupo acetilo se usan para proporcionar A1 (X^1 es O).

Como alternativa, para preparar A1 quiral (X^1 es NH), la cetona 6b se convierte primero en una imina quiral (R^{10} es un grupo quiral) y después se reduce usando una variedad de métodos descritos en la bibliografía. Por ejemplo, se hace reaccionar una sulfonamida quiral con la cetona 6b para proporcionar una sulfonimina quiral 6d, que se reduce después con un agente reductor adecuado, típicamente NaBH_4 , o selectride, o una reducción del tipo Noyori como se describe para el alcohol quiral anterior, con dímero dicloro(p-cumeno)rutenio (II) y (1 R,2R)-(-)-N-p-tosil-1,2-difeniletildiamina. El auxiliar de sulfonamida se retira después por tratamiento con ácido mineral, preferentemente HCl en un disolvente orgánico adecuado, tal como metanol, para proporcionar 6e en el que X^1 es NH. Después, la protección del grupo NH puede realizarse como se describe en Greene and Wuts para generar A1 (X^1 es NH).

En la parte 2 del Esquema 8, la síntesis del Compuesto A1 en el que Y es $-\text{CH}=\text{CH}_2$, se ilustra un precursor para las reacciones de metátesis y de acoplamiento cruzado.

Por ejemplo, el Compuesto 6c o el 6e generado en el Esquema 8, la parte 1 se protege primero opcionalmente en X^1 usando un grupo protector adecuado como se describe en Greene and Wuts, y después se introduce un grupo vinilo por un método de acoplamiento cruzado adecuado en el haluro de arilo o sp^2 . Por ejemplo, un acoplamiento mediado por metal de transición con un estannano de vinilo o tetrafluoroborato de vinilo usando un catalizador de paladio adecuado, por ejemplo, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ o $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo, acetonitrilo, diclorometano etc., con calentamiento térmico o por microondas, proporciona alqueno A1.

Otro método típico que puede usarse para introducir un grupo vinilo es partiendo de la cetona 6b en la que Y es OH. Inicialmente, la trifilación del alcohol se realiza por tratamiento con Tf_2O en presencia de una base, por ejemplo, piridina. Después, se reduce el grupo cetona con una reducción de Noyori, o como se ha descrito anteriormente a través de la sulfonamida, para proporcionar la amina o alcohol quiral. Después, el alcohol o amina quiral se protege como se describe en Greene and Wuts, y después se hace reaccionar el triflato con un reactivo de acoplamiento cruzado de vinilo, por ejemplo, estannano de vinilo en un acoplamiento de Stille, o un trifluoroborato de vinilo como se ha descrito anteriormente para introducir el alqueno. Un ejemplo adicional de generación de alqueno que usa cetona 6b es mediante la introducción de un grupo alilo. Por lo tanto, 6b en el que Y es OH se trata en un disolvente inerte en presencia de una base adecuada, por ejemplo, carbonato de metal alcalino, preferentemente carbonato potásico con bromuro de alilo para formar 6f. Entonces, el compuesto 6f es similar a la cetona 6b y por lo tanto puede transformarse como se ha descrito anteriormente en la parte 1 al Compuesto A1 en el que X^1 es O o NH con el grupo protector PG^8 .

55 Formulaciones farmacéuticas

Los compuestos de esta invención se formulan con vehículos y excipientes convencionales, que se seleccionarán de acuerdo con la práctica habitual. Los comprimidos contendrán excipientes, sustancias deslizantes, cargas, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril, y cuando se planea su dispensación distinta de la administración oral, generalmente serán isotónicas.

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

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

La dosis eficaz de un principio activo depende al menos de la naturaleza de la afección que se está tratando, toxicidad, de si el compuesto se está usando de forma profiláctica (dosis menores), o contra una infección vírica activa, del método de dispensación, y de la formulación farmacéutica, y la determinará el clínico usando estudios convencionales de aumento progresivo de dosis. La dosis eficaz puede esperarse que sea desde alrededor de 0,0001 hasta alrededor de 100 mg/kg de peso corporal al día; típicamente, desde alrededor de 0,01 hasta alrededor de 10 mg/kg de peso corporal al día; más típicamente, desde alrededor de 0,01 hasta alrededor de 5 mg/kg de peso corporal al día; lo más típicamente, desde alrededor de 0,05 hasta alrededor de 0,5 mg/kg de peso corporal al día. Por ejemplo, la dosis candidata diaria para un ser humano adulto de aproximadamente 70 kg de peso corporal oscilará desde 1 mg hasta 1000 mg, preferentemente entre 5 mg y 500 mg, y puede tomar la forma de dosis individuales o múltiples.

Terapia de combinación

Los compuestos de la presente invención pueden combinarse con uno o más agentes activos. Ejemplos no limitantes de agentes activos adecuados para ser combinados incluyen uno o más interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la NS3 proteasa del VHC, inhibidores de NS5a, inhibidores de *alfa*-glucosidasa 1, hepatoprotectores, antagonistas de mevalonato decarboxilasa antagonistas, antagonistas del sistema renina-angiotensina, otros agentes antifibróticos, antagonista de endotelina, nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores de la NS5A del VHC, agonista de TLR-7 inhibidores de ciclofilina, inhibidores de IRES de VHC, potenciadores farmacocinéticos y otros fármacos para tratar el VHC; o mezclas de los mismos.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9585, y roxítromicina;

- 5 13) otros fármacos para tratar el VHC, *por ejemplo*, timosin *alfa* 1 (Zadaxin), nitazoxanida (Alinea, NTZ), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilón (CPG-10101), GS-9525, KRN-7000, civacir, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOc-205, tarvacina, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Bavituximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanida, FK-788 y VX-497 (merimepodib);
- 10 14) antagonistas de mevalonato decarboxilasa, *por ejemplo*, estatinas, inhibidores de HMGC_oA sintasa (*por ejemplo*, himeglusina), inhibidores de la síntesis de escualeno (*por ejemplo*, ácido zaragocico);
- 15 15) antagonistas del receptor de angiotensina II, *por ejemplo*, losartán, irbesartán, olmesartán, candesartán, valsartán, telmisartán, eprosartán;
- 15 16) inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, *por ejemplo*, captoprilo, zofenoprilo, enalaprilo, ramiprilo, quinaprilo, perindoprilo, lisinoprilo, benazeprilo, fosinoprilo;
- 17) otros agentes antifibróticos, *por ejemplo*, amilorida; y
- 20 18) antagonistas de endotelina, *por ejemplo* bosentán y ambrisentán.

En otra realización más, la presente solicitud proporciona una terapia de combinación que comprende una composición de la presente invención y una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en compuestos inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa de VIH, inhibidores de la integrasa de VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de gp120, inhibidores de CCR5, interferones, análogos de ribavirina, inhibidores de la proteasa NS3, inhibidores de NS5a, inhibidores de *alfa*-glucosidasa 1, inhibidores de ciclifilina, hepatoprotectores, inhibidores no nucleósidos del VHC, y otros fármacos para tratar VHC, y combinaciones de los mismos.

Más específicamente, uno o más compuestos de la presente invención pueden combinarse con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en 1) inhibidores de la proteasa del VIH, *por ejemplo*, amprenavir, atazanavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, lopinavir + ritonavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir, brecanavir, darunavir, TMC-126 TMC-114 mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), AG1859 DG35 L-756423 RO0334649 KNI-272 DPC-681 DPC-684 y GW640385X, DG17 PPL-100 2) un inhibidor no nucleósido de VIH de la transcriptasa inversa, *por ejemplo*, capravirina, emivirina, delaviridina, efavirenz, nevirapina, (+) calanolida A, etravirina, GW5634 DPC-083 DPC-961 DPC-963 Mb-150, y TMC-120, TMC-278 (rilpivirina), efavirenz, BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453,061, RDEA806 3) un inhibidor nucleósido de VIH de la transcriptasa inversa, *por ejemplo*, zidovudina, emtricitabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, abacavir, amdoxovir, elvicitabina, alovudina, Mb-210, racivir (6-FTC), D-d4FC, emtricitabina, fosfazida foziduvina tidoxilo, fosalvudina tidoxilo, apricitibina amdoxovir, KP-1461 abacavir + lamivudina, abacavir + lamivudina + zidovudina, zidovudina + lamivudina, 4) un inhibidor nucleótido de VIH de la transcriptasa inversa, *por ejemplo*, tenofovir, tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina, tenofovir disoproxil fumarato + emtricitabina + efavirenz, y adefovir, 5) un inhibidor de la integrasa de HIV, *por ejemplo*, curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados del ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, ácido 3,5-dicafeoilquinico, derivados del ácido aurintricarboxílico, derivados del ácido aurintricarboxílico, éster fenético del ácido caféico, derivados del éster fenético del ácido caféico, trifostina, derivados de trifostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360 zintevir (AR-177), L-870812 y L-870810, MK-0518 (raltegravir), BMS-707035 MK-2048 BA-011 BMS-538158 GSK364735C 6) un inhibidor de gp41, *por ejemplo*, enfuvirtida, sifuvirtida. FB006M TRI-1144 SPC3 DES6 Locus gp41, CovX, y REP 9, 7) un inhibidor de CXCR4, *por ejemplo*, AMD-070 8) un inhibidor de entrada, *por ejemplo*, SP01A TNX-355 9) un inhibidor de gp120, *por ejemplo*, BMS-488043 y BlockAide/CR, 10) un inhibidor G6PD y NADH-oxidasa, *por ejemplo*, inmunitina, 10) un inhibidor de CCR5, *por ejemplo*, aplaviroc, vicriviroc, INCB9471 PRO-140 INCB15050 PF-232798 CCR5mAb004 y maraviroc, 11) un interferón, *por ejemplo*, rIFN-*alfa* 2b pegilado, rIFN-*alfa* 2a pegilado, rIFN-*alfa* 2b, IFN *alfa*-2b XL, rIFN-*alfa* 2a, consenso IFN *alfa*, infergen, rebif, locteron, AVI-005 PEG-infergen, IFN-*beta* pegilado, interferón *alfa* oral, reaferon, intermax *alfa*, r-IFN-*beta*, infergen + actimmune, IFN-*omega* con DUROS, y albuferón, 12) análogos de ribavirina, *por ejemplo*, rebetol, copegus, VX-497 y viramidina (taribavirin) 13) inhibidores de NS5a, *por ejemplo*, A-831 A-689 y BMS-790052, 14) inhibidores de la polimerasa NS5b, *por ejemplo*, NM-283 valopicitabina, R1626 PSI-6130 (R1656), IDX184 PSI-7851 HCc-796, BILB 1941, MK-0608 NM-107 R7128 VHC-759, PF-868554 GSK625433 y XTL-2125, 15) inhibidores de la proteasa NS3, *por ejemplo*, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (Telaprevir), ITMN-191 y BILN-2065, 16) inhibidores *alfa*-glucosidasa 1, *por ejemplo*, MX-3253 (celgosivir) y UT-231 B, 17) hepatoprotectores, *por ejemplo*, IDN-6556 ME 3738, MitoQ, y LB-84451, 18) inhibidores no nucleósidos de VHC, *por ejemplo*, derivados de benzoimidazol, derivados de benzo-1,2,4-tiadiazina y derivados de fenilalanina, 19) otros fármacos para tratar el VHC, *por ejemplo*, zadaxin, nitazoxanida (alinea), BIVN-401 (virostat), DEBIO-025 VGX-410C EMZ-702 AVI 4065, bavituximab, oglufanida, PYN-17 KPE02003002 actilón (CPG-10101), KRN-7000 civacir, GI-5005 ANA-975 XTL-ANA 971, NOc-205, tarvacina, EHC-18 y NIM811, 19) potenciadores farmacocinéticos, *por ejemplo*, BAS-100 SPI-

452 PF-4194477 TMC-41629 GS-9350 GS-9585 y roxitromicina, 20) inhibidores de ARNse H, por ejemplo, ODN-93 y ODN-112, 21) otros agentes anti VIH, por ejemplo, VGc-1, PA-457 (bevirimat), ampligen, HRG214 citolina, polimun, VGX-410 KD247 AMZ 0026, CYT 99007, A-221 HIV, BAY 50-4798, MDX010 (iplimumab), PBS119 ALG889 y PA-1050040.

5 En un aspecto específico de esta realización, el agente terapéutico adicional se selecciona entre ribavirina, telaprevir, boceprevir y sofosbuvir (GS-7977 (antes PSI-7977)).

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

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

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

25 **Método para tratar la infección viral**

La presente solicitud proporciona un compuesto para usar en un método para tratar una infección viral de *Flaviviridae* que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable, isótopo, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, tautómero o éster del mismo, a un sujeto humano que lo necesite.

30 También se proporciona un compuesto para uso en un método para tratar una infección vírica de *Coronaviridae* que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable, isótopo, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, tautómero o éster del mismo, a un sujeto humano que lo necesite.

35 En una realización, el método para inhibir o tratar una enfermedad comprende administrar a un animal una composición que comprende una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable, isótopo, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, tautómero o éster del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición a administrar puede contener además un agente terapéutico secundario como se ha descrito anteriormente.

40 Un método de la presente solicitud es particularmente adecuado para uso con seres humanos, pero puede usarse con otros animales, particularmente mamíferos, tales como, por ejemplo, primates no humanos, animales de compañía, animales de granja, animales de laboratorio y animales salvajes y de zoológicos.

45 Un método de la presente solicitud es particularmente útil para tratar enfermedades causadas directa o indirectamente por el virus *Flaviviridae* ya que los compuestos de la presente invención tienen actividad inhibidora contra esos virus. En algunas realizaciones, por lo tanto, un método de la presente invención se usa para inhibir o tratar enfermedades causadas por un virus de la Hepatitis C. En algunas realizaciones, por lo tanto, se usa un método de la presente invención para inhibir o tratar enfermedades causadas por un virus de la hepatitis B. En un aspecto, tal método se aplica a un paciente con una enfermedad causada por la infección vírica tal como fiebre del dengue, fiebre amarilla, hepatitis C, encefalitis japonesa, enfermedad forestal de Kyasanur, encefalitis del valle Murray, encefalitis de St. Louis, encefalitis transmitida por garrapatas o encefalitis del Nilo Occidental.

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

60 Un método de la presente solicitud también es particularmente útil para tratar enfermedades causadas directa o indirectamente por el virus *Coronaviridae* ya que los compuestos de la presente invención tienen actividad inhibidora contra esos virus. En algunas realizaciones, por lo tanto, se usa un método de la presente invención para inhibir o tratar enfermedades causadas por un coronavirus del SRAS. En un aspecto, tal método se aplica a un paciente con una enfermedad causada por la infección viral tal como el síndrome respiratorio agudo severo (SARS), cáncer, inflamación, obesidad, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) o cirrosis.

65

En otro aspecto, los compuestos desvelados en el presente documento pueden usarse para tratar el cáncer. En otro aspecto más, los compuestos desvelados en el presente documento pueden usarse para la inmunomodulación. En algunas realizaciones, por lo tanto, un método de la presente invención comprende ajustar una respuesta inmune a un nivel deseado, como en inmunopotenciación, inmunosupresión o inducción de tolerancia inmunológica.

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

Ejemplos

- 15 Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos, y no limitan esta divulgación de ninguna manera. Para los Ejemplos 1 a 120, a menos que se indique lo contrario, se realizó HPLC preparativa en un sistema Gilson HPLC, usando un Agilent Eclipse XDB/C18 de 7 micrómetros, columna 250 x 21,2 mm semi-preparativa y una fase móvil de acetonitrilo/agua en un caudal de 20 ml/min.
- 20 Para Ejemplos 121 a 175, a menos que se indique lo contrario, se realizó HPLC preparativa en un sistema Shimadzu HPLC, usando una columna de 21,2 x 250 mm 10 micrómetros C18 Phenomenex Gemini semi-preparativa y una fase móvil de acetonitrilo/agua en un caudal de 20 ml/min.

Lista de abreviaturas y acrónimos

25

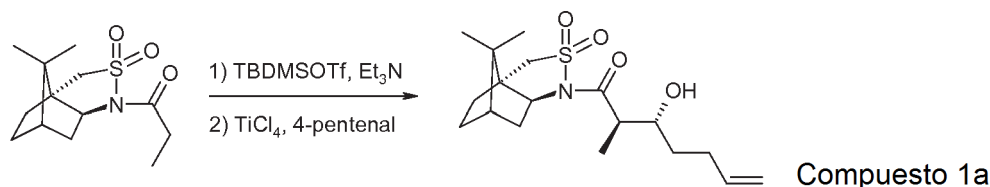
Significado de la abreviatura

°C	Grado Celsius
di-tBuXPhos	2-Di-terc-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo
2,6-lut.	2,6-lutidina
MNBA	2-Metil-6-nitrobenzoico anhídrido
4ÅMS	Tamices moleculares de 4 Angstrom
Ac	Acetilo
ACN	acetonitrilo
ap	Aparente
Ac	Acuoso
BINAP	(2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo)
Bn	Bencilo
Boc	terc-Butoxicarbonilo
Boc-Val-OH	Ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico
BOP	Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio
A	Ancho
Bu	Butilo
cat	Catalítico
CBS	Corey Bakshi Shibata
CDMT	2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina
cm	Centímetro
cod	ciclooctadieno
COMU	Hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)dimetilamino-morfolino-carbenio
CP/Cp	Ciclopentilo
CPME	Ciclopentil metil éter
CSA	Ácido alcanforsulfónico
Ci/cHex	Ciclohexilo
d	Doblete
DAST	Trifluoruro de dietilaminosulfuro
dba	dibencilidenoacetona
DBU	1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
dd	Doblete de doblete
ddd	Doblete de doblete de doblete
ddt	Doblete de doblete de triplete
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
DIPEA	N,N-Diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina

DME	1,2-dimetoxietano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
dq	Doblete de cuarteto
dt	Doblete de triplete
dtd	Doblete de triplete de doblete
EA	Acetato de etilo
EDC	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
Equiv/eq	Equivalentes
Et	Etilo
g	Gramos
HATU	Hexafluorofosfato de (dimetilamino)-N,N-dimetil(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metaniminio
HBTU	Hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HDMS	Hexametildisilazano
HEX	hexano
HMPA	Hexametilfosforamida
HOAc/AcOH	Ácido acético
HOBT	Hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
hrs/h	Horas
Hz	Hercio
CI ₅₀	La concentración inhibidora media máxima
Im	imidazol
i-Pr/iPr	Isopropilo
iPr ₂ NEt	N,N-diisopropiletilamina
J	Constante de acoplamiento
Kg	Kilogramo
KHMDS	bis(trimetilsilil)amida potásica
CLEM	Espectrometría de masas cromatografía líquida
LDA	Diisopropilamida de litio
LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
M	Molar
m	Multiplete
m/z	relación masa a carga
M+	Pico de masa
m-CPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperoxibenzoico
Me	Metilo
mg	Miligramo
MHz	Megahercio
min	Minuto
ml	Mililitro
mM	Milimolar
mm	Milímetro
mmol	Milimol
mol	Mol
Ms	Metanosulfonilo
PM	Microondas
N	Normal
nM	Nanomolar
NaHMDS	bis(trimetilsilil)amida sódica
NMM	N-metilmorfolina
RMN	Resonancia magnética nuclear
nPr	n-Propilo
o-Tol	o-Tolilo
Ph	Fenilo
Pin	Pinacolato
Piv	Pivaloilo
pTSA	Ácido p-toluenosulfónico
Py/pyr	Piridina
PyAOP	Hexafluorofosfato de 7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio
PyBop	Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio
c	Cuadruplete
cuant	Cuantitativo
rac	Racémica

Rf	Factor de retención
TA/ta/t.a.	Temperatura ambiente
s	Simplete
sat.	Saturado
SEMCI	Cloruro de 2-trimetilsilyloxyimeto
t	Triplete
TBAF	Fluoruro de tetra-n-butilamonio
TBDMS/TBS	terc-Butildimetilsililo
TBDPS	terc-Butildifenilsililo
t-Bu	terc-butilo
td	Triplete de dobles
TEA	Trietilamina
Tf	Trifluorometanosulfonilo
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina
TMEDA	tetrametiletilendiamina
TMS	Trimetilsililo
Tr/tr	Tiempo de retención
Ts	Tosilo
tt	Triplete de triplete
UV	Ultravioleta
p.	peso
δ	Desplazamiento químico
μl	Microlitro
μM	Micromolar
μmol	Micromol

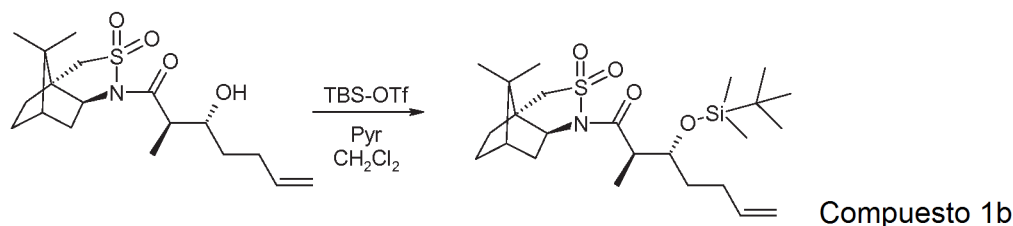
EJEMPLO 1: (E)-(2R,5S,11S,14S,17R,18R)-18-Hidroxi-14-isopropil-2,11,17-trimetil-3,9,12,15,28-pentaaza-triciclo[21,3,1,1*5,9*]octacos-1(26),21,23(27),24-tetraeno-4,10,13,16-tetraona: **Compuesto 1**



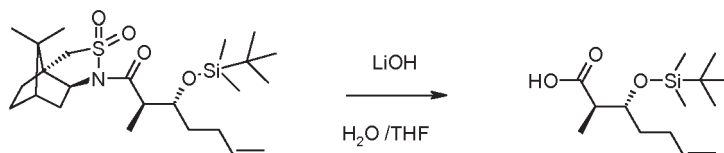
5

Una solución de 1-((1R,5S)-10,10-dimetil-3,3-dioxo-3 λ 6-tia-4-aza-triciclo[5,2,1,0*1,5*]dec-4-il)-propan-1-ona (3,95 g, 14,55 mmol) en tolueno (50 ml) se preparó, después se evaporó a sequedad. Este proceso se repitió y el sólido de color blanco resultante se disolvió en diclorometano anhidro (16 ml). Una pequeña cantidad de hidruro de calcio se añadió antes de añadir trifluorometanosulfonato de *terc*-butildimetilsililo (3,83 ml, 14,5 mmol) y trietilamina anhidra (2,33 ml, 16,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA ("TA") en una atmósfera de nitrógeno durante 15 horas ("h"). La solución resultante se evaporó para producir una pasta espesa, que se volvió a disolver en diclorometano anhidro (15 ml) y se añadió gota a gota a una solución agitada de 4-pentenal (2,69 g, 32,0 mmol) y tetracloruro de titanio (1 M en diclorometano, 32 ml, 32 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) a -78 °C, en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos ("min") antes de diluir con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). El extracto combinado se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para dar una goma de color pardo. Este se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 4:1 para producir el compuesto del título (3,09 g, 60 %) en forma de una goma incolora.

20

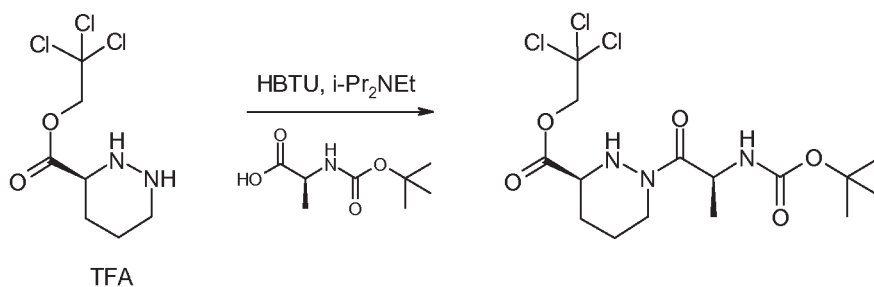


- Una solución de 1 a (12,0 g, 0,034 mol) en diclorometano anhidro (520 ml) se enfrió a 0 °C, antes de añadir piridina (5,5 ml, 0,068 mol) después trifluorometanosulfonato de *tert*-butildimetilsililo (9 ml, 0,039 mol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min, después se dejó calentar a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



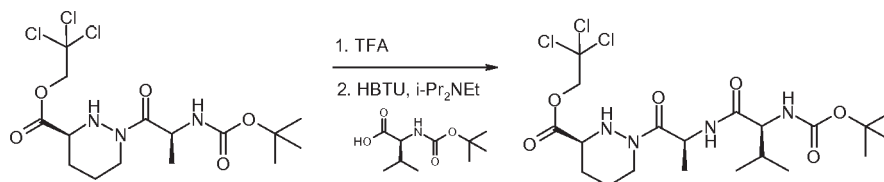
Compuesto 1c

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



Compuesto 1d

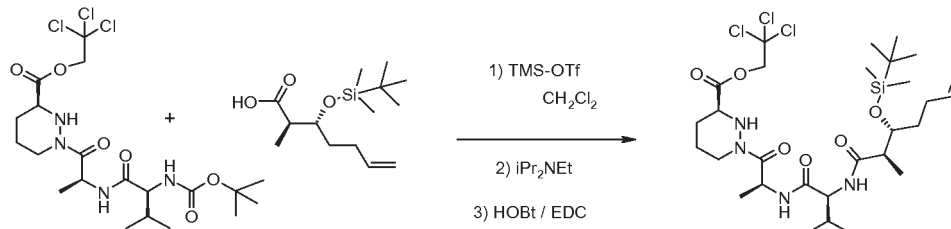
- Una solución de ácido (S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-propiónico (3,28 g, 17,32 mmol) en acetonitrilo (160 ml) se enfrió a 0 °C antes de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (12 ml, 69,3 mmol), después hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (6,57 g, 17,32 mmol).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



Compuesto 1e

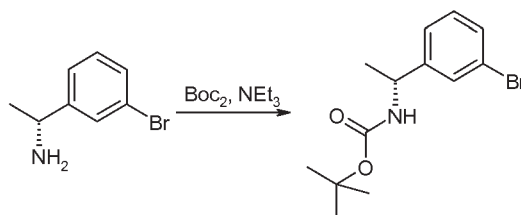
- Una solución de 1d (6,88 g, 15,9 mmol) en diclorometano (200 ml) se preparó y se añadió ácido trifluoroacético (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. La solución se evaporó para dar un aceite de color pardo. Este se destiló azeotrópicamente con tolueno (50 ml) y el aceite resultante se secó al vacío para dar la sal del ácido trifluoroacético del 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-amino-propionil)-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (7,8 g) en forma de una goma de color pardo. Una solución de *tert*-butil éster del ácido ((S)-1-carbamoil-2-metilpropil)-carbámico en acetonitrilo (300 ml) se enfrió a 0 °C antes de añadir *N,N*-diisopropiletilamina (13,8 ml, 79,7 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (6,33 g, 16,7 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 15 min antes de añadir una solución de la

sal del ácido trifluoroacético del 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-amino-propionil)-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (aprox. 15,9 mmol) en acetonitrilo (85 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante un adicional de 20 min, después se dejó calentar a TA y se agitó durante 15 h. La mezcla de reacción se evaporó, después se volvió a disolver en acetato de etilo (250 ml). La solución se lavó con agua (150 ml) después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para dar un aceite de color rojo. Este se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 7:3, después *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:1 para producir el compuesto del título (8,2 g, 92 %) en forma de un sólido amorfo de color naranja pálido.



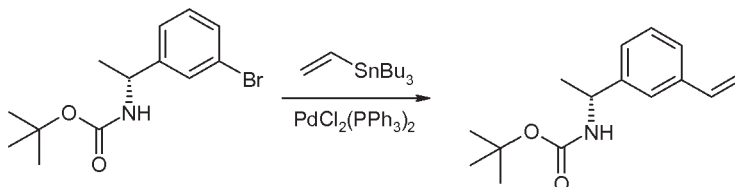
Compuesto 1f

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



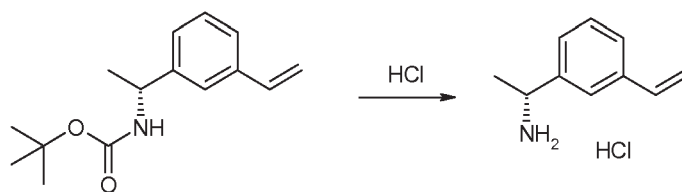
Compuesto 1g

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



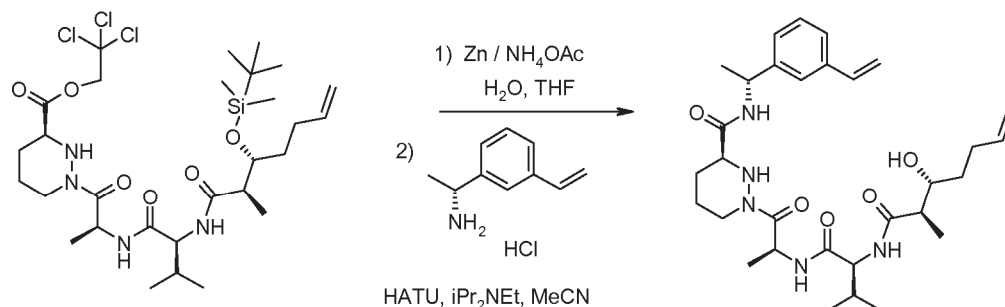
Compuesto 1h

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



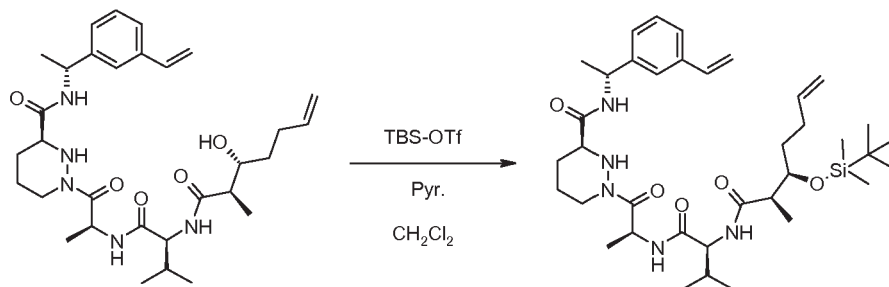
Compuesto 1i

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



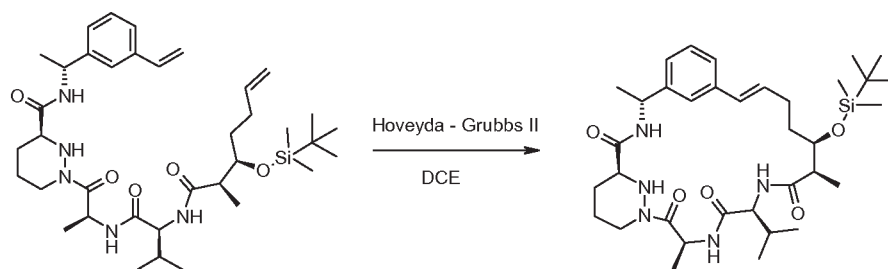
Compuesto 1j

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



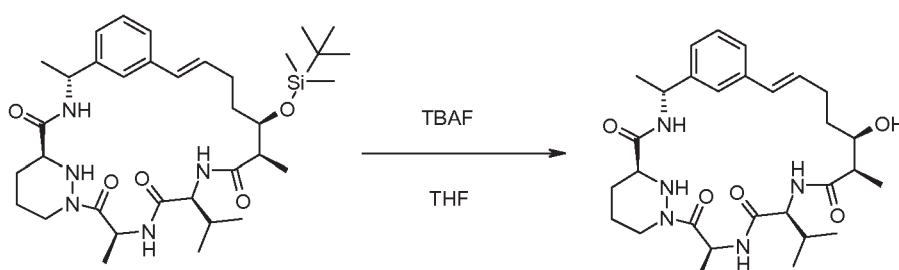
Compuesto 1k

25 Una solución de 1j (0,50 g, 0,88 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) se enfrió sobre un baño de hielo, antes de añadir piridina (92 μ l, 1,14 mmol) y trifluorometanosulfonato de *tert*-butildimetilsililo (242 μ l, 1,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min, después se dejó calentar a TA y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó y el resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo para producir el producto del título (477 mg, 80 %) en forma de un sólido de color blanco.



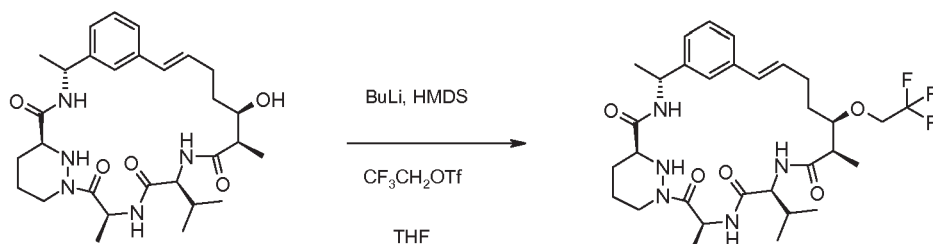
Compuesto 11

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



Compuesto 1

- 10 Una solución de 1 l (198 mg, 0,3 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se enfrió sobre un baño de hielo antes de añadir una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (1,5 ml, 1,5 mmol). La reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se trató con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). El extracto se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 1:9 acetona / acetato de etilo para producir el producto del título (150 mg, 92 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, *d*₆-DMSO) δ 0,83 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,85 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,12-1,21 (m, 4H), 1,28 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,36 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,40-1,90 (m, 7H), 1,92-2,08 (m, 1 H), 2,19-2,34 (m, 2H), 2,67-2,80 (m, 1 H), 3,56-3,65 (m, 1 H), 3,99-4,12 (m, 1 H), 4,22 (a d, *J* = 12,2 Hz, 1 H), 4,75 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 4,87-4,99 (m, 1H), 5,12-5,24 (m, 1H), 5,40 (d, *J* = 4,5 Hz, 1 H), 6,14-6,33 (m, 2H), 7,10-7,35 (m, 5H), 7,88 (d, *J* = 8,3 z, 1 H), 8,55 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H). CLEM (*m/z*) 542,3 [M+H], Tr = 1,87 min.
- 15
- 20

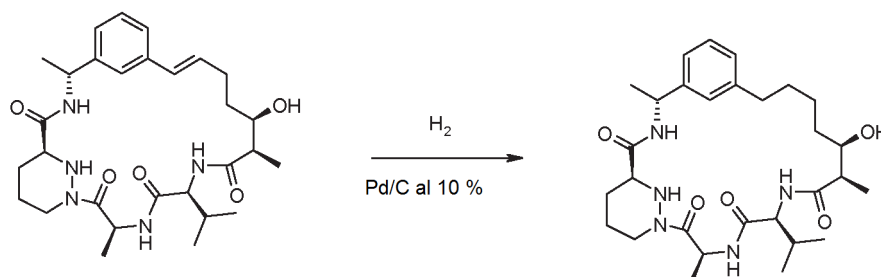
EJEMPLO 2: (E)-(2R,5S,11S,14S,17R,18R)-14-Isopropil-2,11,17-trimetil-18-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-3,9,12,15,28-pentaaza-triciclo[21,3.1,1*5,9*]octacosina-1(26),21,23(27),24-tetraeno-4,10,13,16-tetraona: Compuesto 2

Compuesto 2

5

Una solución de hexametildisilazano (235 μ l, 1,13 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (4 ml) se enfrió a -10 $^{\circ}$ C antes de añadir una solución 2,5 M de n-butilitio (380 μ l, 0,94 mmol). La mezcla agitada se calentó a 0 $^{\circ}$ C durante 10 min antes de enfriarse a -78 $^{\circ}$ C. Se añadió gota a gota una solución del Compuesto 1 (102 mg, 0,188 mmol) en dimetilformamida anhidra (1,5 ml) y tetrahidrofurano anhidro (1,5 ml) durante 2 min seguido de la adición de trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (135 μ l, 0,94 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 $^{\circ}$ C en una atmósfera de nitrógeno, después se dejó calentar gradualmente a TA. La mezcla de reacción se inactivó con la adición de una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (15 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). El extracto se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 1:9 de acetona/acetato de etilo para dar una goma incolora (65 mg). La goma se purificó adicionalmente por cromatografía de fase inversa, usando un cartucho C18 de 10 g eluido con 2:3 de acetonitrilo / agua. Las fracciones parcialmente evaporadas se extrajeron con acetato de etilo (2 x 15 ml). El extracto se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para producir el producto del título (17 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1 H (300 MHz, CDCl_3) 0,92 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,96 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,32 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,39 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,50 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,74-1,85 (m, 1 H), 1,86-2,08 (m, 3H), 2,10-2,40 (m, 3H), 2,57-2,78 (m, 2H), 3,19-3,31 (m, 1 H), 3,49 (t *ap.*, $J = 6,7$ Hz, 1 H), 3,58-3,79 (m, 4H), 3,81-4,18 (m, 2H), 4,49 (a d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 5,03-5,17 (m, 1H), 5,32-5,47 (m, 1 H), 6,14-6,30 (m, 1 H), 6,37-6,72 (m, 4H), 7,06-7,30 (m, 4H). CLEM (m/z) 624,3 [M+H], Tr = 2,57 min.

25

EJEMPLO 3: (2R,5S,11S,14S,17R,18R)-18-Hidroxi-14-isopropil-2,11,17-trimetil-3,9,12,15,28-pentaaza-triciclo[21,3.1,1*5,9*]octacosina-1(26),23(27),24-trieno-4,10,13,16-tetraona: Compuesto 3

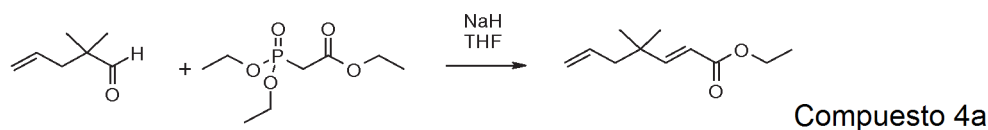
Compuesto 3

30

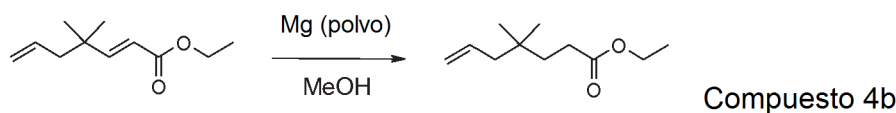
Una solución del Compuesto 1 (100 mg, 0,184 mmol) en metanol (5 ml) se preparó y se añadió paladio al 10 % sobre carbono (5 mg). La mezcla agitada se puso en una atmósfera de hidrógeno durante 1,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de hyflo-supercel, después a través de un filtro de 0,2 mm antes de evaporarse para dar el compuesto del título (95 mg, 95 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1 H (300 MHz, CDCl_3) 0,93 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,96 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,32 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,37-2,16 (m, 12H), 1,54 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 2,34-2,46 (m, 1 H), 2,52-2,75 (m, 3H), 3,16-3,27 (m, 1 H), 3,43-3,62 (m, 3H), 3,74 (d, $J = 11,8$ Hz, 1 H), 3,98-4,06 (m, 1 H), 4,50 (d, $J = 13,2$ Hz, 1 H), 5,11-5,36 (m, 2H), 6,39-6,50 (m, 2H), 7,70 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,06-7,28 (m, 4H). CLEM (m/z) 544,3 [M+H], Tr = 1,91 min.

35

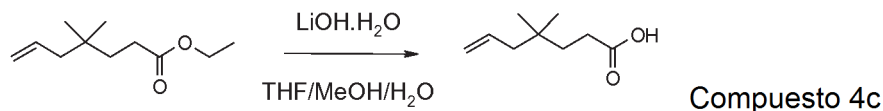
EJEMPLO 4: Compuesto 4



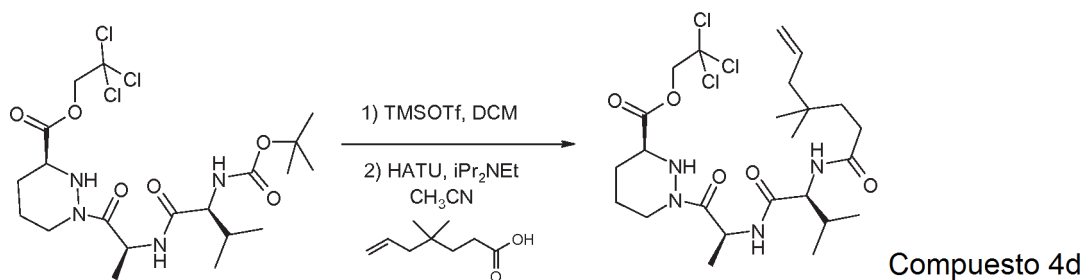
- 5 A una suspensión de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 783 mg, 19,6 mmol) en tetrahidrofurano seco a 0 °C, en atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota fosfonoacetato de trietilo (3,38 ml, 19,6 mmol). La suspensión de color blanco se agitó durante 1 h en la que se convirtió en una solución,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



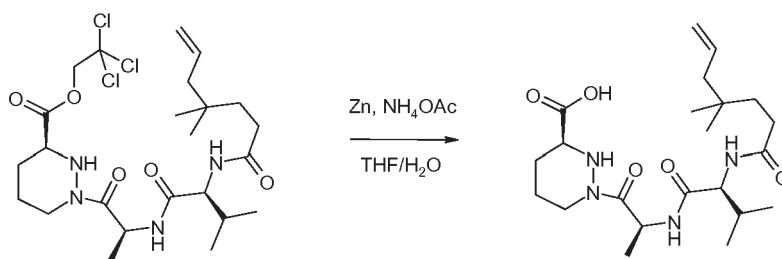
- 15 A 4a (3,20 g, 17,5 mmol) en metanol seco a TA, en atmósfera de nitrógeno se le añadió lentamente polvo de magnesio (1,28 g, 52,7 mmol) mientras que se controlaba el aumento de la temperatura. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a TA durante una noche. Después de este periodo,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



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

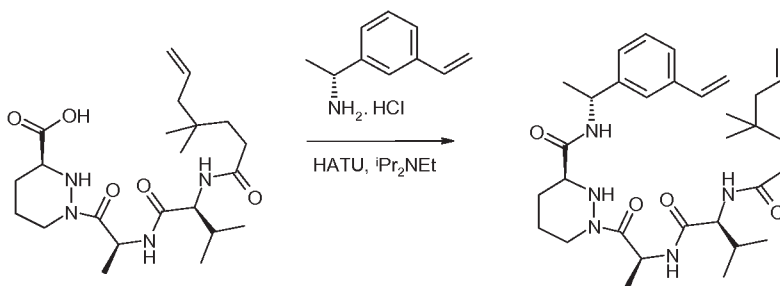


Una solución de 1 e (1,06 g, 2,00 mmol) en diclorometano (10 ml) se enfrió en un baño de hielo-agua en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron gota a gota trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,591 ml, 4,00 mmol) y la solución resultante se agitó durante 1,5 h. La reacción se interrumpió con *N,N*-diisopropiletilamina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



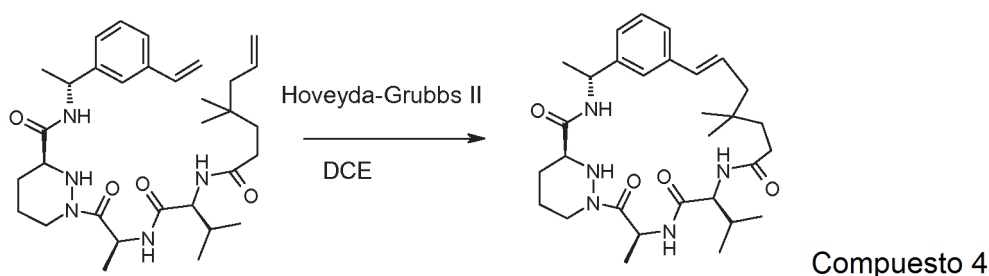
Compuesto 4e

Se preparó una solución de 4d (1,10 g, 1,94 mmol) en tetrahydrofurano (40 ml) y se añadió polvo de cinc (2,79 g, 42,6 mmol) seguido de una solución de acetato amónico (2,24 g, 29,0 mmol) en agua (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 24 h. Se añadieron hidrogenosulfato potásico acuoso saturado (pH 2, 30 ml) y acetato de etilo (50 ml) y la suspensión se filtró a través de hyflo-supercel lavándose con acetato de etilo. Se separaron las capas. Y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (250 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron para dar una goma incolora. El resto se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 x 100 ml) para dar el compuesto del título (816 mg, 96 %) en forma de un sólido de color blanco.



Compuesto 4f

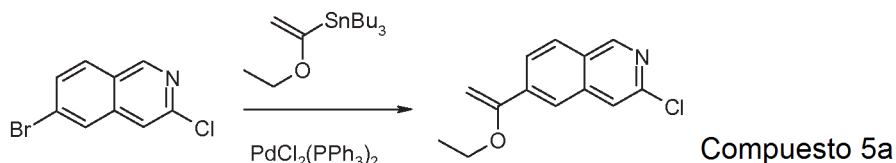
Se suspendió 4e (439 mg, 1,00 mmol) en acetonitrilo (35 ml) y se añadió clorhidrato de (R)-1-(3-vinil-fenil)-etilamina (202 mg, 1,10 mmol) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (700 µl, 5,00 mmol) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua antes de la adición de hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio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



5 A una solución de 4f (402 mg, 0,71 mmol) en 1,2-dicloroetano (210 ml) se le añadió un catalizador de 2ª generación de Hoveyda-Grubbs (45 mg, 0,07 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 h. Después de este tiempo la mezcla se dejó enfriar a TA y se concentró al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo a acetato de etilo/acetona 75:25. Se recogió el producto impuro (240 mg) que se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo. Después de la repurificación, se recogió el producto (43 mg) que contenía impurezas menores. Las impurezas se retiraron a través de la trituración del éter dietílico para dar el compuesto del título (30 mg, 8 %) en forma de un sólido de color blanco.

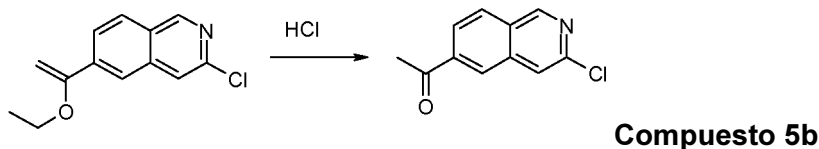
10 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) 0,89 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,92 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 1,35 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,50 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,59-1,83 (m, 3H), 1,85-2,00 (m, 3H), 2,09 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,15-2,25 (m, 1 H), 2,31-2,44 (m, 1H), 2,78 (td, *J* = 2,7, 12,7 Hz, 1 H), 3,40-3,72 (m, 2H), 4,05-4,17 (m, 1 H), 4,34 (a d, *J* = 13,2 Hz, 1 H), 5,05 (c, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 5,35 (c, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 6,19-6,32 (m, 1 H), 6,37 (d, *J* = 15,8 Hz, 1 H), 7,15 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,21-7,29 (m, 2H), 7,37 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H). CLEM (*m/z*) 540,3 [M+H], Tr = 2,41 min.

15 **EJEMPLO 5: Compuesto 5**

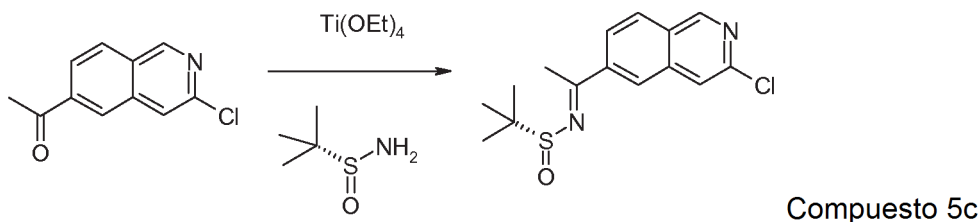


20 Una solución de 6-bromo-3-cloro-isoquinolina (8,0 g, 33 mmol) y tributil-(1-etoxivinil)-estaño (14,88 g, 14 ml, 41,2 mmol) en tolueno (100 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 30 min. Se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,16 g, 1,65 mmol, 5 % mol) y la mezcla de reacción se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

25



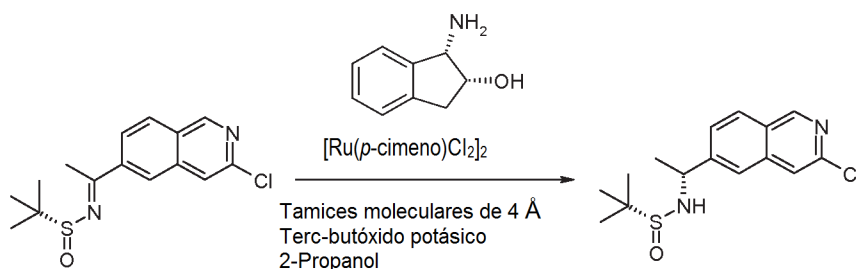
30 Una solución de 5a (7,1 g, 30 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) y ácido clorhídrico 2 M (30 ml) se agitó a TA durante 30 min. La mayoría del disolvente se evaporó y el resto se repartió entre acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavó con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato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



35

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

10

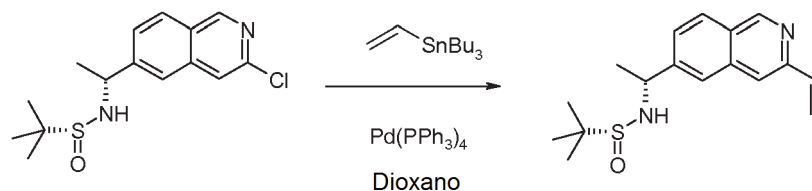


Compuesto 5d

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

15

20

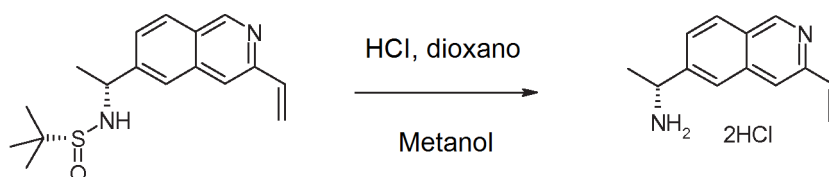


Compuesto 5e

Una mezcla de 5d (0,66 g, 2,11 mmol), tributil(vinil)estaño (1,85 ml, 6,35 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (488 mg, 0,42 mmol) en 1,4-dioxano (10,5 ml) se tapó en un vial de microondas. La mezcla de reacción se irradió y se agitó a 160 °C durante 40 min en un reactor de microondas. Una segunda reacción se llevó a escala a idéntica escala y condiciones y las mezclas de reacción se combinaron y se evaporaron. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 1:3 a 1:0 acetato de etilo *iso*-hexanos para proporcionar el compuesto del título (1 g) en forma de una goma de color pardo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,27 (s, 9H), 1,62 (d, *J* = 7,7 Hz, 3H), 3,53 (a s, 1H), 4,69-4,77 (m, 1H), 5,51 (dd, *J* = 10,7, 1,3 Hz, 1 H), 6,39 (dd, *J* = 17,4, 1,3 Hz, 1 H), 6,95 (dd, *J* = 17,2, 10,7 Hz, 1 H), 7,55-7,58 (m, 2H), 7,75 (s, 1 H), 7,95 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 9,20 (s, 1 H). CLEM (*m/z*) 303,0 [M+H], Tr = 1,48 min.

25

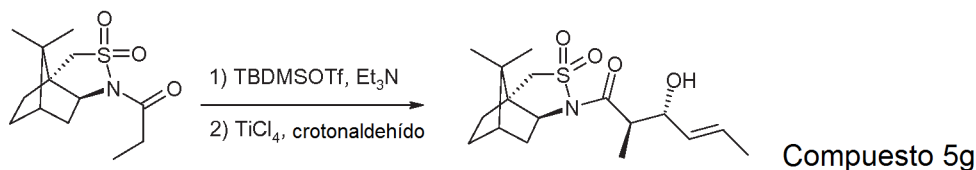
30



Compuesto 5f

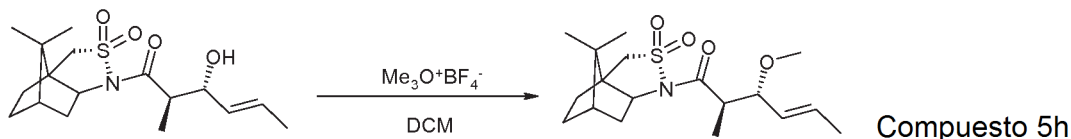
Se suspendió 5e en ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (17 ml, 68 mmol) y se añadió metanol (34 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 90 min y después se evaporó. El resto se pasó a través de un cartucho SCX que eluyó con metanol y después con amoníaco metanólico. La fracción básica se recogió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

35



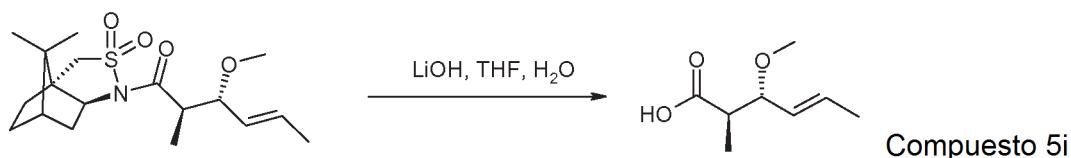
Se preparó una solución de 1-((1R,5S)-10,10-dimetil-3,3-dioxo-3 λ 6-tia-4-aza-triciclo[5,2,1,0^{1,5}]dec-4-il)-propan-1-ona (6,0 g, 22,1 mmol) en diclorometano anhidro (24 ml) y se añadió trifluorometanosulfonato de *terc*-butildimetilsililo (5,0 ml, 22,1 mmol), seguido de trietilamina anhidra (3,54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

15



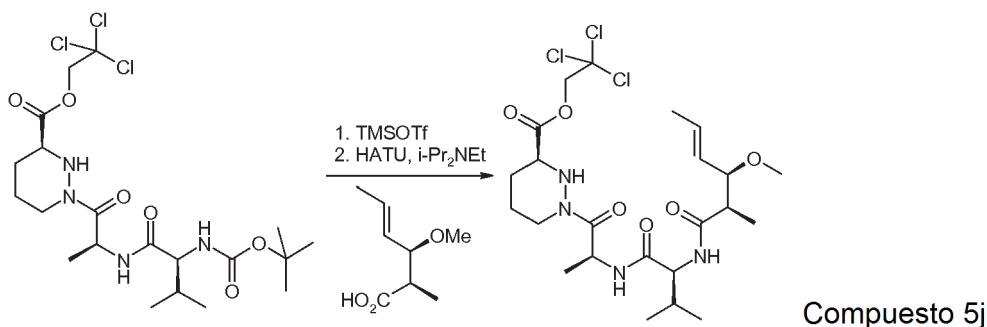
Se preparó una solución de 5g (4,15 g, 12,1 mmol) en diclorometano anhidro (80 ml) y se añadió 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno (7,78 g, 36,3 mmol) seguido de tetrafluoroborato de trimetiloxonio (3,6 g, 24,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se trató con metanol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

25



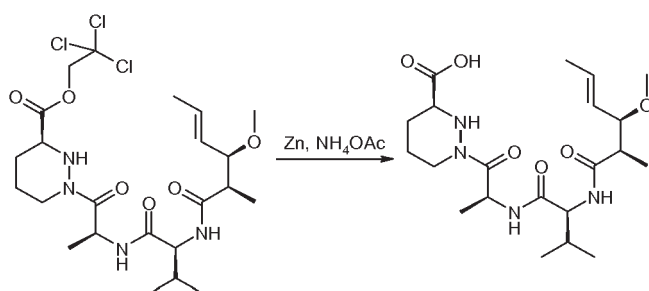
se añadió una solución de hidróxido de litio en agua (2 M, 50 ml, 100 mmol) a una solución agitada de 5h (4,80 g, 12,1 mmol) en tetrahidrofurano (130 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, antes de que se evaporará parcialmente y de que se añadiese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

30



35

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

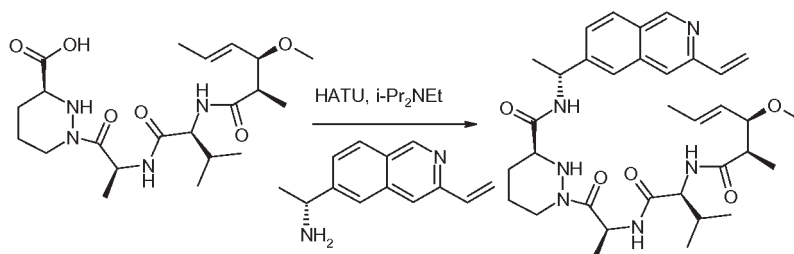


Compuesto 5k

15

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

20



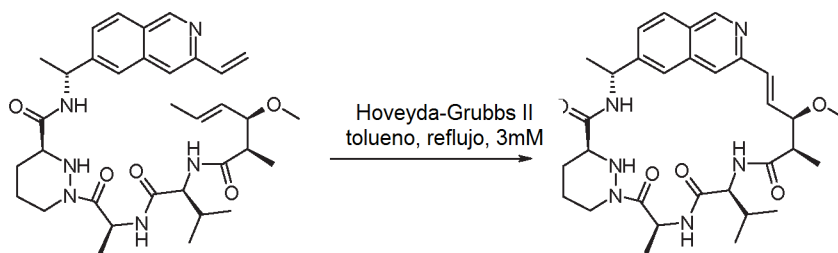
Compuesto 5l

25

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

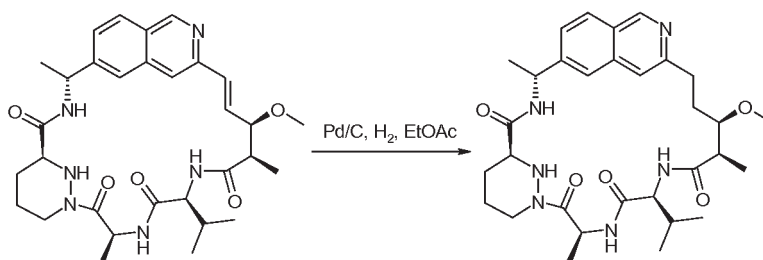
30

35



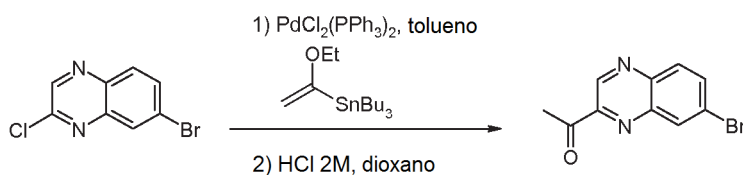
Compuesto 5

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

EJEMPLO 6: Compuesto 6

Compuesto 6

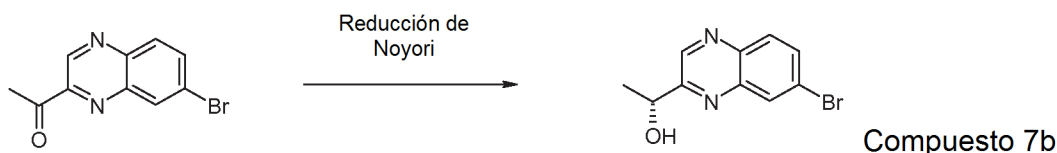
Una solución del Compuesto 5 (11 mg, 0,019 mmol) en acetato de etilo (10 ml) que contenía paladio al 10 % sobre carbono (10 mg), se hidrogenó a TA y se presurizó durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una ayuda de filtro y el lecho de filtro se lavó con acetato de etilo. El filtrado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

EJEMPLO 7: Compuesto 7

Compuesto 7a

Una mezcla de 7-bromo-2-cloro-quinoxalina (1,46 g, 6,00 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estaño (2,71 g, 2,54 ml, 7,50 mmol) en tolueno (21 ml) se desgasificó durante 20 min. Se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (427 mg, 0,60 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en nitrógeno y se calentó a 80 °C durante 19 h antes de dejarse enfriar. Los volátiles se evaporaron y el resto se suspendió en 1,4-dioxano (15 ml), se añadió ácido clorhídrico 2 M

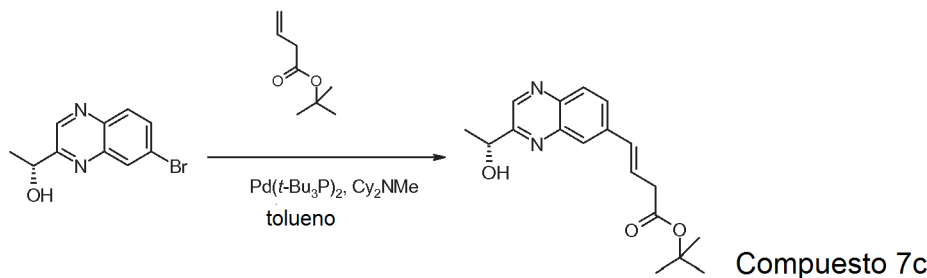
acuoso (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 45 min y después se evaporó para retirar los volátiles. El resto se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El producto se purificó por cromatografía usando gel de sílice dopado con carbonato potásico al 10 % p/p que eluyó usando un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 9:1 para proporcionar el compuesto del título (836 mg, 56 %) en forma de un sólido de color amarillo.



10 Se suspendieron dímico dicloro (*p*-cimeno) rutenio (II) (12 mg, 0,019 mmol) y (1*R*,2*R*)-(-)-*N*-*p*-tosil-1,2-difeniletildiamina (17 mg, 0,045 mmol) en agua desgasificada (7,5 ml) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. La mezcla se agitó a 70 °C en nitrógeno durante 90 min. La mezcla de color naranja turbia resultante se dejó enfriar a TA. Se añadieron el sólido 7a (948 mg, 3,78 mmol) seguido de tetrahidrofurano desgasificado (7,5 ml) y formiato sódico (1,29 g, 18,9 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 min.

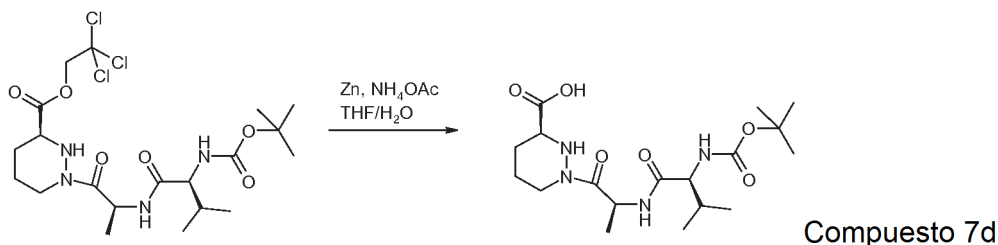
15 La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 40 °C durante 3 h y después se dejó enfriar. Después se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua (2 x). Los lavados acuosos se volvieron a extraer con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con *iso*-hexanos/acetato de etilo 2:1 para proporcionar el compuesto del título (814 mg, 85 %) en forma de un sólido de color púrpura.

20



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

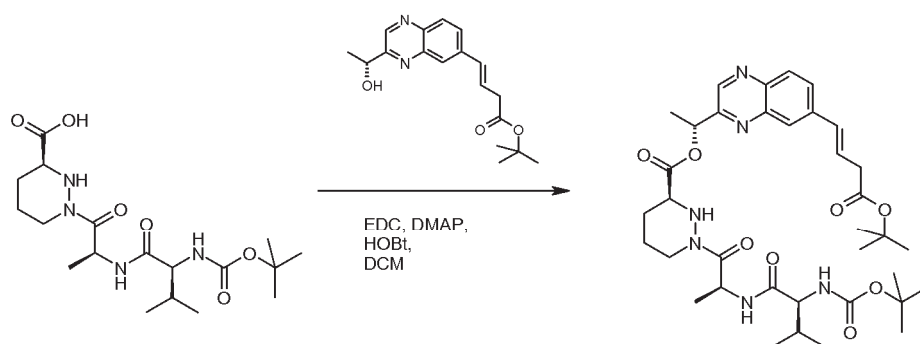
25



30

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

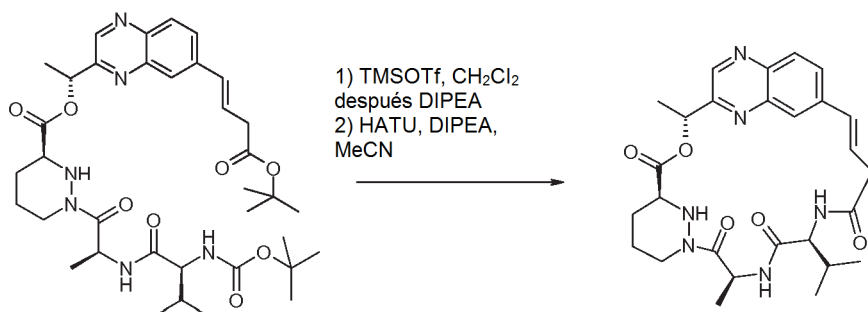
40



Compuesto 7e

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

10



Compuesto 7

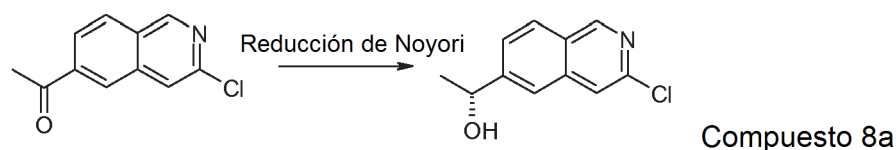
15 A una solución agitada de 7e (309 mg, 0,444 mmol) en diclorometano (4,5 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (346 mg, 359 µl, 1,56 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a TA durante 2,5 h. Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (164 mg, 221 µl, 1,27 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante un adicional de 10 min, se evaporó y después se suspendió en acetonitrilo (45 ml). La mezcla agitada se enfrió a 0 °C y se añadieron hexafluorofosfato metanamino de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (236 mg, 0,622 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (229 mg, 309 µl, 1,77 mmol). Después de 90 min la reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio y la mezcla se evaporó para retirar volátiles orgánicos.

20 El resto se diluyó con diclorometano y la capa orgánica se separó y se lavó con bicarbonato sódico saturado (2 x) y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/acetona 1:0 a 9:1. El resto se purificó adicionalmente por HPLC preparativa de fase inversa usando acetonitrilo/agua 3:7 para proporcionar el compuesto del título (7,6 mg, al 3 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,00 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,01 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,62 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,66-1,75 (m, 2H), 1,77 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,91-2,05 (m, 3H), 2,72-2,82 (m, 1H), 2,98-3,08 (m, 1H), 3,38-3,41 (m, 1 H), 3,78-3,84 (m, 1 H), 4,25 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 4,41 (a d, *J* = 11,3 Hz, 1 H), 5,68 (c, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 6,09 (c, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 6,47 (d, *J* = 16,3 Hz, 1 H), 6,55-6,63 (m, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,99 (s, 2H), 8,84 (s, 1 H). CLEM (m/z) 523,2 [M+H], Tr = 1,75 min.

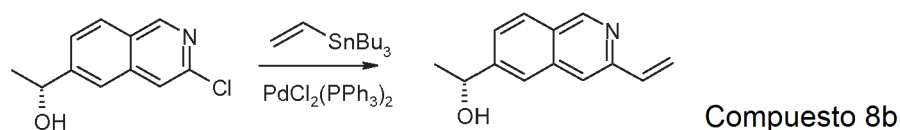
25

30

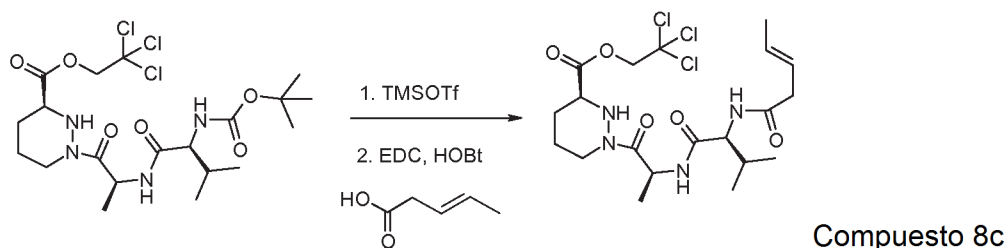
EJEMPLOS 8 Y 9: Compuestos 8 y 9



- 5 Se suspendieron el dímero dicloro (p-cimeno) rutenio (II) (3 mg, 0,005 mmol) y (1R,2R)-(-)-*N*-p-tosil-1,2-difeniletildiamina (4,4 mg, 0,012 mmol) en agua desgasificada (2 ml) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. La mezcla se agitó a 70 °C en nitrógeno durante 90 min. La solución de color amarillo resultante se enfrió a TA. Se añadieron 1-(3-cloro-isoquinolin-6-il)-etanon (206 mg, 1 mmol), formiato sódico (340 mg, 5 mmol) y tetrahidrofurano (1 ml) y la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 40 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 4:1 a 2:1 para proporcionar el compuesto del título (193 mg, 92 %) en forma de un sólido de color blanco.

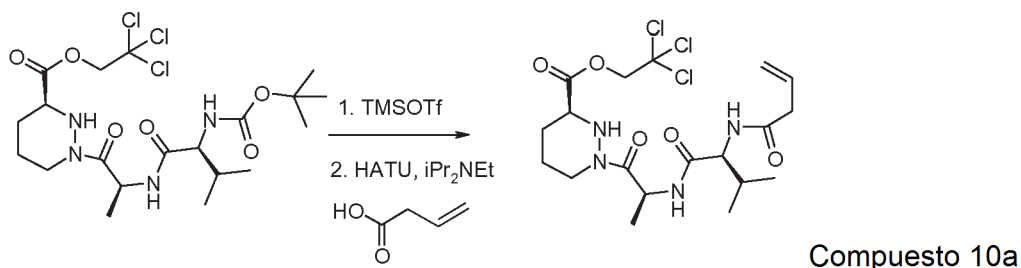


- 15 Se desgasificó 1,4-dioxano (5 ml) con nitrógeno. Se añadieron 8a (208 mg, 1 mmol), tributil(vinil)estaño (951 mg, 0,9 ml, 3 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (70 mg, 0,1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 150 °C en un reactor de microondas durante 1 h.
- 20 Se añadieron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

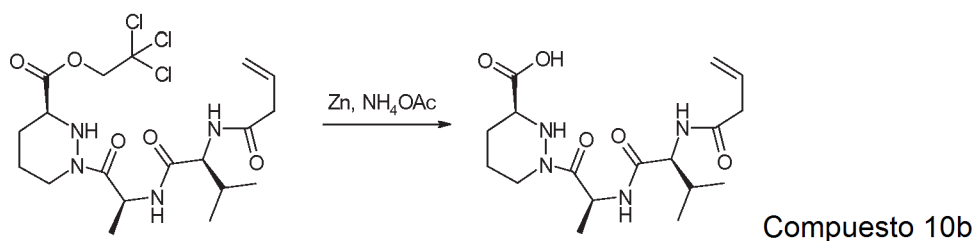


- 30 Una solución de 1 e (10,6 g, 20 mmol) en diclorometano (300 ml) se agitó a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (6,66 g, 5,4 ml, 30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió una solución saturada fría de hidrogenocarbonato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

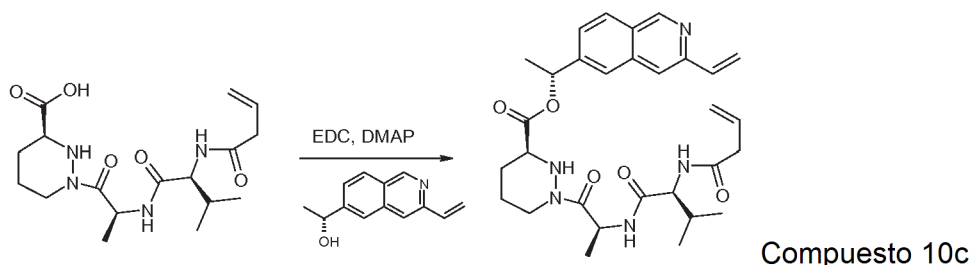
EJEMPLO 10: Compuesto 10



- 5 Se preparó 10a de la misma manera que 4d usando ácido 3-butenoico en lugar de ácido 4,4-dimetil-hept-6-enoico en un rendimiento del 66 %.

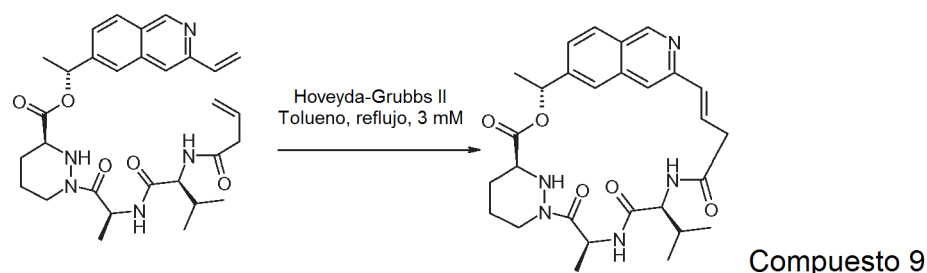


- 10 Se preparó 10b de la misma manera que 4e usando 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-but-3-enoilamino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico en lugar de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-(4,4-dimetil-hept-6-enoiloxi)-3-metil-butirilamino]-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico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

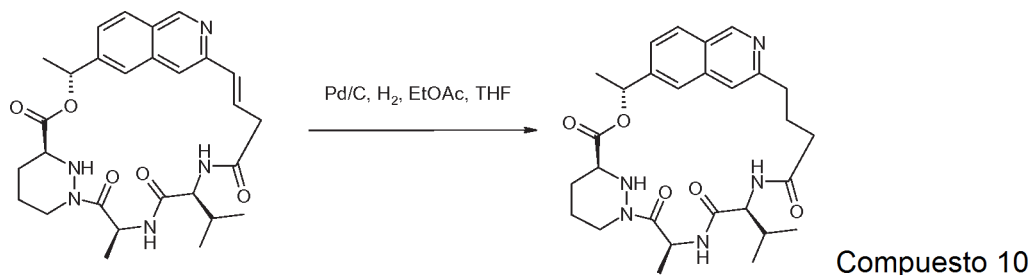


- 15 Se preparó 10c de la misma manera que 8d usando ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-but-3-enoilamino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico en lugar de ácido (S)-1-[(S)-2-[(S)-3-metil-2-((E)-pent-3-enoilamino)butirilamino]-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico en un rendimiento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

20

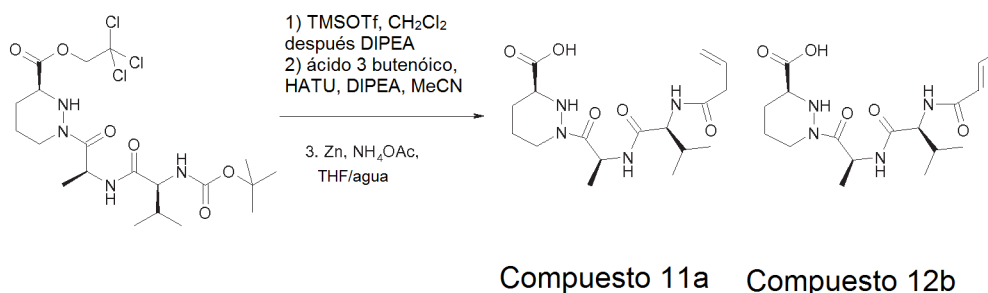


- 25 El Compuesto 9 se preparó de la misma manera que el Compuesto 5 usando (R)-1-(3-vinil-isoquinolin-6-il)-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-but-3-enoilamino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico en lugar de [(R)-1-(3-vinil-isoquinolin-6-il)-etil]-amida del ácido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



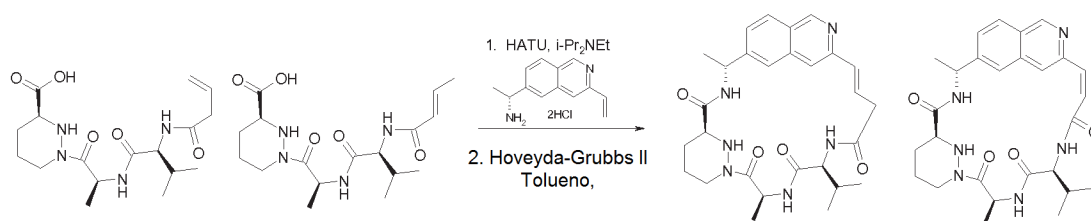
Una solución del Compuesto 9 (16 mg, 0,03 mmol) en acetato de etilo (5 ml) y tetrahidrofurano (2 ml) que contenía paladio al 10 % sobre carbono (15 mg) se hidrogenó a TA y se presurizó durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una ayuda de filtro y el lecho de filtro se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó y el resto se trituró con éter (2 x 2 ml) y el sólido resultante se secó para proporcionar el compuesto del título (7,6 mg, 48 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,90 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,50 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,68 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,60-2,40 (m, 9H), 2,70-3,10 (m, 3H), 3,68-3,75 (m, 1 H), 3,90 (d, J = 11,8 Hz, 1 H), 4,32-4,37 (m, 1 H), 4,44-4,49 (m, 1 H), 5,83-5,92 (m, 1 H), 6,05-6,11 (m, 2H), 6,33 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,93 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 9,17 (s, 1 H). CLEM (m/z) 524,3 [M+H], Tr = 0,59 min.

EJEMPLOS 11 Y 12: Compuestos 11 y 12



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

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



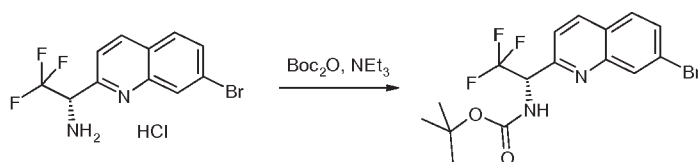
Compuesto 11 Compuesto 12

Una mezcla de 11 a y 12b (~1:1, 250 mg, 0,68 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se agitó a TA en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron diclorhidrato de (R)-1-(3-vinil-isoquinolin-6-il)-etilamina (136 mg, 0,5 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (323 mg, 0,44 ml, 2,5 mmol) seguido de hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (266 mg, 0,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. El disolvente se evaporó. El resto se diluyó con acetato de etilo y la solución se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporaron. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo a metanol/acetato de etilo 1:5 para proporcionar una mezcla -1:1 de [(R)-1-(3-vinil-isoquinolin-6-il)-etil]-amida del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-but-3-enoilamino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico y [(R)-1-(3-vinil-isoquinolin-6-il)-etil]-amida del ácido (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-((E)-but-2-enoilamino)-3-metilbutirilamino]-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (153 mg, 56 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

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

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

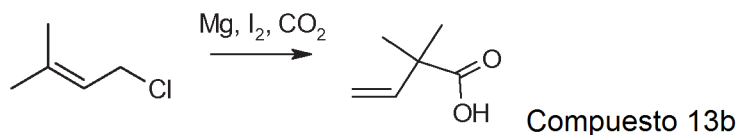
EJEMPLO 13: Compuesto 13



Compuesto 13a

Una suspensión de clorhidrato de (S)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-2,2,2-trifluoro-etilamina (Asiba Pharmatech, Edison, NJ, Estados Unidos, 397 mg, 1,16 mmol) en diclorometano (10 ml) se enfrió usando un baño de hielo. Se añadió trietilamina (985 µl, 3,48 mmol) y la reacción se agitó hasta que se observó una solución homogénea. Después, se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (380 mg, 1,74 mmol) en diclorometano (5 ml) y la reacción se dejó en agitación durante una noche. Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (127 mg, 0,58 mmol) y la reacción se agitó durante unas 6 h más. Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (253 mg, 1,16 mmol) junto con tamices moleculares de 4 Å y la reacción se dejó en agitación durante una noche. La reacción se lavó con agua y salmuera y los orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El resto se purificó por cromatografía sobre gel

de sílice usando un gradiente paso a paso de 1:0 a 7:3 *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (343 mg, 73 %) en forma de un sólido de color naranja.

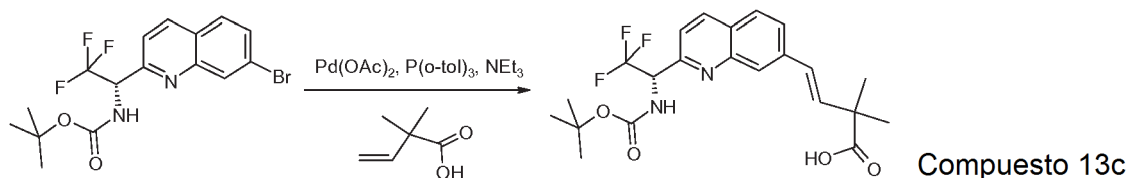


5

A un matraz de 3 bocas, equipado con una barra agitadora y termómetro, en una atmósfera de nitrógeno y que contenía virutas de magnesio (3,02 g, 0,124 mol) se le añadió tetrahidrofurano anhidro (105 ml). Un cristal individual de yodo se añadió a la reacción seguido de 1-cloro-3-metil-but-2-eno (2 ml, 17,75 mmol). La reacción se agitó durante 20 min hasta que todo el color había dejado la solución. 1-cloro-3-metil-but-2-eno (5,57 ml, 49,45 mmol). Se observó un incremento gradual de la temperatura hasta que la reacción alcanzó el reflujo. La reacción se dejó en agitación durante 1 hora, dejando que la reacción volviera a TA. Después, la reacción se transfirió a través de una cánula a un matraz que contenía dióxido de carbono sólido (50 g). Después, la reacción se agitó durante 2 h. Se añadió un baño de hielo refrigerante y la reacción se interrumpió con ácido clorhídrico 2 M. Después, la mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico. Después, los orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente paso a paso de 1:0 a 9:1 *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (2,69 g, 35 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,35 (s, 6H), 5,10-5,21 (m, 2H), 6,07 (dd, J = 17,6,10,5 Hz, 1H).

10

15

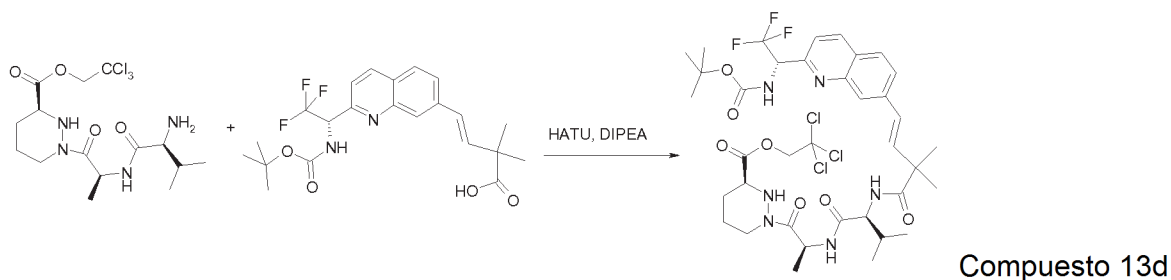


20

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

25

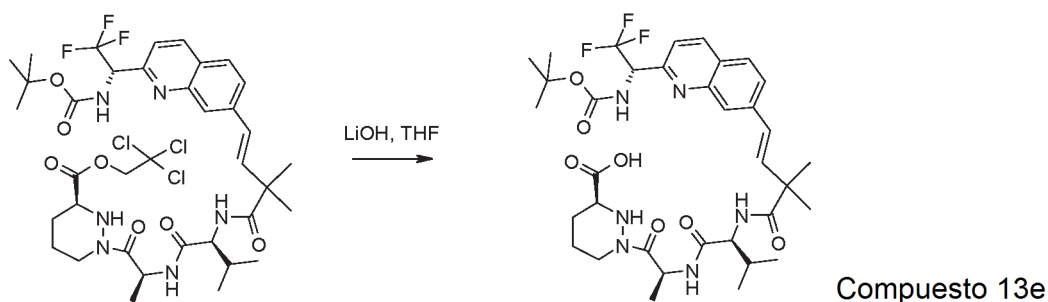
30



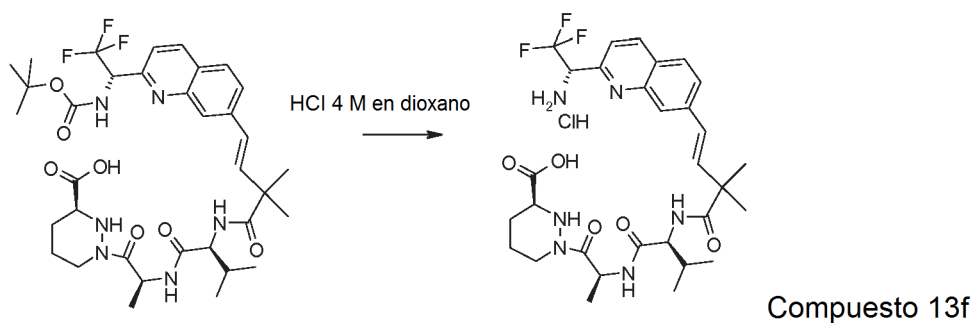
Se disolvieron éster etílico del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (210 mg, 0,486 mmol) y 13c (142 mg, 0,324 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml), en una atmósfera de nitrógeno y se enfriaron usando un baño de hielo. Después se añadieron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

35

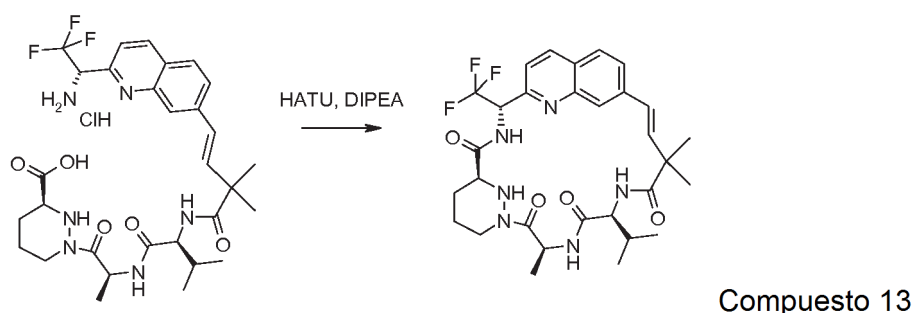
40



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



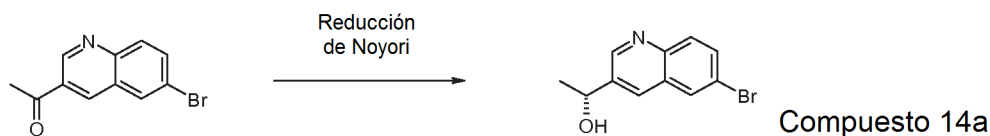
10 Se disolvió 13e (66 mg, 0,0916 mmol) en ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (2 ml) y se dejó agitar durante 30 min. El disolvente se retiró y el sólido resultante se trituró con éter dietílico y se secó para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 83 %) en forma de un sólido de color amarillo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



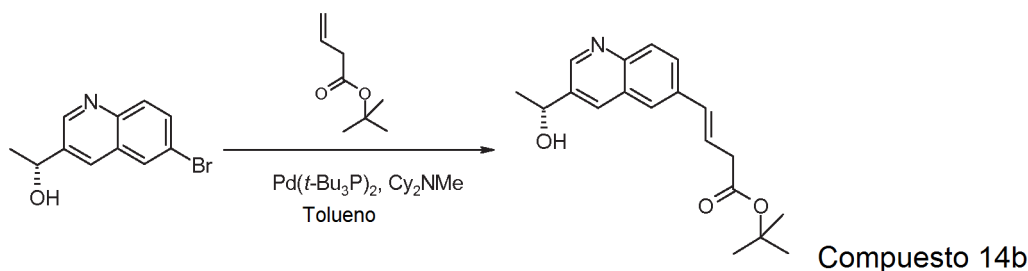
20 se disolvió 13f (50 mg, 0,0761 mmol) en diclorometano (76 ml), en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió usando un baño de hielo. Después, se añadieron hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (58 mg, 0,152 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (53 μ l, 0,304 mmol) y la reacción se dejó calentar lentamente a TA y se dejó agitar durante una noche. El disolvente se retiró y el resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 7:3 *iso*-hexanos/acetona. El resto se volvió a purificar por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente paso a paso de *iso*-hexanos/acetona de 1:0 a 1:1. Después, el resto se eluyó a través de un sistema HPLC equipado con un Phenomenex Gemini 10 μ 110A, columna de 250 x 21,2 mm usando un gradiente continuo de acetonitrilo/agua de 1:4 a 1:0, caudal a 20 ml/min para proporcionar el compuesto del título (7 mg, 15 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 086-1,08 (m, 6H), 1,25-1,54 (m, 8H), 1,57-1,81 (m, 5H), 1,88-2,00 (m, 1 H), 2,37-2,80 (m, 1 H), 3,32-3,65 (m, 1 H), 3,69-3,97 (m, 1 H), 4,22-4,39 (m, 1 H), 4,50-4,68 (m, 1 H), 5,74-6,05 (m, 2H), 6,22-6,39 (m, 1 H), 6,44-6,54 (m, 1 H), 6,63-6,76 (m, 1 H), 7,45 (t *ap.*, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,56 (t *ap.*, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,81 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,76-9,09 (m, 1 H). CLEM (m/z) 603,1 [M+H], Tr = 2,59 min.

30

EJEMPLO 14: Compuesto 14

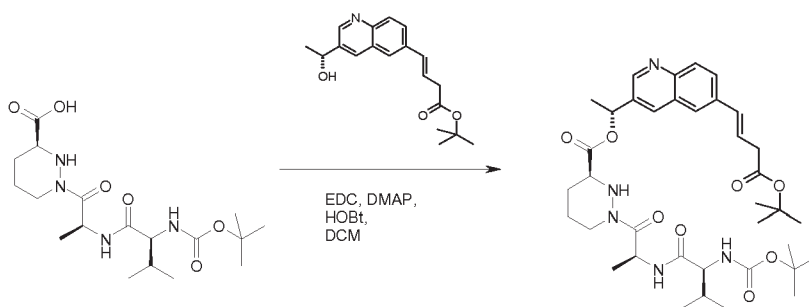


- 5 Se suspendieron dímico dicloro (*p*-cimeno) rutenio (II) (24 mg, 0,040 mmol) y (1*R*,2*R*)-(-)-*N*-*p*-tosil-1,2-difeniletilediamina (35 mg, 0,096 mmol) en agua desgasificada (16 ml) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. La mezcla se agitó a 70 °C en nitrógeno durante 90 min. La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



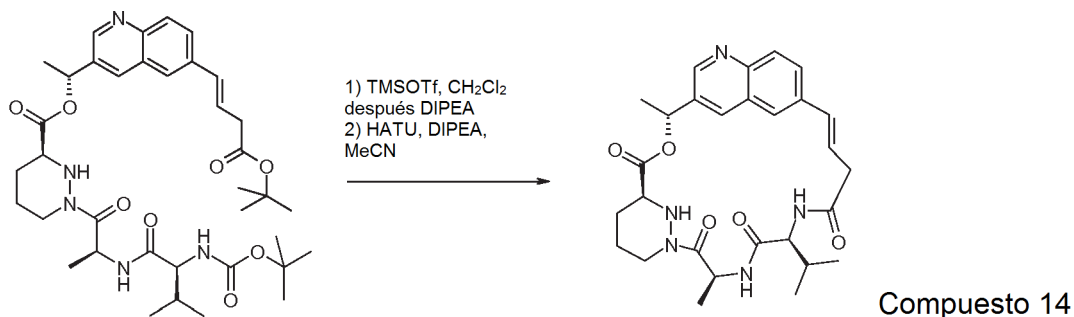
- 20 A una mezcla de 14a (356 mg, 1,41 mmol), *N,N*-diciclohexilmetilamina (275 mg, 301 μ l, 1,41 mmol) y 3-butenato de *terc*-butilo (470 mg, 537 μ l, 3,31 mmol) en tolueno (14 ml) se añadió bis(*tri-terc*-butilfosfina)paladio (0) (30 mg, 0,058 mmol) en nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó y se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

25



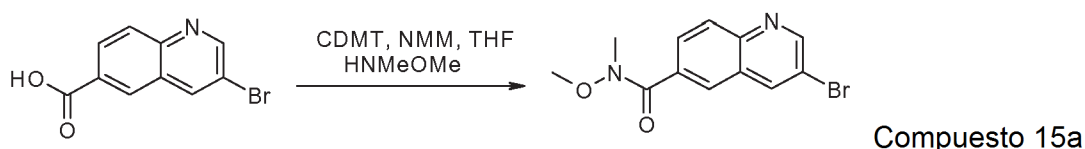
- 30 A una solución agitada de ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (189 mg, 0,473 mmol) y 14b (148 mg, 0,473 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió 1-hidroxibenzotriazol que contenía aprox. el 20 % de agua (89 mg,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

35

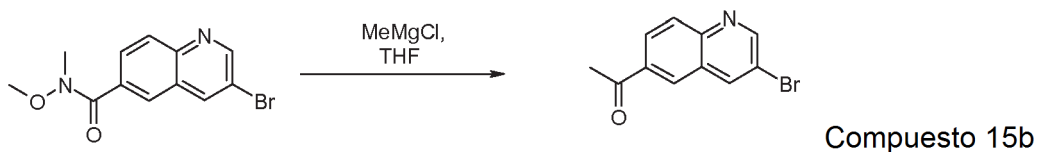


5 A una solución agitada de 14c (126 mg, 0,181 mmol) en diclorometano (1,8 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (141 mg, 147 μ l, 0,635 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1,75 h. Además se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (20 mg, 21 μ l, 0,091 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante unos 15 min más antes de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (164 221 μ l, 1,27 mmol). Después de unos 10 min más de agitación, la mezcla de reacción se evaporó y después se suspendió en acetonitrilo (18,1 ml). La mezcla agitada se enfrió a 0 °C y después se añadieron hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio m (96 mg, 0,253 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (94 mg, 126 μ l, 0,724 mmol). Después de 45 min la reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio (10 ml) y la mezcla se evaporó para retirar los volátiles orgánicos. El resto se diluyó con diclorometano y la capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron con bicarbonato sódico saturado, agua y después salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporaron. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/acetona 9:1, después por HPLC preparativa de fase inversa usando un gradiente de acetonitrilo/agua 3:7 a 1:1 para proporcionar el compuesto del título (6,5 mg, al 7 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,00 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,03 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,61 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,75 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,91-2,01 (m, 3H), 2,68-2,79 (m, 1 H), 3,00 (dd, *J* = 14,5, 3,6 Hz, 1 H), 3,35-3,42 (m, 1 H), 3,73-3,82 (m, 1 H), 4,29 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 4,41 (d, *J* = 12,9 Hz, 1 H), 4,70 (d, *J* = 12,3 Hz, 1 H), 5,47 (c, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 6,15 (c, *J* = 6,6 Hz, 1H), 6,30-6,40 (m, 1H), 6,63 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,82 (dd, *J* = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,79 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H). CLEM (*m/z*) 522,2 [M+H], Tr = 1,60 min.

EJEMPLO 15: Compuesto 15



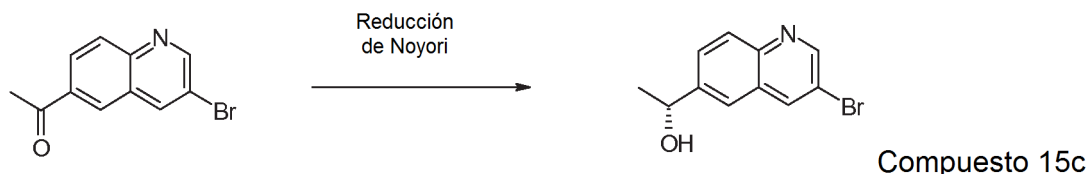
25 A una mezcla agitada de ácido 3-bromo-quinolina-6-carboxílico (preparado como en el documento WO2011/090935, 1,94 g, 7,70 mmol) en tetrahidrofurano (77 ml) se le añadieron 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (2,03 g, 11,5 mmol) y *N*-metilmorfolina (2,34 g, 2,54 ml, 23,1 mmol). La mezcla de reacción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



40 A una solución agitada de cloruro de metil magnesio (3 M en tetrahidrofurano, 4,85 ml, 14,5 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió una solución de 15a (1,43 g, 4,85 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y después se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se diluyó con éter dietílico y agua, la capa orgánica se separó y se lavó

con agua adicional y los lavados acuosos combinados se volvieron a extraer con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporaron. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con *iso*-hexanos/acetato de etilo 4:1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco que se usó directamente en la siguiente etapa.

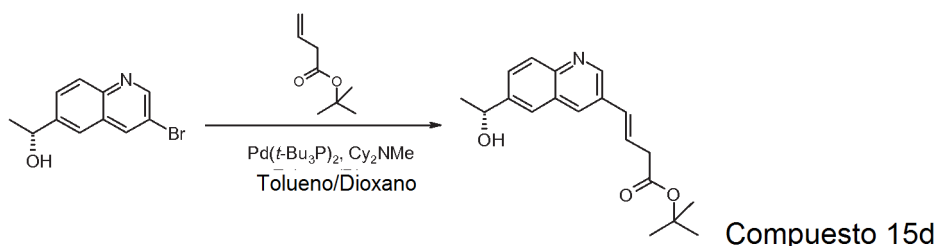
5



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

10

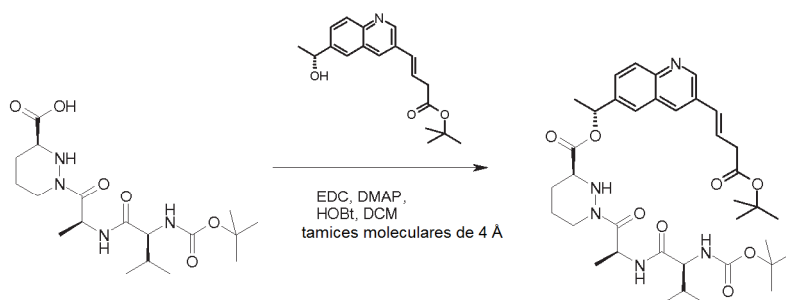
15



20

25

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

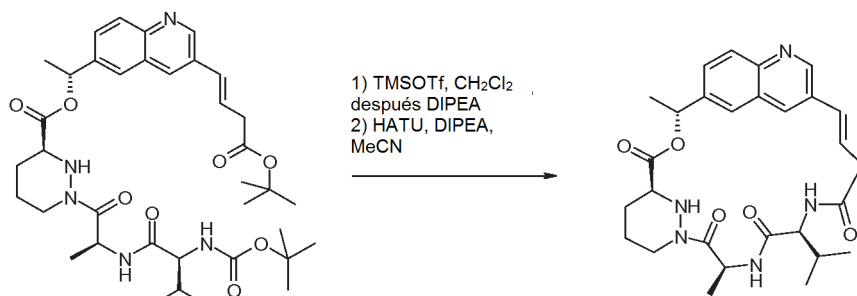


30

35

A una suspensión agitada de ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (325 mg, 0,812 mmol), A 15d (231 mg, 0,738 mmol) y tamices moleculares 4Å en polvo en diclorometano (16 ml) se añadieron clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (198 mg, 1,03 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol que contenía aprox. el 20 % de agua (174 mg, 1,03 mmol) seguido de 4-dimetilaminopiridina (90 mg, 0,738 mmol). La reacción se agitó en nitrógeno durante 16 h y después se filtró y el sólido se lavó con diclorometano. El filtrado se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio (2 x) y agua, se

secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporaron. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:1 a 0:1 para proporcionar el compuesto del título (307 mg, 60 %) en forma de una espuma de color amarillo.

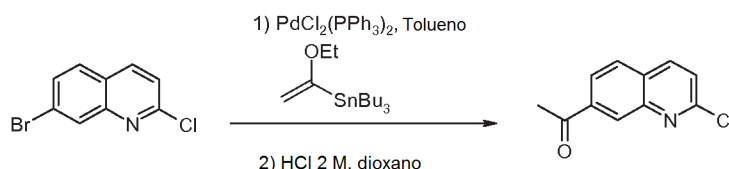


Compuesto 15

5

A una solución agitada de 15e (150 mg, 0,216 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (168 mg, 174 μ l, 0,755 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2,25 h. Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (195 mg, 263 μ l, 1,51 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante un adicional de 10 min, se evaporó y después se suspendió en acetonitrilo (21,6 ml). La mezcla agitada se enfrió a 0 °C y después se añadieron hexafluorofosfato metanamínio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (115 mg, 0,320 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (111 mg, 150 μ l, 0,864 mmol). Después de 1 h, la reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio y la mezcla se evaporó para retirar los volátiles orgánicos. El resto se diluyó con diclorometano y la capa orgánica se separó y se lavó con cloruro de amonio saturado (2 x) y salmuera después se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporaron. El resto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando un gradiente de acetonitrilo/agua 3:7 a 11:9 para proporcionar el compuesto del título (4,6 mg, 4 % durante 2 etapas) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,01 (t ap, *J* = 6,7 Hz, 6H), 1,62 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,70 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,75-1,85 (m, 1 H), 1,91-2,05 (m, 3H), 2,70-2,80 (m, 1 H), 2,98-3,06 (m, 1 H), 3,36-3,45 (m, 1 H), 3,74-3,84 (m, 1 H), 4,26 (d, *J* = 10,5 Hz, 1 H), 4,42 (a d, *J* = 12,3 Hz, 4,72-4,78 (m, 1 H), 5,55 (c, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 6,09 (c, *J* = 6,5 Hz, 1 H), 6,38-6,41 (m, 1 H), 6,71 (d, *J* = 16,1 Hz, 1 H), 7,68 (dd, *J* = 8,9, 1,9 Hz, 1 H), 7,88-8,01 (m, 3H), 8,86 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H). CLEM (m/z) 522,3 [M+H], Tr = 1,64 min.

25

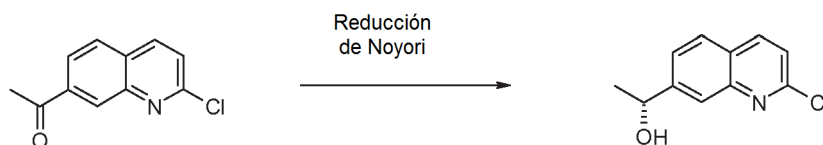
EJEMPLO 16: Compuesto 16

Compuesto 16a

30

35

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



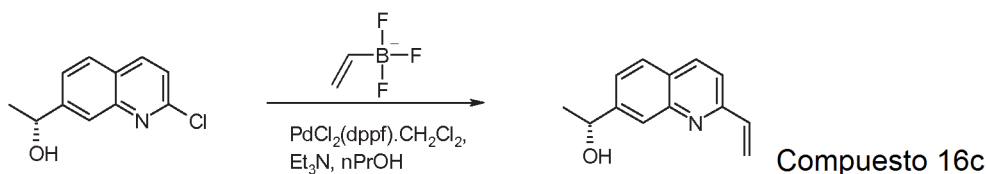
Compuesto 16b

40

Se suspendieron dímico dicloro(*p*-cimeno)rutenio (II) (8,5 mg, 0,014 mmol) y (1*R*,2*R*)-(-)-*N*-*p*-tosil-1,2-difeniletildiamina (12,1 mg, 0,033 mmol) en agua desgasificada (5,5 ml) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 20 min. La mezcla se agitó a 70 °C en nitrógeno durante 90 min. La mezcla turbia de color naranja resultante

se dejó enfriar a TA. Se añadieron 16a (571 mg, 2,78 mmol) y formiato sódico (945 mg, 13,9 mmol) seguido de tetrahidrofurano desgasificado (5,5 ml) y la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 40 °C durante 4 h y se dejó enfriar. Después se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua y la capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporaron. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 4:1 a 7:3 para proporcionar el compuesto del título (413 mg, 72 %) en forma de un sólido de color beis.

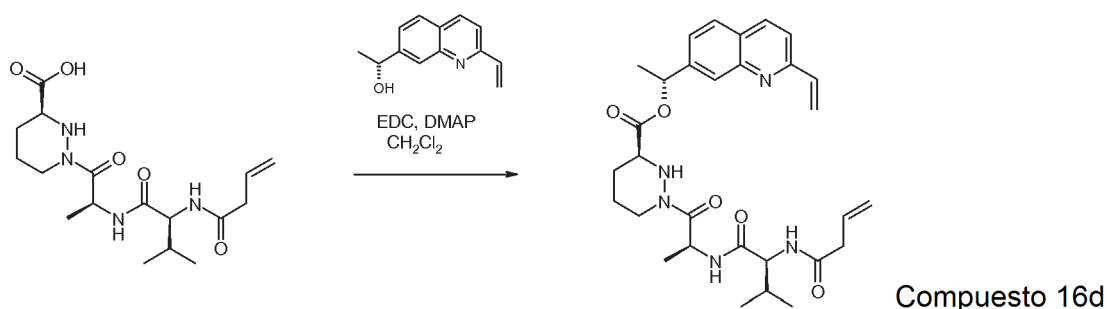
5



10

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

15

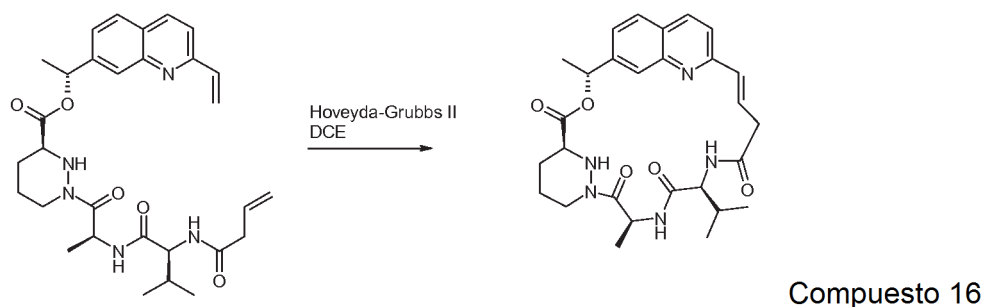


20

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

25

30

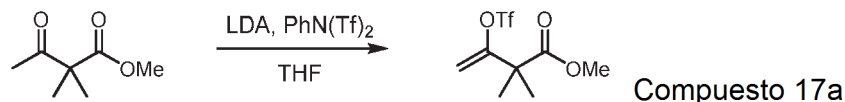


Se suspendieron 16d (60 mg, 0,109 mmol) y un catalizador de 2ª generación de Hoveyda-Grubbs (20,5 mg, 0,0328 mmol) en 1,2-dicloroetano (6 ml) y la mezcla se calentó en un reactor de microondas a 100 °C durante 1 h. La mezcla resultante se combinó con una reacción idéntica usando (10 mg, 0,0182) del (R)-1-(2-vinil-quinolin-7-il)-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-but-3-enoilamino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico.

35

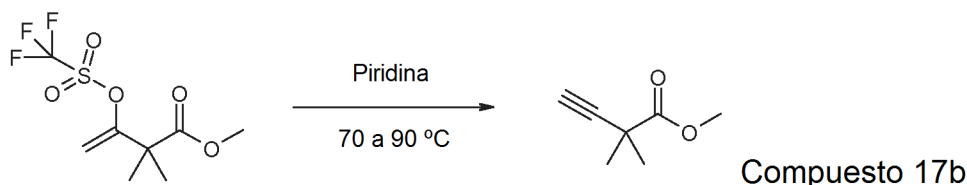
Los volátiles se evaporaron y el resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo/acetona 1:0 a 4:1 para dar una goma de color pardo. Esta se purificó adicionalmente por cromatografía preparativa de capa fina usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:3 para proporcionar el compuesto del título (1,8 mg, 3 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,84-1,02 (m, 6H), 1,26 (s ap, 3H), 1,67-1,72 (m, 3H), 1,83-1,96 (m, 1 H), 2,00-2,08 (m, 1 H), 2,63-2,74 (m, 1 H), 3,24 (d, *J* = 4,5 Hz, 1 H), 3,50 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 4,21 (t ap., *J* = 10,3 Hz, 1 H), 4,53-4,61 (m, 1 H), 5,55 (t ap., *J* = 7,3 Hz, 1 H), 6,04-6,11 (m, 2H), 6,32 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,62 (d, *J* = 16,3 Hz, 1 H), 6,72-6,80 (m, 1 H), 7,29-7,33 (m, 1 H), 7,45 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,72 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 7,97-8,02 (m, 1 H). CLEM (m/z) 552,2 [M+H], Tr = 1,86 min.

10 EJEMPLO 17: Compuesto 17



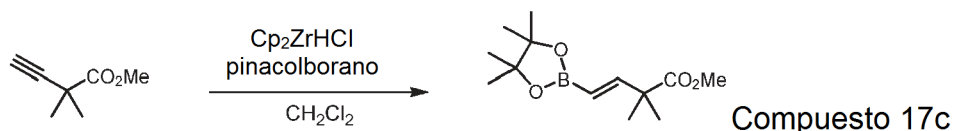
En una atmósfera de argón, una solución de diisopropilamina (2,51 g, 24,8 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. Una solución de *n*-butillitio en hexanos (2,5 M, 9,7 ml, 24 mmol) se añadió gota a gota durante 2 min, y la solución resultante se agitó durante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

25



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

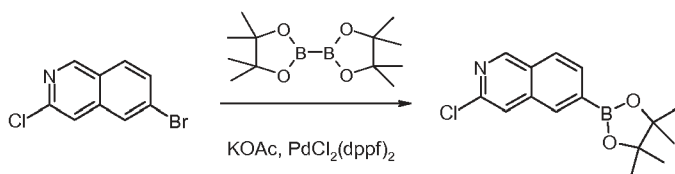
30



35

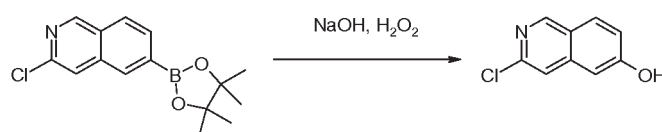
En una atmósfera de argón, hidruro de cloruro de bis(ciclopentadienil)zirconio (290 mg, 1,1 mmol) se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. Una solución de 17b (1,4 g, 11,1 mmol) y pinacolborano (2,4 ml, 16,5 mmol) en diclorometano (3 ml) se añadió a través de una cánula, que se lavó con una porción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

45



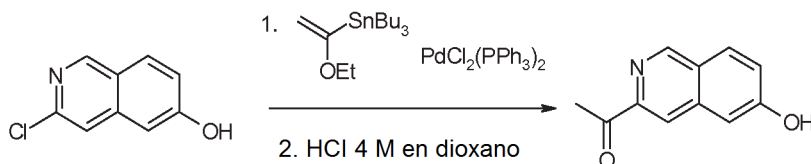
Compuesto 17d

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



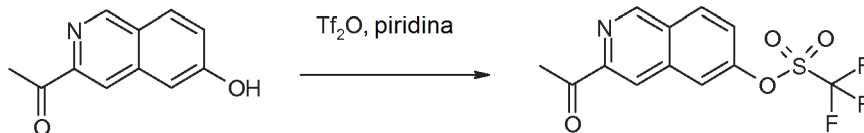
Compuesto 17e

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



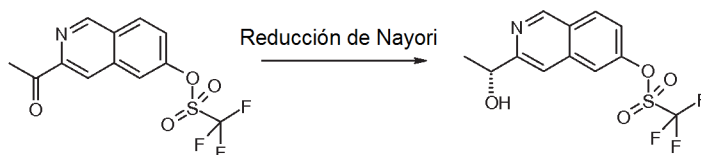
Compuesto 17f

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



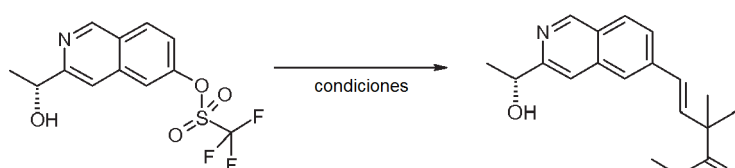
Compuesto 17g

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



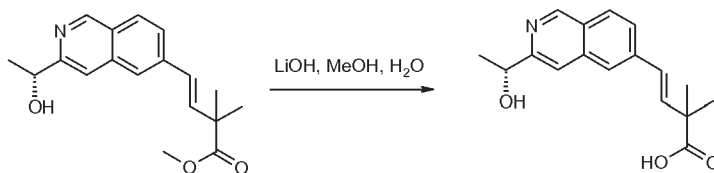
Compuesto 17h

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



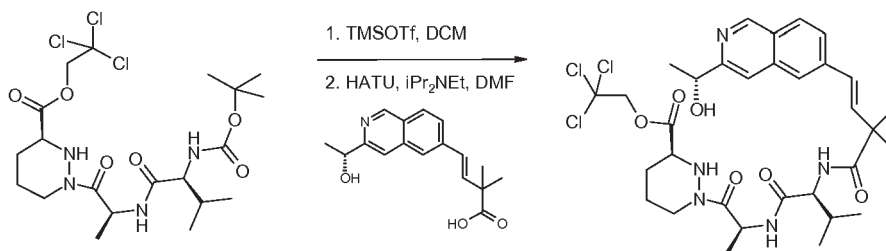
Compuesto 17i

Un matraz de fondo redondo se cargó con 17h (100 mg, 0,31 mmol), éster metílico del ácido de (*E*)-2,2-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-but-3-enoico (91 mg, 0,36 mmol), cloruro de bis[(dicrohexil)(4-dimetilaminofenil)fosfina]paladio (II) (13 mg, 0,02 mmol), fosfato potásico tribásico (198 mg, 0,93 mmol) y cloruro de litio (40 mg, 0,93 mmol). El sistema se lavó abundantemente con nitrógeno y se añadieron ciclopentil metil éter (1 ml) y agua (0,5 ml). La reacción se calentó durante 1 hora a 90 °C y después se enfrió a TA. Se añadió acetato de etilo y la solución se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:2 para dar el compuesto del título (70 mg, 75 %) en forma de un aceite de color amarillo.



Compuesto 17j

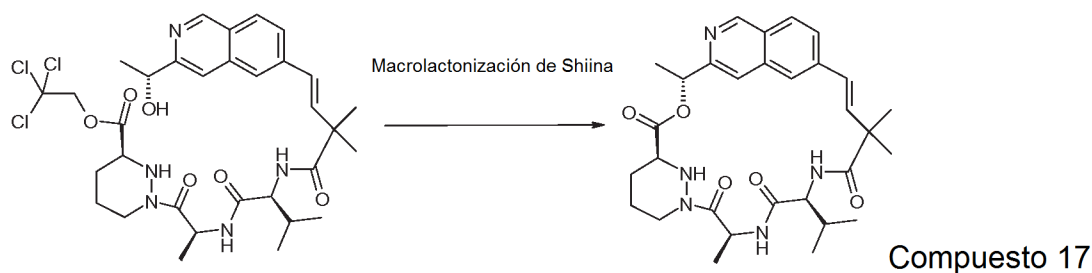
A 17i (140 mg, 0,47 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml), metanol (0,5 ml) y agua (0,5 ml) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (39 mg, 0,93 mmol) a TA. La reacción se agitó durante 3 h y se inactivó mediante la adición de ácido clorhídrico 2 M acuoso (0,5 ml). La reacción se concentró al vacío, seguido de co-evaporación de metanol y después tolueno. El sólido de color amarillo derivado se usó en bruto.



Compuesto 17k

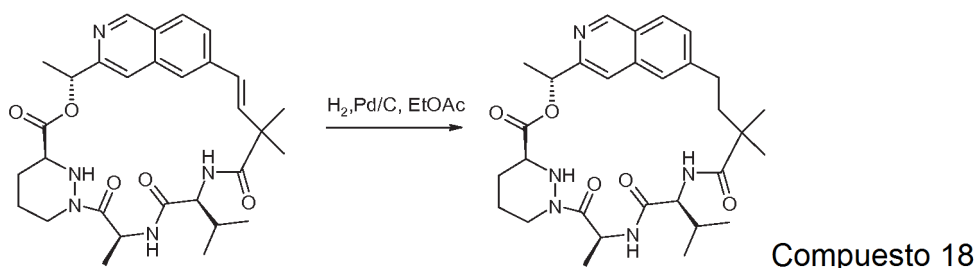
A 1 e (250 mg, 0,47 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml) a 0 °C y en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (128 μ l, 0,70 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h antes de añadir *N,N*-diisopropiletilamina (252 μ l, 1,41 mmol) y después se concentró al vacío y se co-evaporó con tolueno para proporcionar 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (*S*)-1-[(*S*)-2-[(*S*)-2-amino-3-metil-butirilamino]-propionil]-hexahidropiridazina-3-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. A 17j (134 mg, 0,47 mmol) en *N,N*-dimetilformamida

anhidro (2 ml) a TA y en una atmósfera de nitrógeno se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (420 µl, 2,35 mmol) y hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1 H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (250 mg, 0,66 mmol). La solución se agitó a TA durante 3 min antes de añadir una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico en *N,N*-dimetilformamida anhidro (2 ml). La reacción se agitó durante 16 h. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetona 1:1 para dar el compuesto del título (220 mg, 67 % durante 3 etapas) en forma de un sólido de color blanquecino.



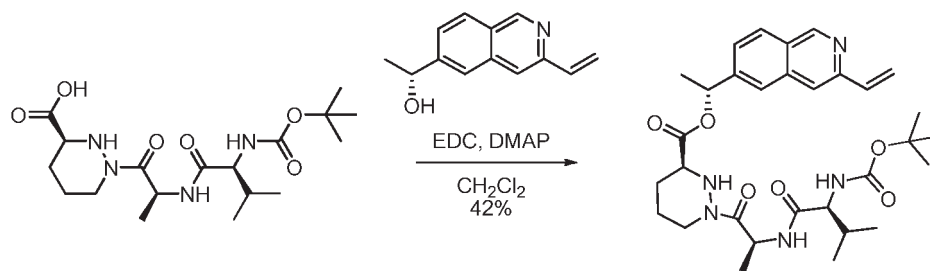
A 17k (220 mg, 0,31 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml), metanol (1,5 ml) y agua (1,5 ml) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (53 mg, 1,26 mmol) a TA. La reacción se agitó durante 1,25 h y se inactivó mediante la adición de ácido clorhídrico 2 M acuoso (0,64 ml). La reacción se concentró al vacío, seguido de co-evaporación de metanol (2 x) y después acetonitrilo (6 x). El resto resultante se disolvió en *N,N*-dimetilformamida anhidro (4 ml), y se añadió mediante una bomba de jeringa durante 2 h a una suspensión de 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (271 mg, 0,79 mmol), 4-dimetilaminopiridina (288 mg, 2,36 mmol) y tamices moleculares de 4Å en polvo (3 g) en 1,2-dicloroetano (103 ml) a 50 °C. Siguiendo la adición, la reacción se agitó a 50 °C durante 3 h, se enfrió a TA y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a 1/3 de su volumen, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua (2 x). La capa orgánica se secó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetona 1:1 para dar un sólido de color blanquecino. El sólido se trituró dos veces con éter dietílico y se secó al durante 16 h para proporcionar el compuesto del título (65 mg, 38 % durante 2 etapas) en forma de un polvo de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 0,93 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,99 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,61 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,76 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,76 (m, 1H), 1,78-2,03 (m, 3H), 2,07-2,17 (m, 1H), 2,62-2,76 (m, 3,62-3,79 (m, 2H), 4,21-4,31 (m, 1H), 4,52-4,62 (m, 1H), 5,82-6,01 (m, 1H), 6,13 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,27 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 6,30-6,41 (m, 2H), 6,64 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 9,16 (s, 1H). CLEM (*m/z*) 549,9 [M+H], Tr = 5,21 min.

EJEMPLO 18: Compuesto 18



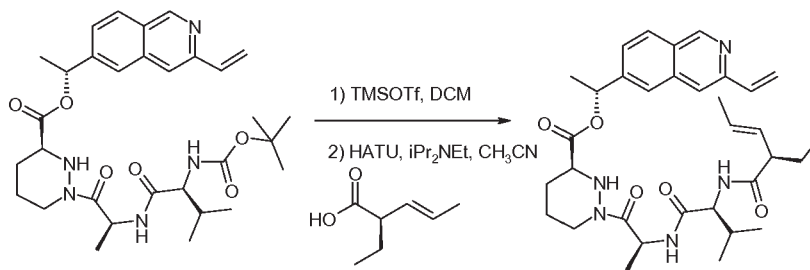
Al Compuesto 17 (40 mg, 0,073 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (30 mg) a TA. El sistema se purgó con hidrógeno y se agitó vigorosamente durante 16 h. La suspensión se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetona 1:1 para proporcionar el Compuesto 18 (8 mg, 20 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 0,92 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,00 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,48 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,64-1,79 (m, 1 H), 1,75 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,80-2,12 (m, 5H), 2,45 (td, *J* = 12,7, 3,6 Hz, 1 H), 2,68-2,93 (m, 2H), 3,62-3,78 (m, 2H), 3,86 (d, *J* = 12,0 Hz, 1 H), 4,37 (t *ap.*, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 4,50-4,61, 1H), 5,87-6,00 (m, 1H), 6,18 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 6,38 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 6,58 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 7,36 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,83 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 9,14 (s, 1 H). CLEM (*m/z*) 552,2 [M+H], Tr = 5,11 min.

EJEMPLO 19: Compuesto 19



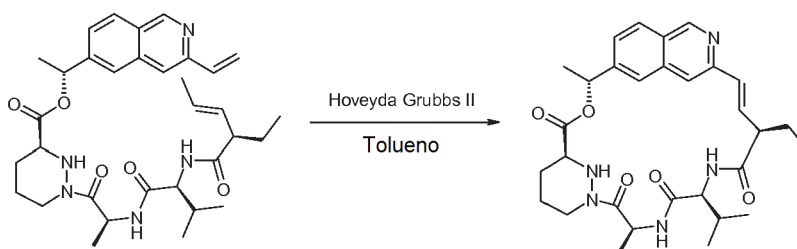
Compuesto 19a

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



Compuesto 19b

- 15 A 19a (800 mg, 1,38 mmol) en diclorometano anhidro (12 ml) a 0 °C y en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (374 µl, 2,07 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h antes de añadir *N,N*-diisopropiletilamina (480 mg, 2,75 mmol) y después se concentró al vacío para proporcionar un sólido de color blanco. Al sólido se le añadió una solución de ácido (E)-2-etil-pent-3-enoico (188 mg, 1,65 mmol) en acetonitrilo anhidro (12 ml) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (240 µl, 1,38 mmol) y hexafluorofosfato metanamio de 2-(1 H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uranio (733 mg, 1,93 mmol). La reacción se agitó a TA durante 3 h y se concentró al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:2 después 1:5 para dar el compuesto del título (250 mg, 74 % durante 2 etapas) en forma de un aceite viscoso de color amarillo.



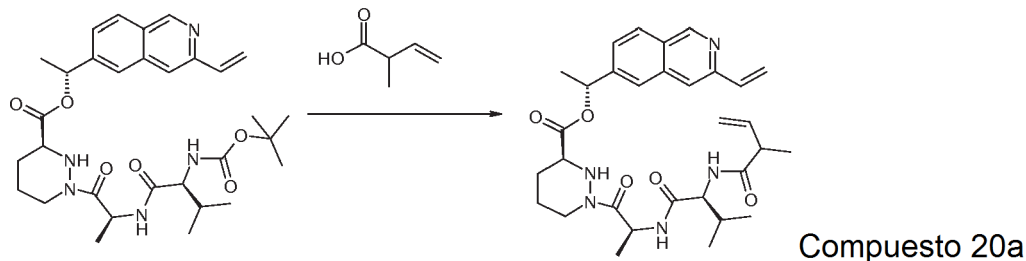
Compuesto 19

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

1 H), 6,48-6,57 (m, 1 H), 6,61 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1 H), 7,58 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,07 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 9,15 (s, 1 H). CLEM (m/z) 550,2 [M+H], Tr = 1,67 min.

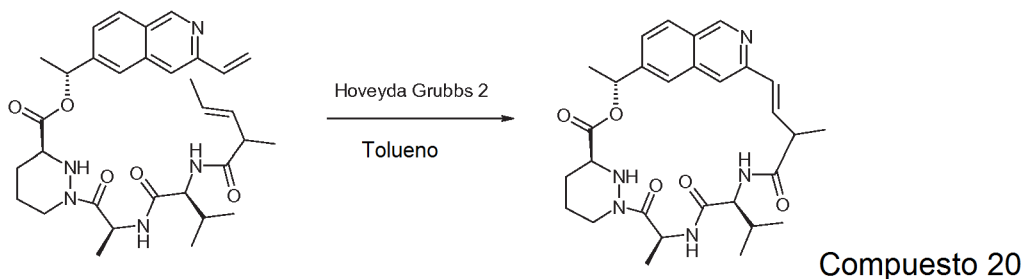
EJEMPLO 20: Compuesto 20

5



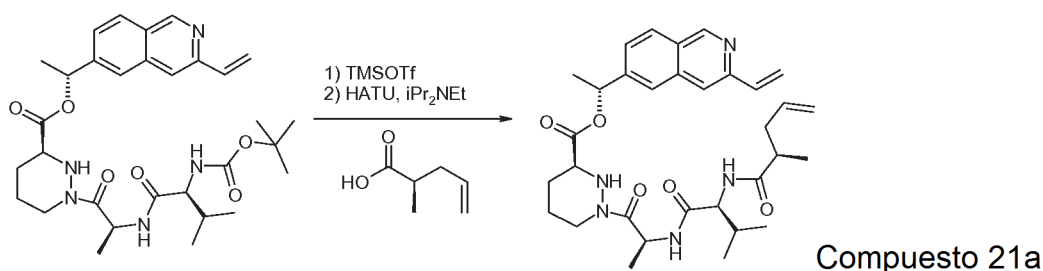
10 A 19a (390 mg, 0,67 mmol) en diclorometano anhidro (7 ml) a 0 °C y en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (182 μ l, 1,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora antes de inactivarse con una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato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

15

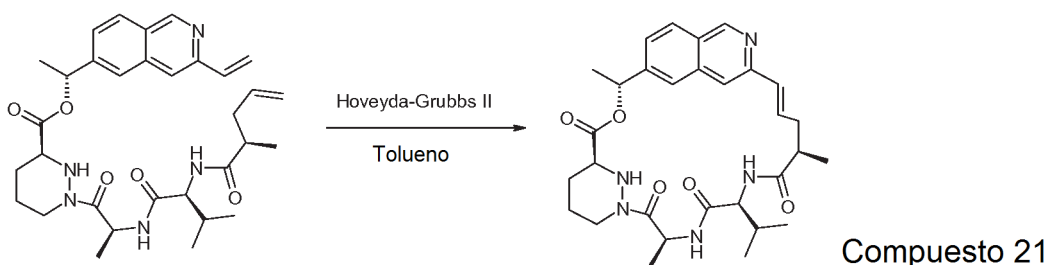


20 A 20a (250 mg, 0,44 mmol) en tolueno anhidro desgasificado (148 ml) se le añadió 2,6-diclorobenzoquinona (8 mg, 0,04 mmol). La mezcla se calentó a 105 °C y se añadió una solución de catalizador de 2ª generación de Hoveyda-Grubbs (83 mg, 0,13 mmol) en tolueno anhidro (20 ml), mediante una bomba de jeringa durante 2 h. Se añadió una cantidad adicional de catalizador de 2ª de Hoveyda-Grubbs (28 mg) y la reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La reacción se enfrió a TA, se añadió gel de sílice y se concentró al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo/acetona 1:0 después 3:1 para proporcionar un aceite. Este se trituró con éter dietílico y unas gotas de acetato de etilo para proporcionar un sólido de color pardo que se purificó adicionalmente por TLC preparativa usando acetato de etilo/acetona 5/1 para dar el compuesto del título (9 mg, 1 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 0,97 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,01 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,38 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,62 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,70 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,72-1,82 (m, 2H), 1,91-2,01 (m, 2H), 2,03-2,12 (m, 1H), 2,62-2,74 (m, 1 H), 3,35 (t ap, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 3,59 (d, $J = 12,5$ Hz, 1 H), 3,65-3,77 (m, 1 H), 4,26 (t ap., $J = 8,9$ Hz, 1 H), 4,51-4,60 (m, 1 H), 5,68-5,79 (m, 1 H), 6,06 (c, $J = 6,7$ Hz, 1 H), 6,16 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 6,27 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 6,40 (dd, $J = 16,0, 7,8$ Hz, 1 H), 6,71 (d, $J = 16,0$ Hz, 1 H), 7,39 (dd, $J = 8,5, 1,3$ Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,93 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 9,16 (s, 1 H). CLEM (m/z) 536,2 [M+H], Tr = 1,63 min.

35

EJEMPLO 21: Compuesto 21

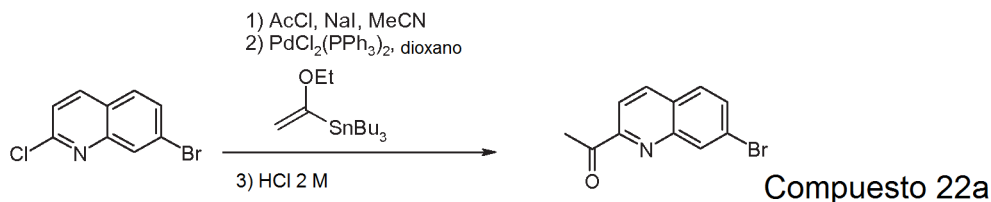
- 5 El 21 a se preparó de la misma manera que el 20a reemplazando ácido 2-metil-but-3-enoico por el ácido (R)-2-metil-pent-4-enoico (preparado como se describe en Synlett 2002, n.º 12, 2039-2040, 82 mg, 0,72 mmol), para proporcionar el compuesto del título (280 mg, 67 %) en forma de una espuma de color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



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

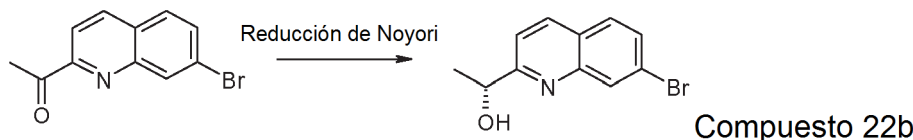
EJEMPLO 22: Compuesto 22

25



- 30 A una suspensión agitada de 7-bromo-2-cloro-quinolina (8,10 g, 33,4 mmol) y yoduro sódico (50,0 g, 334 mmol) en acetonitrilo (27 ml) se le añadió lentamente cloruro de acetilo (3,56 ml, 50,0 mmol). El matraz se tapó y se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 3 h antes de dejarse enfriar. La mezcla se trató secuencialmente con una solución acuosa al 10 % p/p de carbonato potásico (80 ml), solución acuosa al 5 % p/p de sulfito sódico (80 ml) y solución acuosa saturada de tiosulfato sódico (80 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron para dar una 7-bromo-2-yodo-quinolina en bruto. A la quinolina se le añadieron tributil(1-etoxivinil)estaño (13,6 ml, 40,1 mmol), 1,4-dioxano (67 ml) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (2,37 g, 3,34 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 5 h antes de dejarse enfriar. Se añadió ácido clorhídrico 2 M acuoso (67 ml) se añadió y la reacción se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró y los sólidos se lavaron con acetato de etilo y el filtrado se evaporó para retirar los orgánicos. El resto se extrajo con acetato de etilo (3 x) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se

filtró y se evaporaron. El producto se purificó sobre gel de sílice dopado con carbonato potásico al 10 % p/p que eluyó con un gradiente de acetato de etilo al 0 a 6 % en *iso*-hexanos para proporcionar el compuesto del título (5,5 g, 66 %) en forma de un sólido de color blanco.

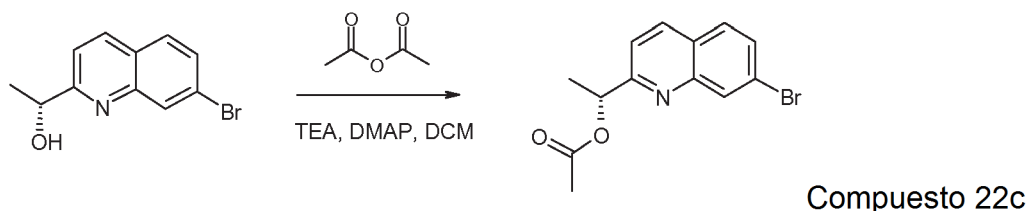


5

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

10

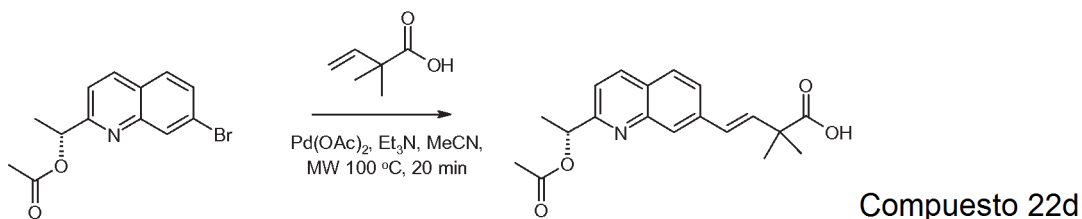
15



20

25

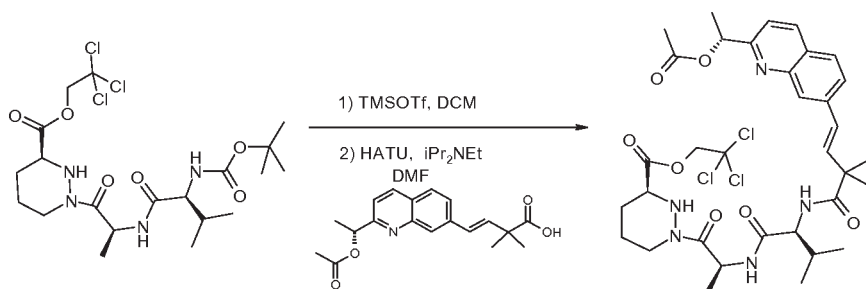
A una solución de 22b (1,00 g, 3,97 mmol) y trietilamina (1,65 ml, 11,9 mmol) en diclorometano anhidro a 0 °C, se le añadieron anhídrido acético (0,75 ml, 7,93 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (24 mg, 0,197 mmol). La mezcla de reacción se agitó y se dejó calentar a TA. Después de 1,5 h agua (100 ml)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



30

35

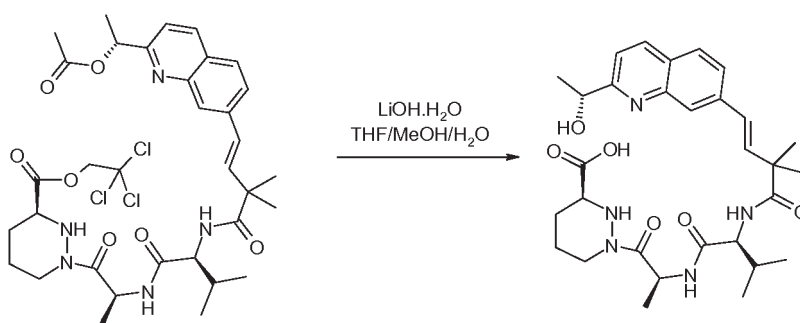
A una solución de 22c (1,16 g, 3,95 mmol) en acetonitrilo anhidro se le añadió acetato de paladio (II) (89 mg, 0,395 mmol), ácido 2,2-dimetil-but-3-enoico (496 mg, 4,35 mmol), tri(*o*-tolil)fosfina (241 mg, 0,790 mmol) y trietilamina (1,09 ml, 7,90 mmol), después la mezcla se calentó en el microondas a 100 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío, después se añadió agua (200 ml) y los orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un resto en bruto. Este se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 95:5 (300 ml), después *iso*-hexanos/acetato de etilo 9:1 (1066 ml), después *iso*-hexanos/acetato de etilo 3:1 (1066 ml) para producir el compuesto del título (792 mg, 61 %) en forma de un sólido de color blanco.



Compuesto 22e

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

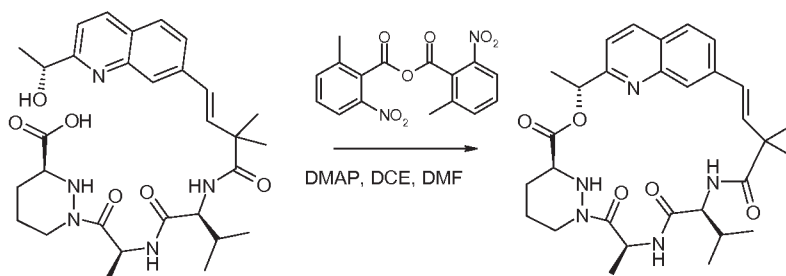
20



Compuesto 22f

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

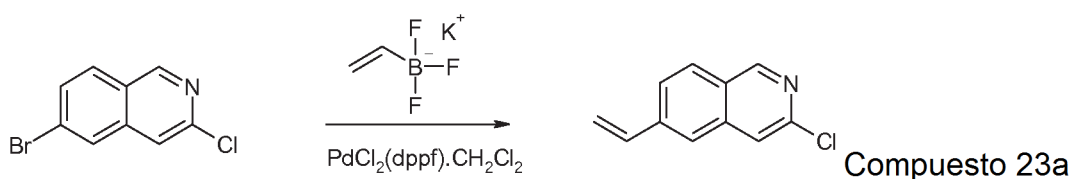
30



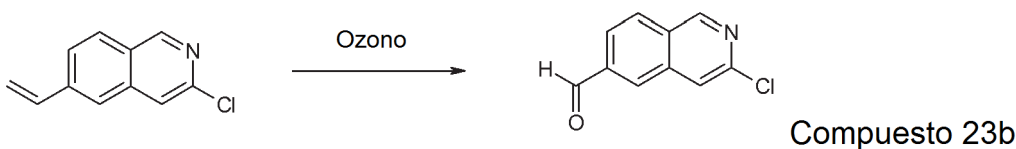
Compuesto 22

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

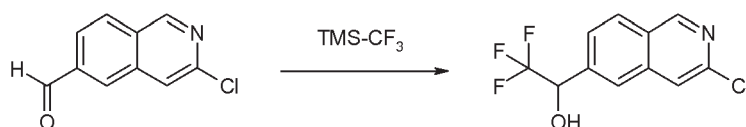
25 EJEMPLO 23: Compuesto 23



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



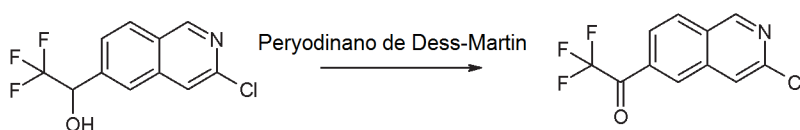
Una suspensión de 23a (1,24 g, 6,54 mmol) en metanol (125 ml) y diclorometano (125 ml) se enfrió a -78 °C. La reacción se ozonizó hasta que persistió un color azul (en aproximadamente 15 min), después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 15 min para purgar el ozono. Después,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



Compuesto 23c

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

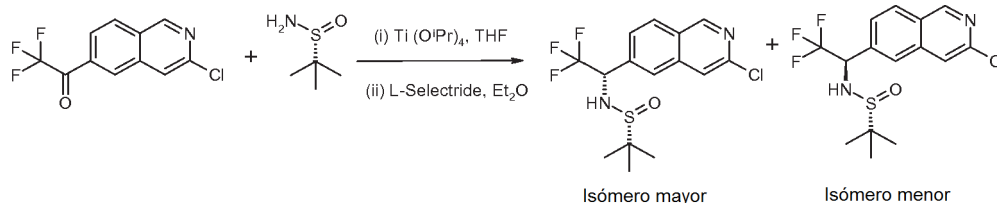
10



Compuesto 23d

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

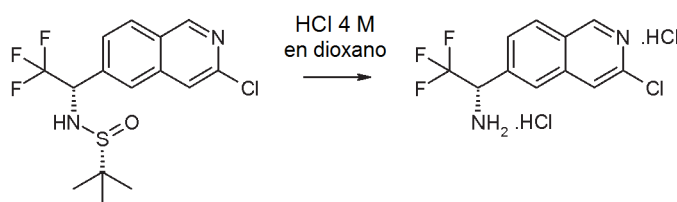
20



Compuesto 23e

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

30

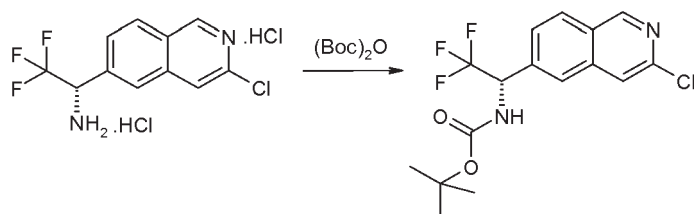


Compuesto 23f

35

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

5



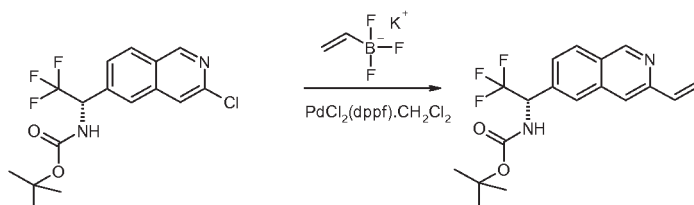
Compuesto 23g

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

10

15

20



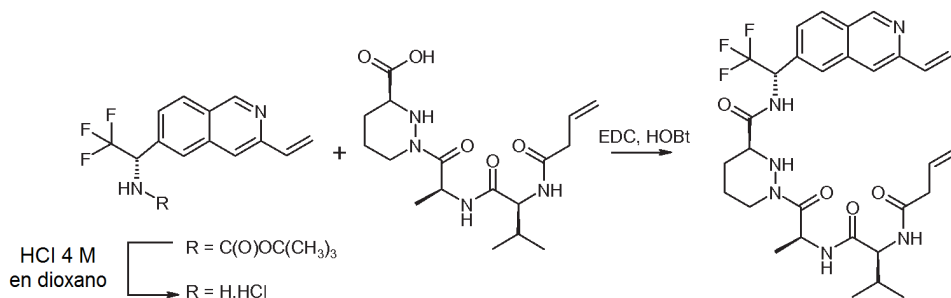
Compuesto 23h

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

25

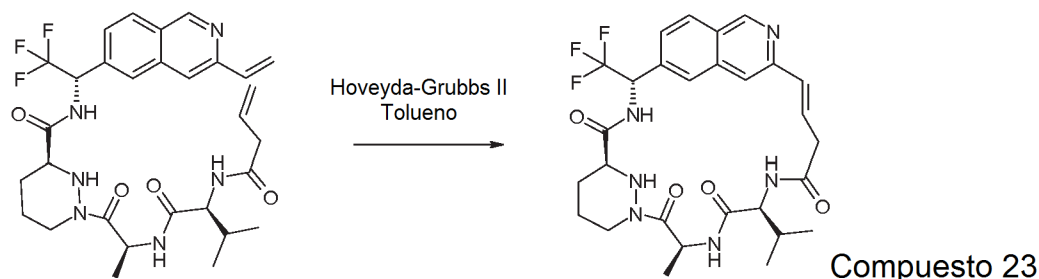
30

35



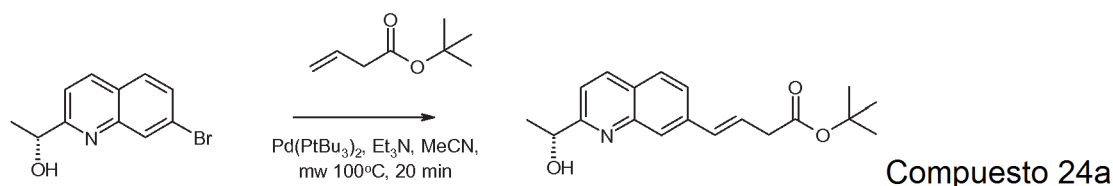
Compuesto 23i

A una solución de 23h (132 mg, 0,37 mmol) en metanol (2 ml) se le añadió ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (0,37 ml, 0,75 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 30 min. Se añadió ácido clorhídrico 4 M adicional en 1,4-dioxano (3,0 ml, 6,08 mmol) y la agitación se continuó durante 2 h, después la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un resto. Después, el resto se concentró a partir de éter dietílico (2 ml), seguido de acetonitrilo (10 ml) y este se repitió dos veces para dar sal clorhídrica del ácido (S)-2,2,2-trifluoro-1-(3-vinil-isoquinolin-6-il)-etilamina (108 mg, rendimiento cuantitativo). A una suspensión de sal clorhídrica del ácido (S)-2,2,2-trifluoro-1-(3-vinil-isoquinolin-6-il)-etilamina (108 mg, 0,374 mmol) en acetonitrilo (2 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadieron ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-but-3-enoilamino-3-metilbutirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (138 mg, 0,37 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (100 mg, 0,52 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (63 mg, 20 % de peso en agua, 0,37 mmol). La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 15 min antes de retirarse del baño de hielo-agua y agitarse a TA durante 16 h. Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,5 ml, 2,87 mmol) y la solución se agitó a TA durante 2,5 h cuando se añadió ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-but-3-enoilamino-3-metilbutirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (69 mg, 0,19 mmol) y se continuó agitando. Después de 1 h, se añadió clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (134 mg, 0,70 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. Después de este periodo, la mezcla se concentró al vacío y el resto se diluyó con acetato de etilo (60 ml). Se añadió agua (50 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x 10 ml) y después, los orgánicos combinados se lavaron con cloruro de amonio (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un resto en bruto. Este se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, usando un gradiente de elución de *iso*-hexanos/acetato de etilo 9:1 a *iso*-hexanos/acetato de etilo 4:1 a *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:1 y finalmente *iso*-hexanos/acetato de etilo 0:1. Esto dio el compuesto del título (124 mg, 55 %).



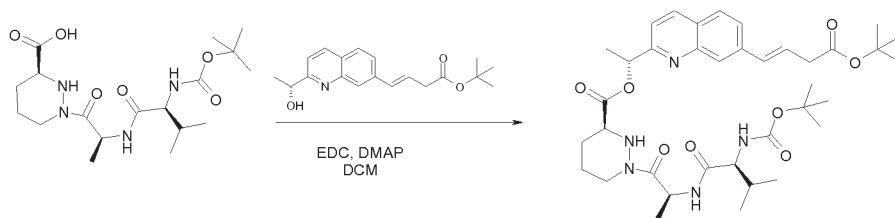
A una solución de 23i (124 mg, 0,21 mmol) en tolueno (69 ml) se le añadió un catalizador de 2ª generación de Hoveyda-Grubbs (13 mg, 0,02 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 115 °C durante 1,5 h. Se añadió un catalizador de 2ª generación de Hoveyda-Grubbs (13 mg, 0,02 mmol) y se continuó agitando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

40 EJEMPLO 24: Compuesto 24



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

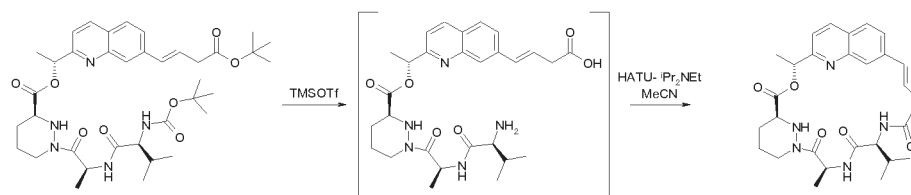
un sólido de color blanco.



Compuesto 24b

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

15

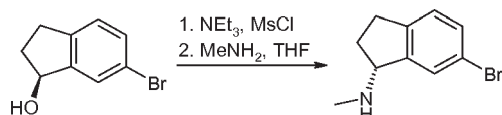


Compuesto 24

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

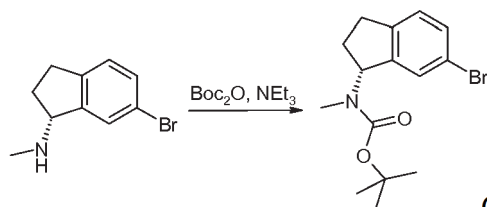
40

EJEMPLO 25: Compuesto 25



Compuesto 25a

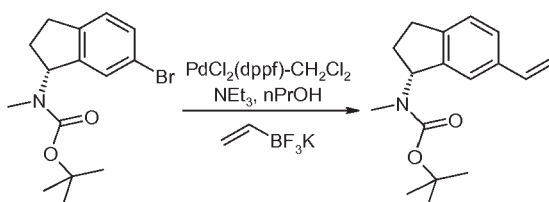
- Una solución enfriada (-20 °C) de (S)-6-bromo-indan-1-ol (1,0462 g, 4,910 mmol, preparada como se describe en el documento WO 2009/003719) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) se trató posteriormente con trietilamina (2,7 ml, 19,639 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (760 µl, 9,820 mmol). Después de agitar a -30 °C durante 2,5 h, se añadió una solución de metilamina (2 M en tetrahidrofurano, 25 ml, 50 mmol). Después de agitar a TA durante 22,5 h la mezcla de reacción se filtró. El sólido de color blanco se aclaró con éter dietílico. El filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar el compuesto del título (1,11 g, rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido de color blanco.



Compuesto 25b

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

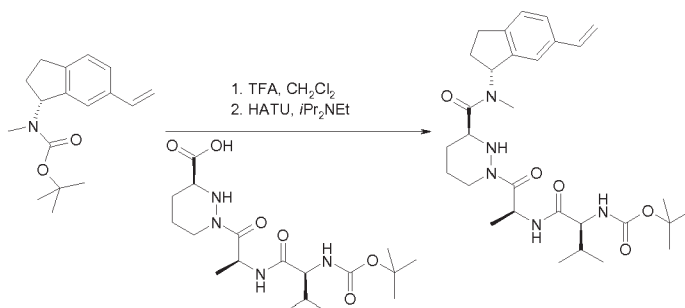
15



Compuesto 25c

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

25



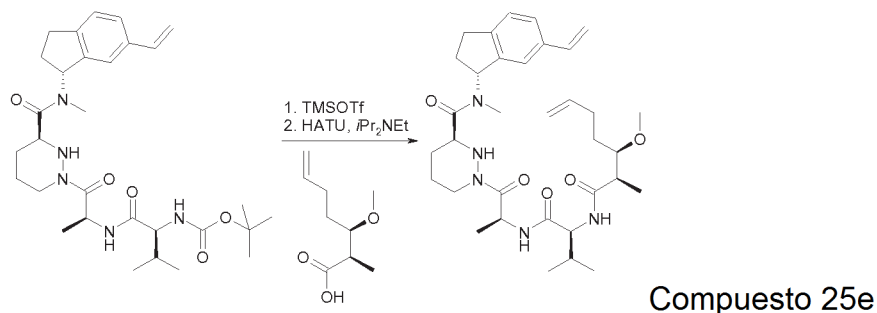
Compuesto 25d

- Una solución enfriada (0 °C) de 25c (977,3 mg, 3,575 mmol) en diclorometano (20 ml) se trató con ácido trifluoroacético (5 ml). Después de agitar durante 30 min a TA, los volátiles se retiraron al vacío y el ácido trifluoroacético residual se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 x) para proporcionar la sal de amonio correspondiente en forma de un sólido de color rosa. Una solución enfriada (0 °C) de la sal de amonio en bruto, ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (3,932 mmol) en bruto y *N,N*-diisopropiletilamina (2,5 ml, 14,300 mmol) en acetonitrilo (60 ml) se trató hexafluorofosfato metanamino de con 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (1,903 g, 5,005 mmol). Después de agitar durante 20 h a TA, la reacción se interrumpió con ácido clorhídrico (1 M, 100 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un

35

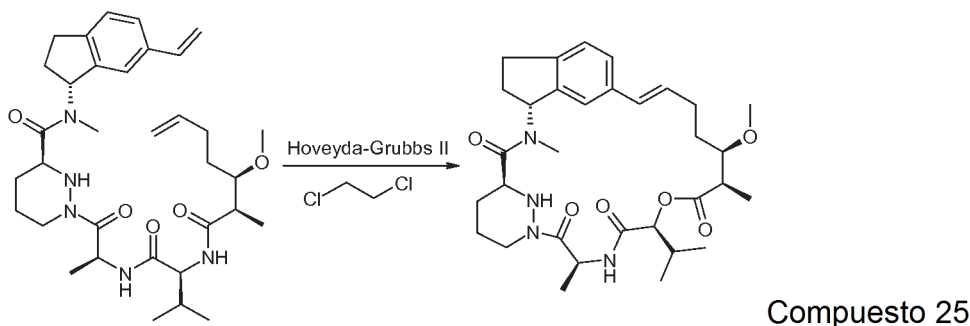
cartucho Isolute de 100 g eluido con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 1:2 para proporcionar el compuesto del título en una mezcla que se disolvió en acetato de etilo y se lavó con carbonato potásico acuoso. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (798,9 mg, 36 %) en forma de un sólido de color blanco como una mezcla de rotámeros.

5



El Compuesto 25e se preparó de la misma manera que el 22e usando el 25d y el ácido 28d en lugar de 1 e y 22e, respectivamente en un rendimiento del 27 % en forma de una mezcla compleja de rotámeros.

10

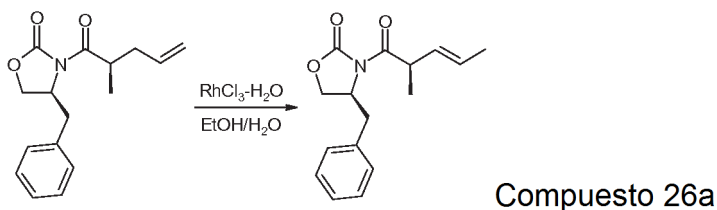


Una solución de 25e (238,3 mg, 0,390 mmol) en dicloroetano (100 ml) se trató con un catalizador de 2ª generación de Hoveyda-Grubbs (48,9 mg, 0,078 mmol). Después de agitar a reflujo durante 1,5 h, la reacción se enfrió a TA y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía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

20

25

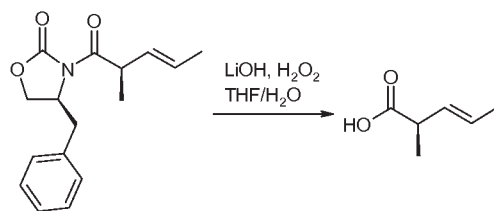
EJEMPLO 26: Compuesto 26



Una solución de (S)-4-bencil-3-((R)-2-metil-pent-4-enoil)-oxazolidin-2-ona (1,65 g, 6,04 mmol, preparada como en Synlett 2002, 12, 2039-2040) en etanol/agua (22 ml, 10:1) se trató con hidrato cloruro de rodio (III) (31,6 mg, 0,15 mmol). Después de agitar a 85 °C durante 24 h, la mezcla de reacción se enfrió a TA y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 50 g eluido con un

30

gradiente continuo de *iso*-hexanos/éter dietílico 1:0 a 4:1 para proporcionar el compuesto del título (892,7 mg, 54 %) en forma de un aceite incoloro.

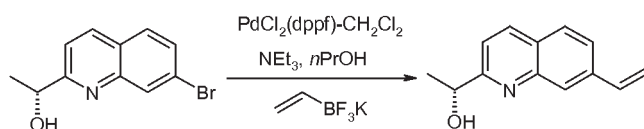


Compuesto 26b

5

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

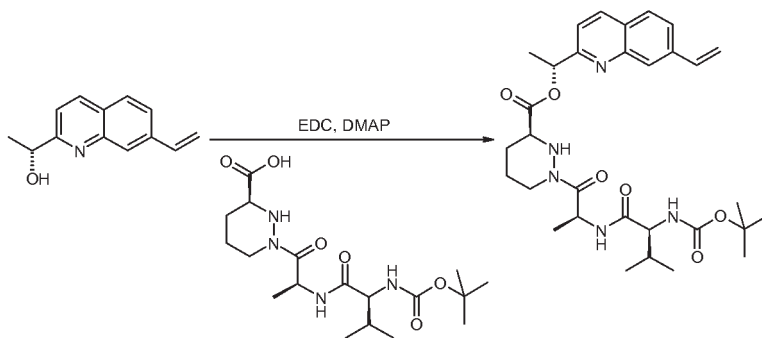
10



Compuesto 26c

15

Se preparó el Compuesto 26c de la misma manera que el 25c usando 22b en lugar de 25b con rendimiento cuantitativo.

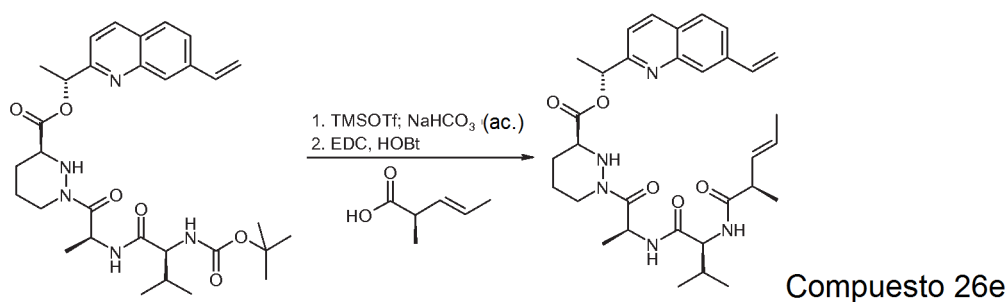


Compuesto 26d

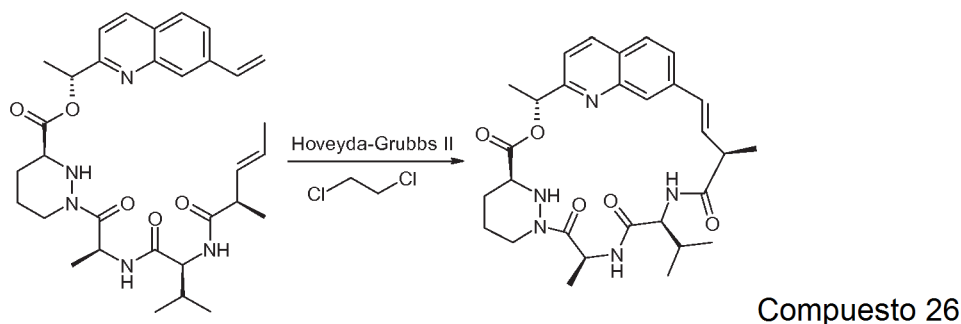
20

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

25

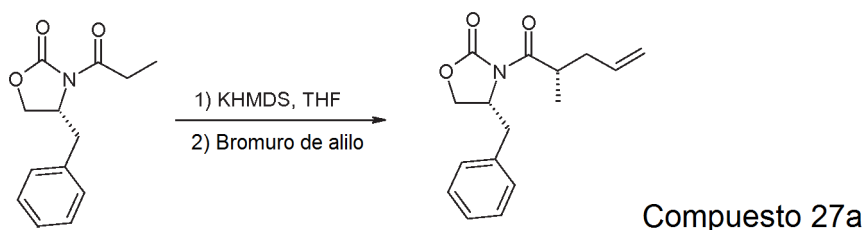


Una solución enfriada (0 °C) de 26d (139,6 mg, 0,240 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml) se trató con metanosulfonato de trimetilsililo (90 µl, 0,480 mmol). Después de agitar durante 1,5 horas a 0 °C, la reacción se interrumpió con bicarbonato sódico saturado. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron, se filtraron a través de un separador de fase y los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar el intermedio amina. Una solución de esta amina, ácido (E)-3-metil-pent-3-enoico (32,9 mg, 0,288 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (38,9 mg, 0,288 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se trató con clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (64,4 mg, 0,336 mmol). Después de agitar a TA durante 17,5 h los volátiles se retiraron al vacío y el resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 25 g eluido con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 0:1 para proporcionar el compuesto del título (69,8 mg, 50 %) en forma de un aceite incoloro.

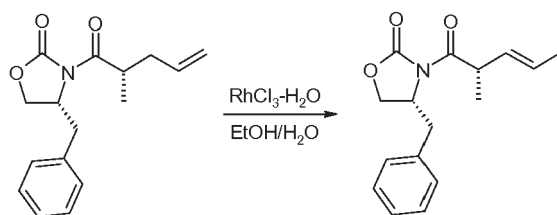


El Compuesto 26 se preparó de la misma manera que el Compuesto 25 usando 26e en lugar de 25e con un rendimiento del 4 %. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,94-1,00 (m, 6H), 1,47 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,63 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,67-1,80 (m, 5H), 1,85-2,07 (m, 3H), 2,76 (td, *J* = 12,1, 3,3 Hz, 1H), 3,79-3,86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

EJEMPLO 27: Compuesto 27

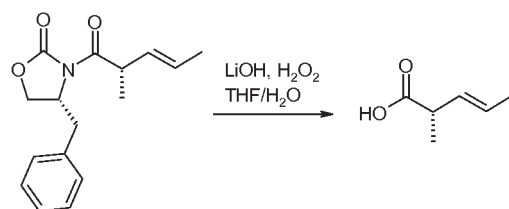


Una solución enfriada (-78 °C) de (R)-4-bencil-3-propionil-oxazolidin-2-ona (3,00 g, 12,9 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml) se trató con bis(trimetilsilil)amida potásica (19,3 ml, 19,3 mmol, 1 M en tetrahidrofurano). Después de agitar durante 0,45 horas a -78 °C, la mezcla se trató con bromuro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



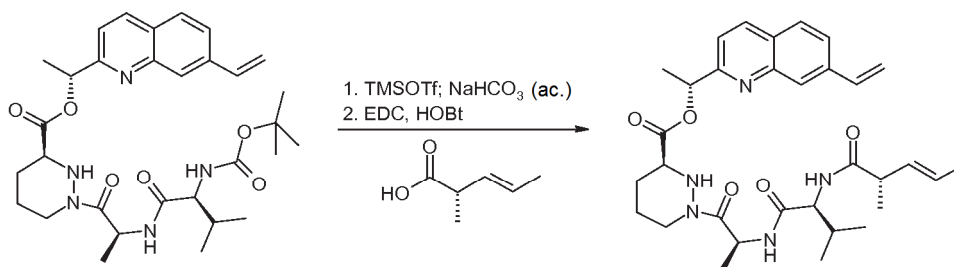
Compuesto 27b

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



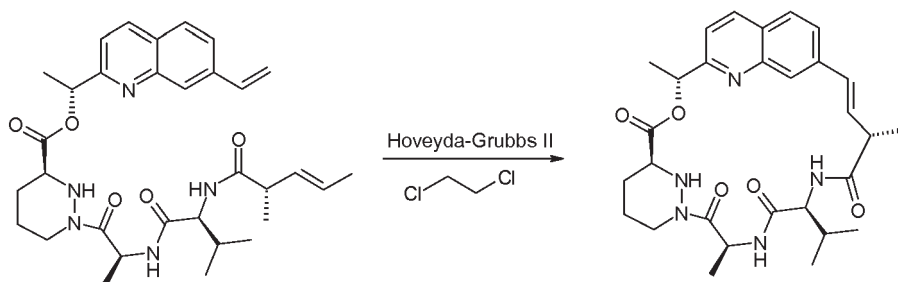
Compuesto 27c

10 Una solución enfriada (0 °C) de 27b (1,76 g, 6,44 mmol) en tetrahidrofurano/agua (60 ml, 2:1) se trató posteriormente con peróxido de hidrógeno (3,3 ml, 32,2 mmol, 30 % en agua) e hidrato de hidróxido de litio (534 mg, 12,9 mmol). Después de agitar durante 2 horas a 0 °C, la reacción se interrumpió con metabisulfito sódico (12,2 g, 64,4 mmol). Después de agitar a TA durante 1 h, la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 2 M y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Biotage de 50 g eluido con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 4:1 para proporcionar el compuesto del título (463 mg, 63 %) en forma de un aceite incoloro.



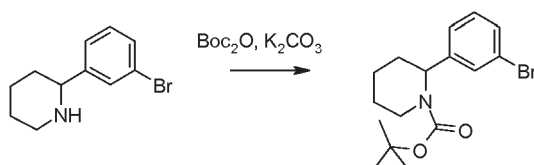
Compuesto 27d

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



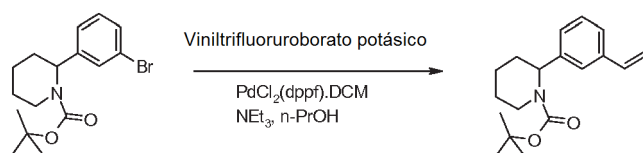
Compuesto 27

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

EJEMPLO 28: Compuesto 28

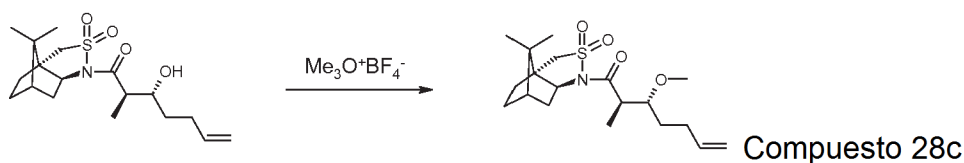
Compuesto 28a

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



Compuesto 28b

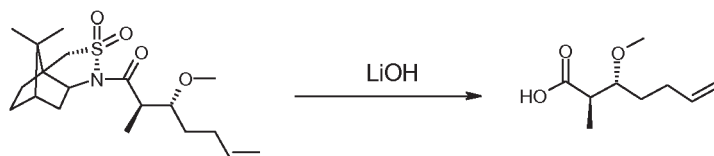
A una solución de 28a (1,03 g, 3,03 mmol) y viniltrifluoroborato potásico (488 mg, 3,64 mmol) en n-propanol (30 ml), en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaldio (II), aducto diclorometano (49 mg, 0,06 mmol) y trietilamina (306 µl, 3,03 mmol). La reacción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



Compuesto 28c

Una solución de (2R, 3R)-1-((1R,5S)-10,10-dimetil-3,3-dioxo-3 λ 6*-tia-4-aza-triciclo[5.2.1.0*1,5*]dec-4-il)-3-hidroxi-2-metil-hept-6-en-1-ona (250 mg, 0,703 mmol) en diclorometano anhidro (7 ml) se preparó y se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (208 mg, 1,406 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 15 h. La mezcla de reacción se trató con metanol (1 ml), después ácido clorhídrico 2 M (20 ml) y salmuera saturada (20 ml).

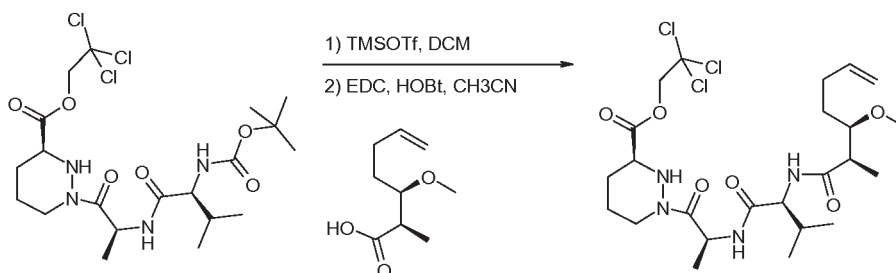
5 La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml) y el extracto se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar una goma de color amarillo. La goma se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 4:1 para dar el compuesto del título (223 mg, 86 %) en forma de una goma incolora.



Compuesto 28d

10 Una solución de hidróxido de litio 2 M en agua (5 ml, 10 mmol) se añadió a una solución agitada de 28c (223 mg, 0,60 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml). La mezcla agitada se calentó a 60 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se evaporó parcialmente antes de añadir ácido clorhídrico 2 M (20 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). El extracto se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó para dar una goma de color amarillo (209 mg).

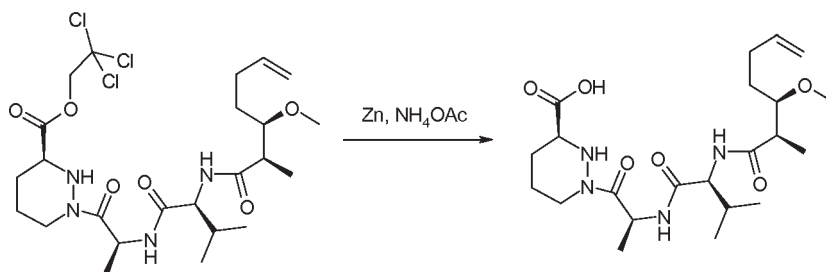
15 La goma se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 3:1 para producir el compuesto del título (68 mg, 66 %) en forma de una goma amarilla.



Compuesto 28e

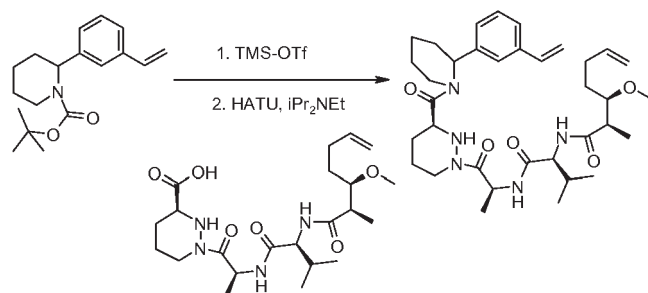
20 Una solución de 2,2,2-tricloroetil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metilbutirilamino)-propionil]-hexahidropiridazina-3-carboxílico (316 mg, 0,59 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml) se enfrió a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno antes de añadir trifluorometanosulfonato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

30



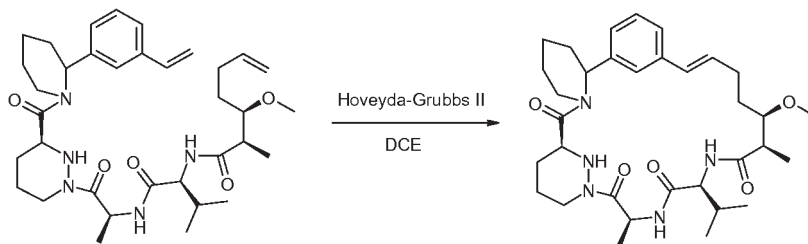
Compuesto 28f

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



Compuesto 28g

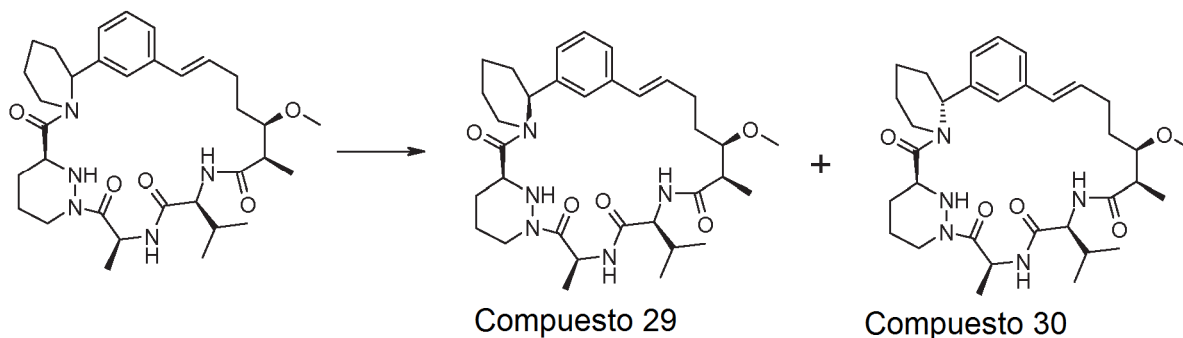
- Una solución de *tert*-butil éster del ácido 2-(3-vinil-fenil)-piperidina-1-carboxílico (650 mg, 2,26 mmol) en diclorometano (15 ml) se enfrió a 0 °C, antes de añadir trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (569 μ l, 3,39 mmol).
- 5 La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h antes de añadir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



Compuesto 28

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

30 **EJEMPLOS 29 Y 30: Compuestos 29 y 30**



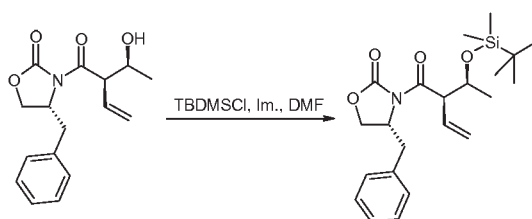
Compuesto 29

Compuesto 30

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

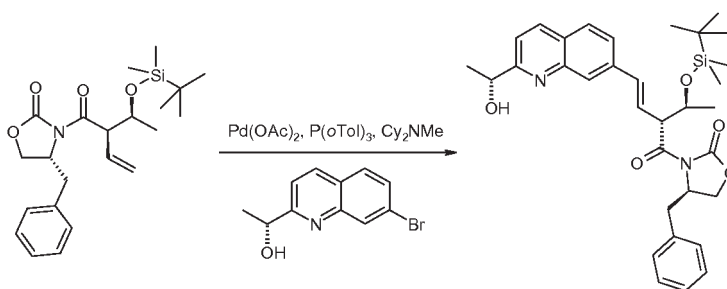
El segundo isómero eluido, el Compuesto 30 (22 mg, 14 %). RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN) δ 0,98-1,04 (m, 6H), 1,26-1,38 (m, 7H), 1,62-1,80 (m, 5H), 1,83-2,00 (m, 4H), 2,03-2,14 (m, 1H), 2,16-2,25 (m, 2H), 2,36-2,51 (m, 2H), 2,54-2,66 (m, 1 H), 2,68-2,82 (m, 1 H), 3,03-3,16 (m, 1 H), 3,26-3,34 (m, 1 H), 3,48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

EJEMPLO 31: Compuesto 31



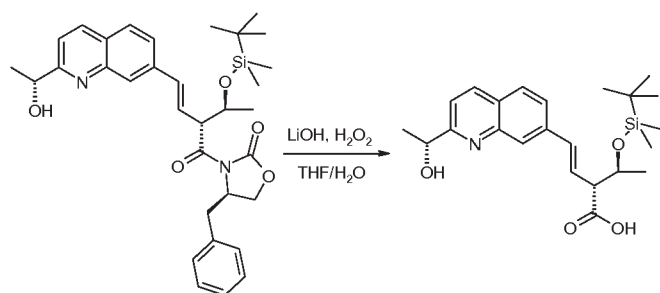
Compuesto 31a

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



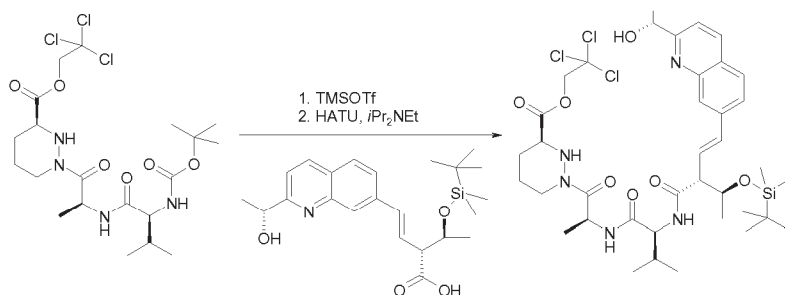
Compuesto 31b

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



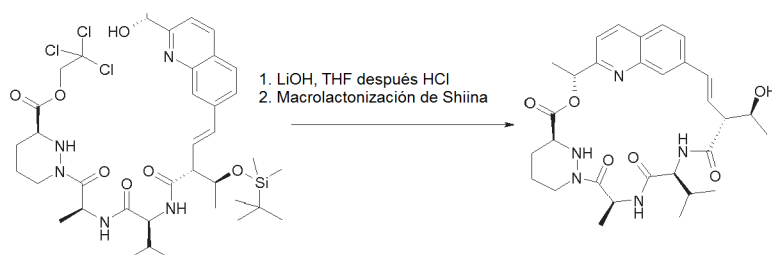
Compuesto 31c

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



Compuesto 31d

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



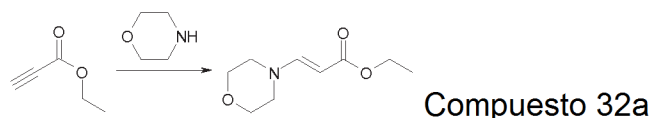
Compuesto 31

El Compuesto 31 se preparó de la misma manera que el Compuesto 22 usando 31 d en lugar de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-hidroxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoilamino)-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico con un rendimiento del 10 %. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,00 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,22-1,44 (m, 4H), 1,64 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,68-1,77 (m, 4H), 1,89-2,08 (m, 3H), 2,71-2,84 (m, 1 H), 3,78-3,86 (m, 1H), 4,11 (dd, J = 8,2, 6,2 Hz, 1 H), 4,17-4,25 (m, 2H), 4,38-4,47 (m, 1 H), 5,68 (c, J = 7,1 Hz, 1 H), 5,94 (c, J = 6,9 Hz, 1 H), 6,47 (d, J = 16,5 Hz, 1 H), 6,69 (dd, J = 16,5, 5,3 Hz, 1 H),

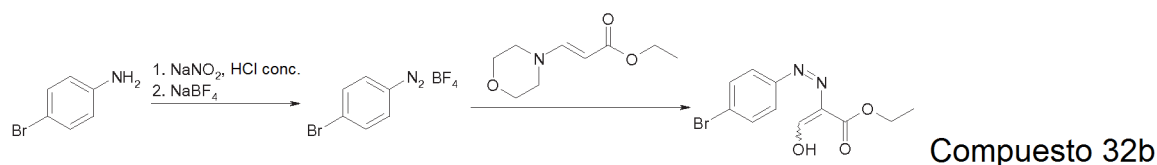
7,40 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,76 (dd, $J = 8,7, 1,3$ Hz, 1 H), 7,81 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 8,21 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H). CLEM (m/z) 566,1 [M+H], Tr = 1,65 min.

EJEMPLO 32: Compuesto 32

5



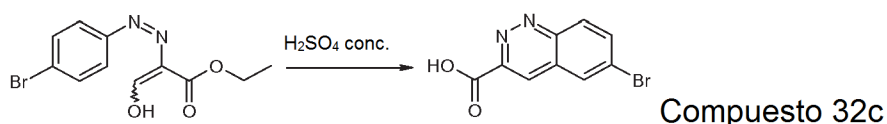
10 A una solución enfriada (0 °C) de propionato de etilo (2 ml, 19,735 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadió gota a gota morfolina (1,7 ml, 19,435 mmol). Después de agitar a TA durante 1,5 h, los volátiles se retiraron al vacío y el resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando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



15

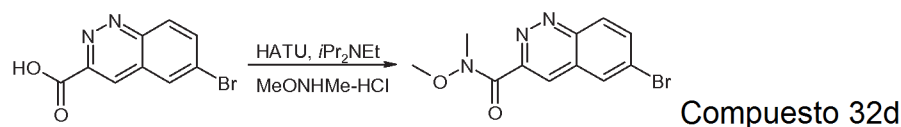
20 Una solución enfriada (0 °C) de 4-bromoanilina (2,7 g, 15,7 mmol) en agua (30 ml) se trató posteriormente con ácido clorhídrico concentrado (3,5 ml) y nitrito sódico (1,3 g, 18,840 mmol). Después de 20 min a 0 °C, se añadieron ácido clorhídrico concentrado (5,3 ml) y tetrafluoroborato sódico (6,9 g, 62,847 mmol). Después de 40 min a 0 °C, se filtró el intermedio de diazonio, se lavó con agua, metanol y éter dietílico (2,1021 g) y se usó sin purificación adicional. Una solución del diazonio (7,762 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se trató con 32a (1,6614 g, 8,970 mmol). Después de 1 hora a TA, se añadió gel de sílice. Después de agitar a TA durante 16 h, los volátiles se retiraron al vacío y el resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 100 g eluido con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 9:1 para proporcionar el compuesto del título (1,9811 g, 85 %) en forma de un sólido altamente coloreado y como una mezcla de tautómeros.

25



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

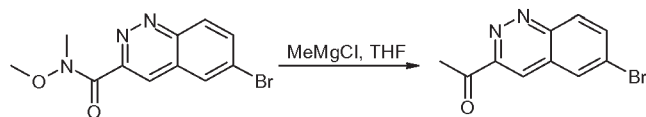
35



40

Una solución enfriada (0 °C) de 32c (1,5094 g, 5,964 mmol), clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (755,9 mg, 7,753 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (4,2 ml, 23,856 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se trató hexafluorofosfato metanamino de con 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (3,175 g, 8,350 mmol). Después de agitar durante 6 h a TA, la mezcla se enfrió a 0 °C y se detuvo con ácido clorhídrico 1 M (60 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron

y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 100 g eluido con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 1:1 para proporcionar el compuesto del título (1,4229 g, 81 %) en forma de un sólido de color amarillo brillante.

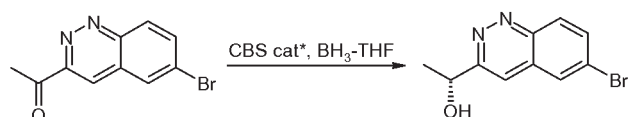


Compuesto 32e

5

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

10

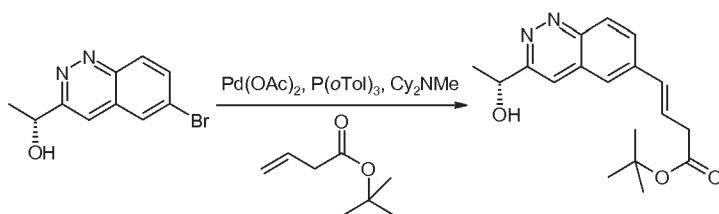


Compuesto 32f

15

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

20

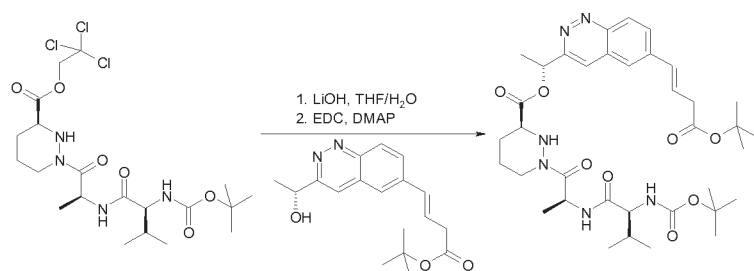


Compuesto 32g

25

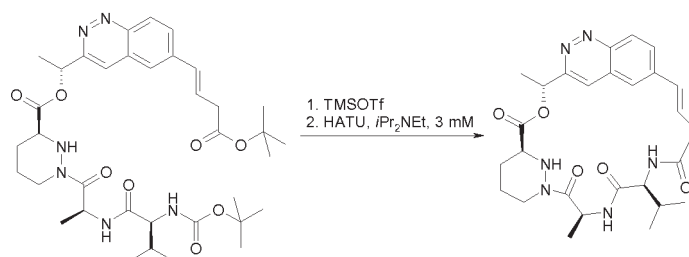
Una solución de 32f (345,0 mg, 1,363 mmol), acetato de paladio II (61,2 mg, 0,273 mmol), tri-(*o*-toluilo)fosfina (83,1 mg, 0,273 mmol), *tert*-butil éster del ácido 3-butenico (560 µl, 3,407 mmol) y *N,N*-diclohexilmetilamina (470 µl, 2,181 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (20 ml) se calentó a 100 °C durante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

30



Compuesto 32h

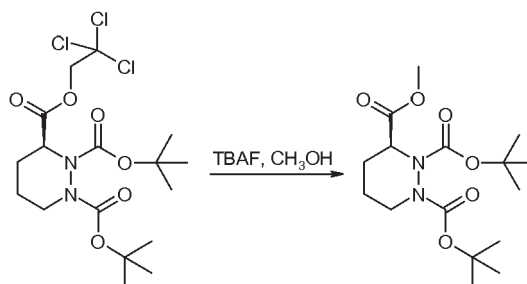
Una solución enfriada (0 °C) de 1 e (422,0 mg, 0,793 mmol) en tetrahidrofurano/agua (25 ml, 4:1) se trató con hidrato de hidróxido de litio (67,0 mg, 1,587 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 1,5 h, la reacción se interrumpió con ácido clorhídrico 1 M (20 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato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



Compuesto 32

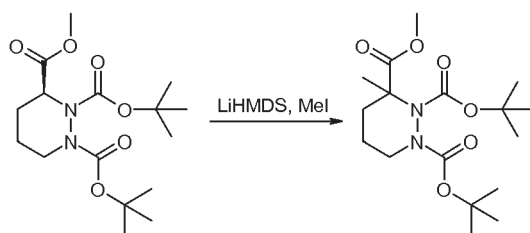
Una solución enfriada (0 °C) de 32h (164,4 mg, 0,236 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) se trató con metanosulfonato de trimetilsililo (170 µl, 0,944 mmol). Después de agitar durante 1 hora a 0 °C, la reacción se interrumpió con *N,N*-diisopropiletilamina (330 µl, 1,888 mmol) y los volátiles se retiraron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

EJEMPLOS 33 Y 34: Compuestos 33 y 34



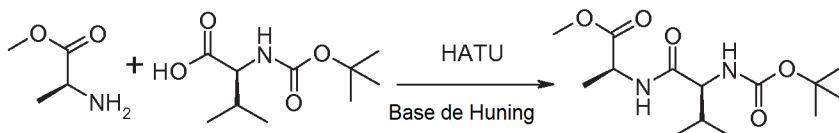
Compuesto 33a

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



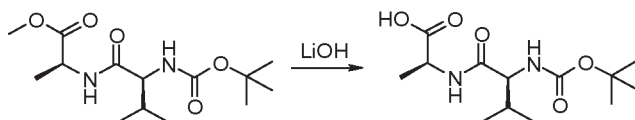
Compuesto 33b

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



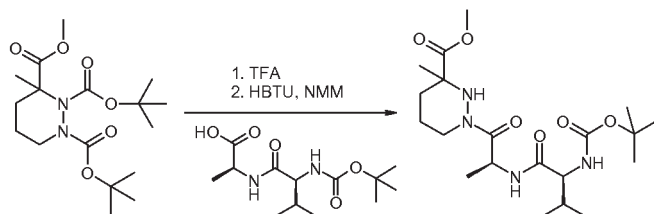
Compuesto 33c

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



Compuesto 33d

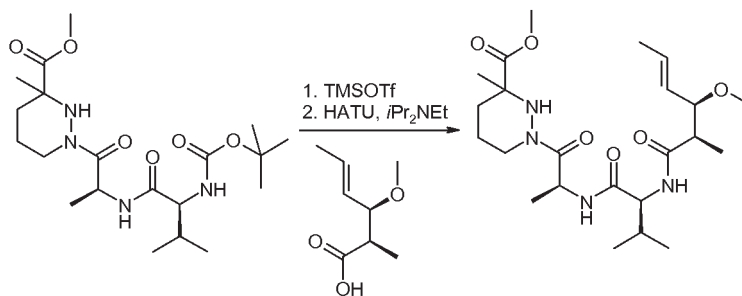
Una solución enfriada (0 °C) de 33c (317,0 mg, 1,048 mmol) en tetrahidrofurano/agua (12 ml, 5:1) se trató con hidrato de hidróxido de litio (88,0 mg, 2,096 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 2,5 h, la reacción se interrumpió con ácido clorhídrico (1 M, 30 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano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



Compuesto 33e

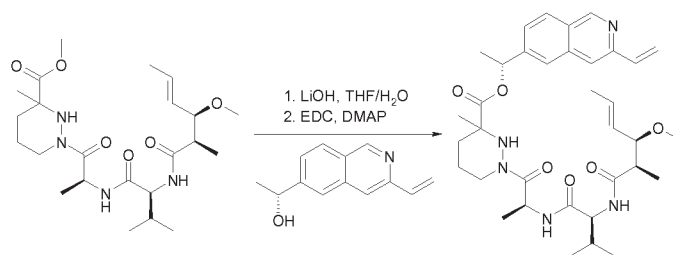
Una solución enfriada (0 °C) de 33b (376,0 mg, 1,049 mmol) en diclorometano anhidro (15 ml) se trató con ácido trifluoroacético (5 ml). Después de agitar a 0 °C durante 30 min y TA durante 2 h, se añadió ácido trifluoroacético (4 ml). Después de 1 h, los volátiles se retiraron al vacío y el ácido trifluoroacético residual se retiró azeotrópicamente con tolueno (3 x) para proporcionar la sal del aminoácido bis-trifluoroacético en forma de un sólido de color

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



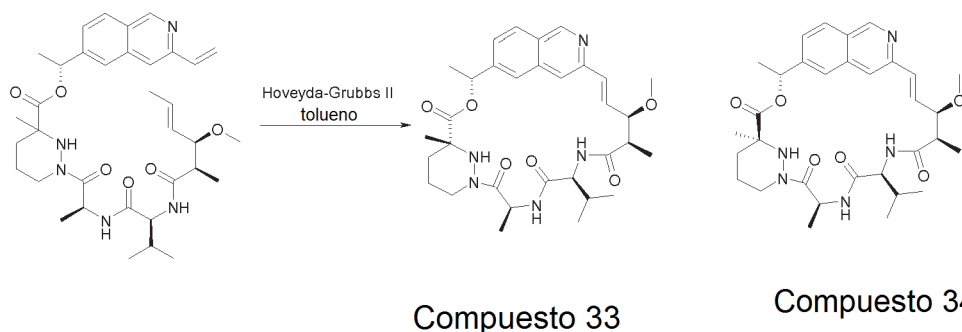
Compuesto 33f

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



Compuesto 33g

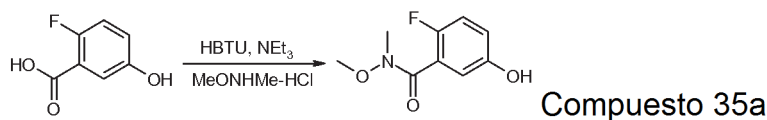
Se preparó el Compuesto 33g de la misma manera que el (R)-1-[6-((E)-3-*tert*-butoxicarbonil-propenil)-cinnolin-3-il]-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metilbutirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico usando 33f y *tert*-butil éster del ácido (R)-1-(3-vinil-isoquinolin-6-il)-etanol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



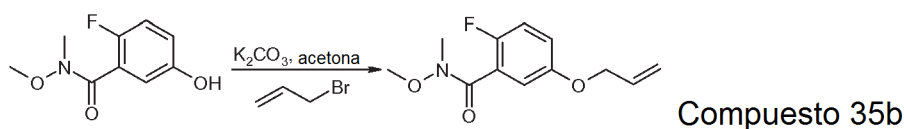
Una solución de 33g (136,2 mg, 0,214 mmol) en tolueno (70 ml) se desgasificó burbujeando gas N₂ durante 20 min. Se añadió un catalizador de 2^a generación de Hoveyda-Grubbs (27 mg, 0,043 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 h. Se añadió más catalizador de 2^a generación de Hoveyda-Grubbs (20 mg) y después de agitarse a reflujo durante 1 h, la mezcla se enfrió a TA, los volátiles se retiraron al vacío y el resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 25 g eluido con un gradiente continuo de acetato de etilo/acetona 1:0 a 10:1 para proporcionar ambos diaestereoisómeros en mezclas separadas. Ambas mezclas se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 10 g eluido por gravedad con un gradiente continuo de acetato de etilo/acetona 1:0 a 10:1 para proporcionar el diastereoisómero más polar (19,7 mg, 15 %) en forma de un sólido de color blanco. El diastereómero menos polar se purificó adicionalmente por TLC preparativa eluyendo con acetato de etilo (4 eluciones) y posteriormente TLC preparativa eluyendo con *iso*-hexanos/acetona 7:3 (2 eluciones) para proporcionar el compuesto del título (7,6 mg, 6 %) en forma de un sólido de color blanco. La esteoquímica relativa no fue asignada. Diastereoisómero 33 más polar: RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,83-1,07 (m, 7H), 1,41 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,47 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,70 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,75-1,90 (m, 2H), 1,96-2,15 (m, 3H), 2,64 (dd, *J* = 7,6, 3,1 Hz, 1H), 2,70-2,84 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,90 (dd, *J* = 8,7, 3,1 Hz, 1H), 4,00 (t *ap.*, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,58-4,69 (m, 1H), 6,00 (dd, *J* = 9,4, 7,1 Hz, 1H), 6,22 (c, *J* = 6,2 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,13-7,23 (m, 1H), 7,34-7,43 (m, 1H), 7,90-7,97 (m, 2H), 8,47 (s, 1H). CLEM (m/z) 594,3 [M+H], Tr = 1,87 min.

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

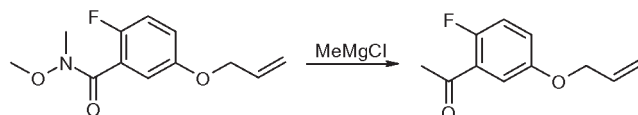
EJEMPLO 35: Compuesto 35



Una solución enfriada (0 °C) de ácido 2-fluoro-5-hidroxi-benzoico (1,0051 g, 6,438 mmol), clorhidrato de *N,N*-dimetilhidroxilamina (1,2560 g, 12,856 mmol) y trietilamina (3,6 ml, 25,752 mmol) en diclorometano (35 ml) se trató con hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (3,663 g, 9,658 mmol). Después de agitar a TA durante 20 h, la reacción se interrumpió a 0 °C con ácido clorhídrico (2 M, 30 ml). La emulsión se filtró sobre Celite, después la capa acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se filtraron a través de un separador de fase y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 50g eluido con un gradiente continuo de tolueno/éter dietílico 1:0 a 1:2 para proporcionar el compuesto del título (260,5 mg, 20 %) en forma de un aceite incoloro.

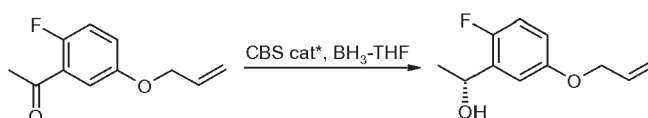


- Una solución de 35a (260,5 mg, 1,308 mmol) en acetona (20 ml) se trató posteriormente con carbonato potásico (903,8 mg, 6,539 mmol) y bromuro de alilo (340 ml, 3,924 mmol). Después de agitar a TA durante 24 h, la reacción se interrumpió con agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano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



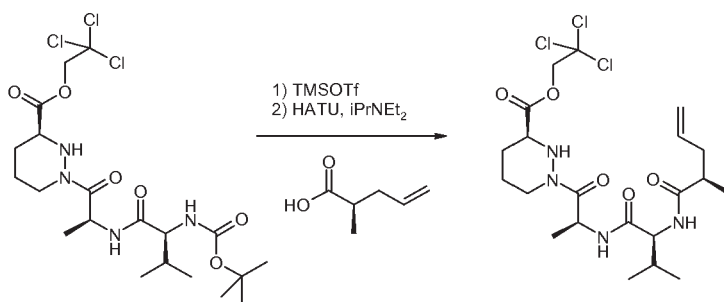
Compuesto 35c

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



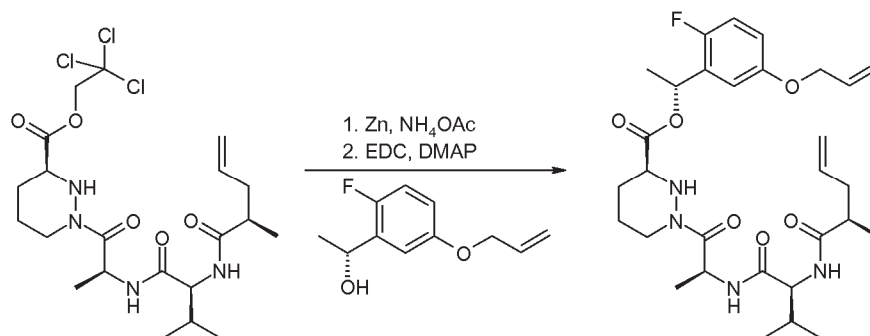
Compuesto 35d

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



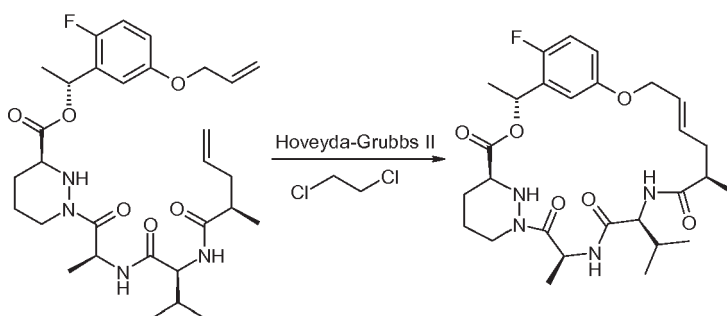
Compuesto 35e

- Una solución enfriada (0 °C) de 1e (1,9973 g, 3,755 mmol) en diclorometano anhidro (40 ml) se trató con trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (1,4 ml, 7,510 mmol). Después de 30 min a 0 °C, la mezcla de reacción se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (2,6 ml, 15,020 mmol) y los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar la amina correspondiente. Una solución enfriada (0 °C) de esta amina, ácido (E)-(2R, 3R)-2-metilhex-6-enoico (428,6 mg, 3,755 mmol, preparado como se describe en Synlett 2002, 12, pág. 2039-2040) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,6 ml, 15,020 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se trató hexafluorofosfato metanamínico de con 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (1,999 g, 5,257 mmol). Después de agitar a TA durante 20 h, la reacción se interrumpió con ácido clorhídrico (1 M, 100 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavó con bicarbonato sódico saturado, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 50 g eluido con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 1:4 para proporcionar el compuesto del título (1,6735 g, 84 %) en forma de una espuma de color pardo.



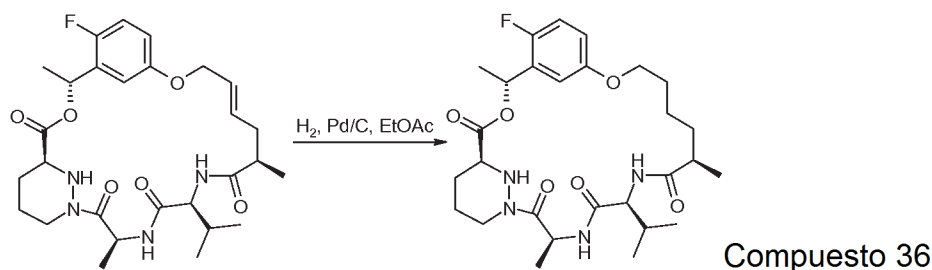
Compuesto 35f

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

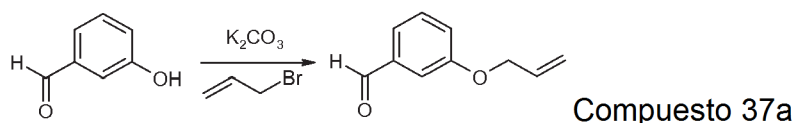


Compuesto 35

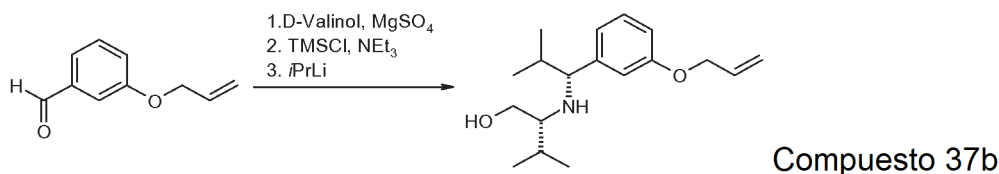
Una solución de 35f (310,5 mg, 0,540 mmol) en dicloroetano (180 ml) se trató con un catalizador de 2ª generación de Hoveyda-Grubbs (67,7 mg, 0,108 mmol). Después de agitar a reflujo durante 2 h, la reacción se enfrió a TA y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 50g eluido con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 0:1, después usando un cartucho Isolute de 25 g eluido por gravedad con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 0:1 para proporcionar el compuesto del título (109,9 mg) en una mezcla. La purificación por TLC preparativa eluyendo con *iso*-hexanos/acetona 3:1 (3 eluciones) seguido de cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 25 g eluido con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/acetona 1:0 a 3:2 proporcionó el compuesto del título (58,7 mg, 20 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN) δ 0,85-0,97 (m, 6H), 1,17-1,22 (m, 3H), 1,28-1,39 (m, 4H), 1,44-1,63 (m, 6H), 1,70-1,82 (m, 1H), 1,83-1,92 (m, 1H), 2,30-2,45 (m, 3H), 3,62-3,73 (m, 2H), 3,89 (t *ap.*, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 4,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 4,40-4,60 (m, 2H), 5,32 (pentuplete *ap.*, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 5,62-5,74 (m, 1 H), 5,77-5,89 (m, 1 H), 6,02 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 6,40 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 6,76-6,85 (m, 2H), 7,01 (t *ap.*, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 7,19 (a s, 1 H). CLEM (m/z) 547,2 [M+H], Tr = 2,39 min.

EJEMPLO 36: Compuesto 36

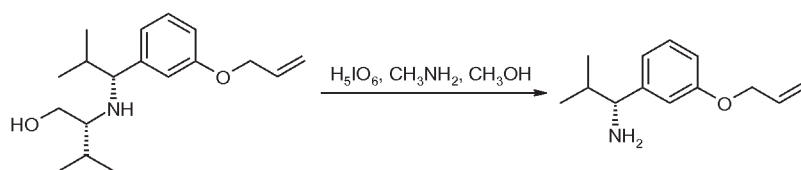
- 5 A una solución del Compuesto 35 (44,0 mg, 0,080 mmol) en acetato de etilo (5 ml) se le añadió paladio sobre carbono (10 %, 5 mg). La atmósfera se purgó de oxígeno. Después de agitar a TA en una atmósfera de hidrógeno durante 2,5 h, los volátiles se retiraron al vacío y el resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 20 g eluido con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/acetona 1:0 a 3:2 seguido de TLC preparativa eluido con *iso*-hexanos/acetona 3:2 para proporcionar el compuesto final (19,0 mg, 43 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,85-0,99 (m, 8H), 1,14-1,22 (m, 4H), 1,26-1,42 (m, 4H), 1,48 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,52-1,84 (m, 8H), 2,28-2,42 (m, 1H), 3,61-3,72 (m, 1H), 3,75-4,10 (m, 4H), 4,25 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 5,26 (pentuplete *ap*, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,02 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,75-6,86 (m, 2H), 6,95-7,12 (m, 2H). CLEM (*m/z*) 549,3 [M+H], Tr = 2,54 min.
- 10
- 15 **EJEMPLO 37: (E)-(2R,5S,11S,14S,17R,18R)-2,14-Diisopropil-18-metoxi-11,17-dimetil-22-oxa-3,9,12,15,28-pentaaza-triciclo[21,3,1,1*5,9*]octacosano-1(27),19,23,25-tetraeno-4,10,13,16-tetraona: Compuesto 37**



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

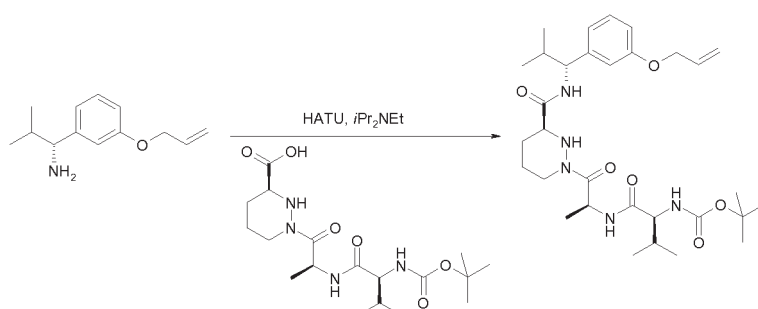


- 25 Una suspensión enfriada (0 °C) de 37a (1,36 g, 8,434 mmol) y sulfato de magnesio (5 g) en diclorometano (40 ml) se trató con D-valinol (870,0 mg, 8,434 mmol). Después de agitar a 0 °C a TA durante 23 h, la mezcla se filtró y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se disolvió en diclorometano anhidro (40 ml) y se trató posteriormente con trietilamina (1,3 ml, 9,277 mmol) y una solución de cloruro de trimetilsililo (9,3 ml, 9,277 mmol, 1 M en diclorometano). Después de agitar a TA durante 24 h, los volátiles se retiraron al vacío y el resto se trituró con éter dietílico/*iso*-hexano (100 ml, 1:1). El sólido de color blanco se retiró por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar el intermedio imina. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas enfriado (-40 °C), equipado con una línea de nitrógeno y se introdujo un embudo adicional de éter dietílico anhidro (25 ml) y una solución de *iso*-propillitio (29 ml, 20,242 mmol, 0,7 M en pentano). A esta mezcla, se le añadió gota a gota una solución de la imina en éter dietílico anhidro (25 ml) durante 15 min. Después de agitar a -40 °C durante 2,5 h, la reacción se interrumpió con ácido clorhídrico (2 M, 50 ml) y la mezcla se dejó calentar a TA. La capa acuosa ácida se basificó con gránulos de NaOH a 0 °C y después se extrajo con éter dietílico (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 50 g eluido con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 1:1 para proporcionar el compuesto del título (470,1 mg, 19 % durante 3 etapas) en forma de un aceite incoloro.
- 30
- 35
- 40



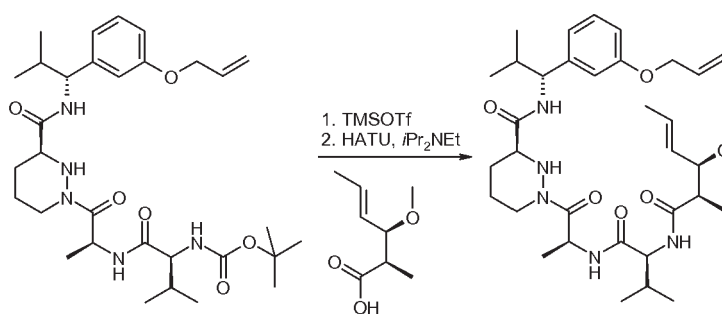
Compuesto 37c

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



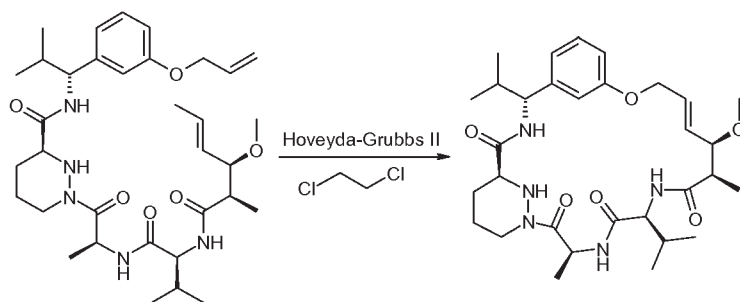
Compuesto 37d

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



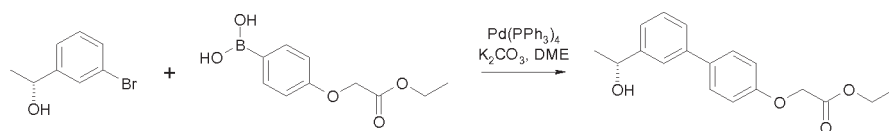
Compuesto 37e

Se preparó el Compuesto 37e de la misma manera que el éster metílico del ácido s 1-[(S)-2-[(S)-2-((E)-(2R,3R)-3-metoxi-2-metil-hex-4-enoilamino)-3-metil-butirilamino]-propionil]-3-metil-hexahidropiridazina-3-carboxílico usando 37d en lugar de éster metílico del ácido 1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-propionil]-3-metil-hexahidro-piridazina-3-carboxílico con un rendimiento del 30 % durante 2 etapas.



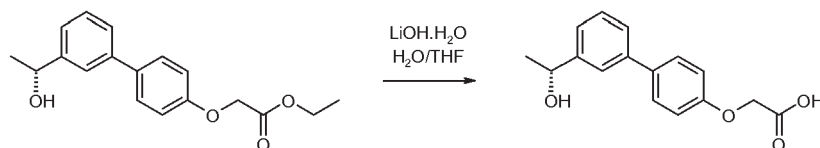
Compuesto 37

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

EJEMPLO 38: Compuesto 38

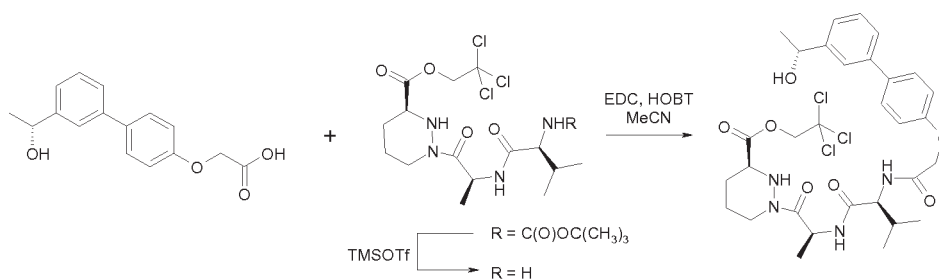
Compuesto 38a

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



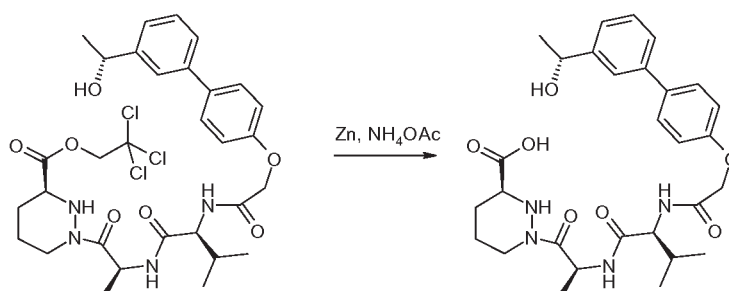
Compuesto 38b

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



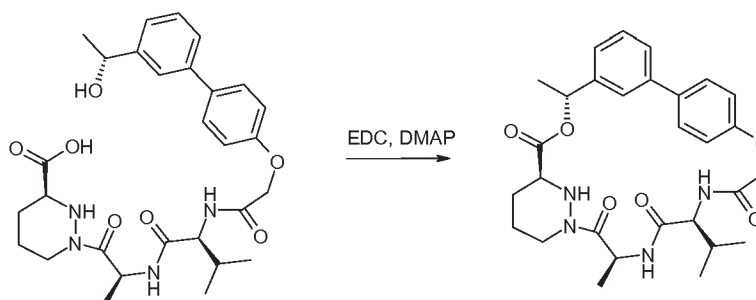
Compuesto 38c

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



Compuesto 38d

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

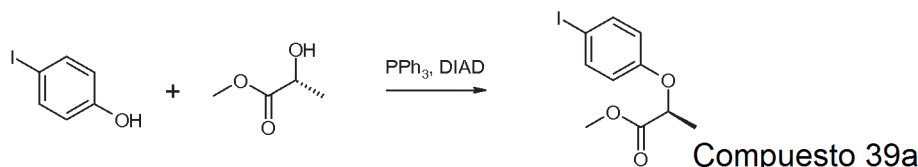


Compuesto 38

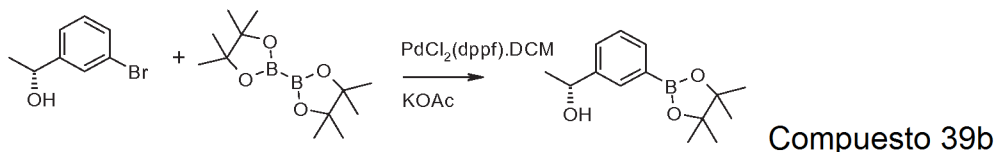
30

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

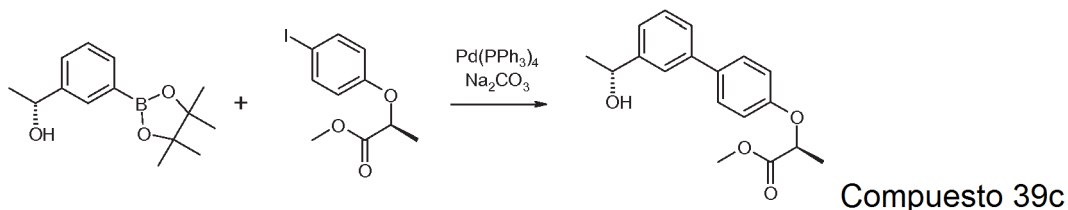
EJEMPLO 39: Compuesto 39



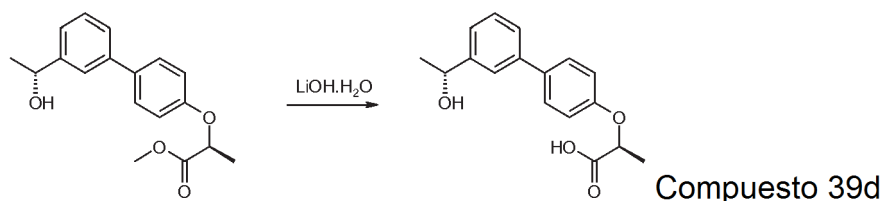
Una solución de 4-yodo fenol (2,2 g, 10,0 mmol), éster metílico del ácido (R)-2-hidroxi-propiónico (0,95 ml, 10,0 mmol) y trifenilfosfina (2,62 g, 10,0 mmol) se preparó en tetrahidrofurano (40 ml). Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (2,0 ml, 10 mmol) y la reacción se agitó a -5 °C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



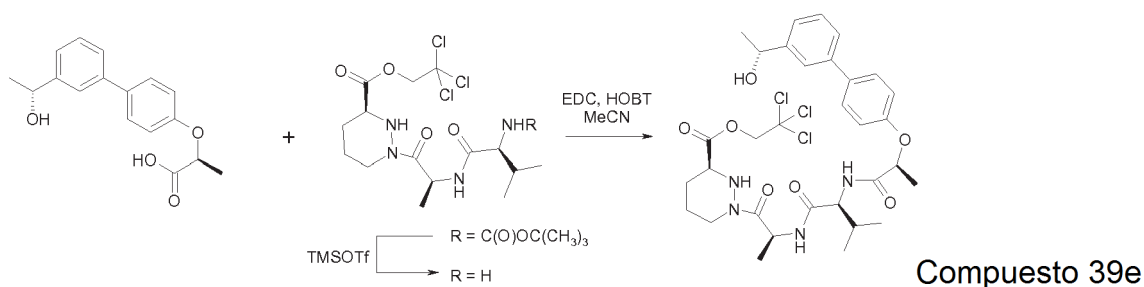
(R)-1-(3-bromofenil)-etanol (1,0 g, 4,97 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,39 g, 5,47 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaldio (II), aducto diclorometano (203 mg, 0,249 mmol) y acetato potásico (976 mg, 9,94 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (10 ml) y la reacción se calentó a reflujo y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



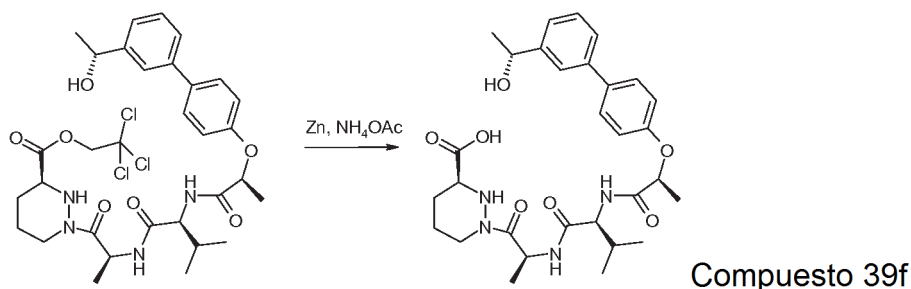
Una solución de 39b (496 mg, 2,00 mmol) y 39a (612 mg, 2,00 mmol) en 1,2-dimetoxietano (4 ml) se agitó a TA en atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de carbonato sódico acuoso 2 M (4 ml) seguido de tetraquis(trifenilfosfina)paldio (0) (116 mg, 0,1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80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



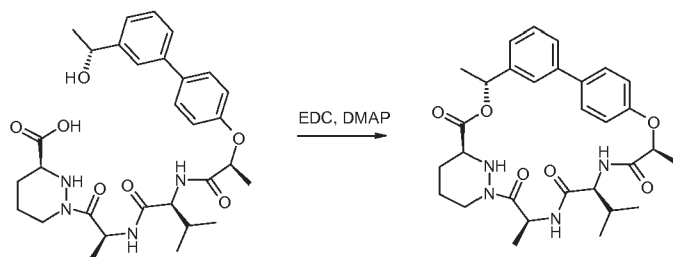
Una solución de 39c (250 mg, 0,83 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) se agitó a 5 °C en atmósfera de nitrógeno. Una solución de monohidrato de hidróxido de litio (42 mg, 1,00 mmol) se añadió en agua (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH 3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



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



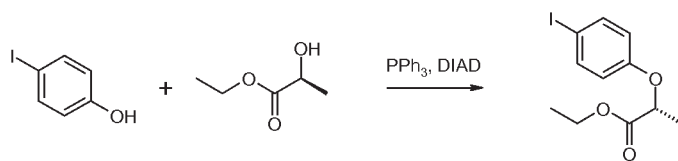
Una solución de 39e (490 mg, 0,70 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se agitó a TA en atmósfera de nitrógeno. Se añadió polvo de cinc (1,00 g, 15,40 mmol) seguido de una solución de acetato amónico (810 mg, 10,50 mmol) en agua (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA en nitrógeno durante 24 h. La mezcla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



Compuesto 39

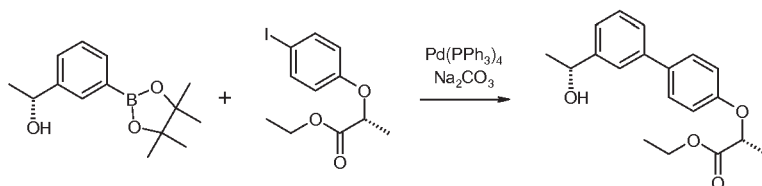
Una solución de 39f (100 mg, 0,18 mmol) en diclorometano (180 ml) se agitó a TA en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 4-dimetilaminopiridina (44 mg, 0,36 mmol) y clorhidrato *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (138 mg, 0,72 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 h. El disolvente se evaporó. Se añadió acetato de etilo al resto y la mezcla se lavó con ácido cítrico acuoso (pH 4) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 3:7 a 0:1. El resto se trituró con éter dietílico/*iso*-hexanos 1:1 para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 10 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) 0,94 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,95 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,51 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,61 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,67 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,72-2,00 (m, 5H), 2,60-2,69 (m, 1H), 3,54-3,63 (m, 1H), 4,13 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 4,32 (a d, *J* = 12,9 Hz, 1 H), 4,57-4,66 (m, 2H), 4,78 (c, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 5,92 (c, *J* = 6,5 Hz, 1 H), 6,91 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,34-7,61 (m, 5H). CLEM (m/z) 551,2 [M+H], Tr = 2,51 min.

15 EJEMPLO 40: Compuesto 40



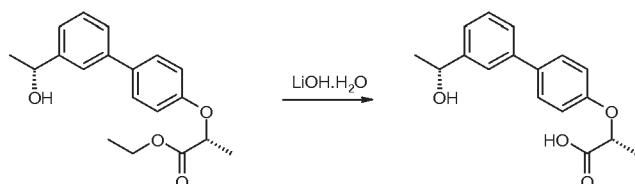
Compuesto 40a

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



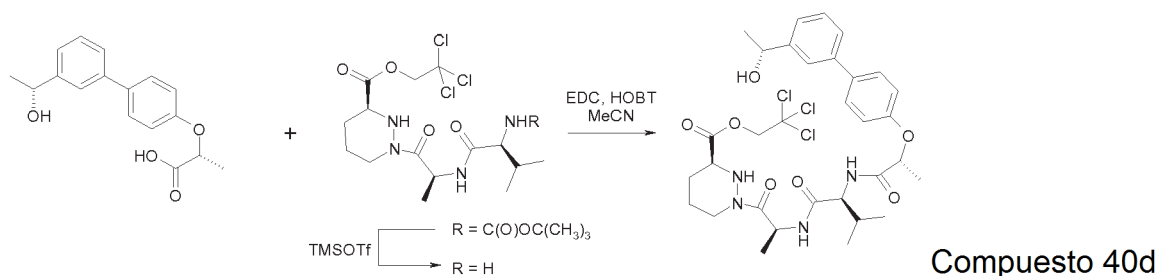
Compuesto 40b

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

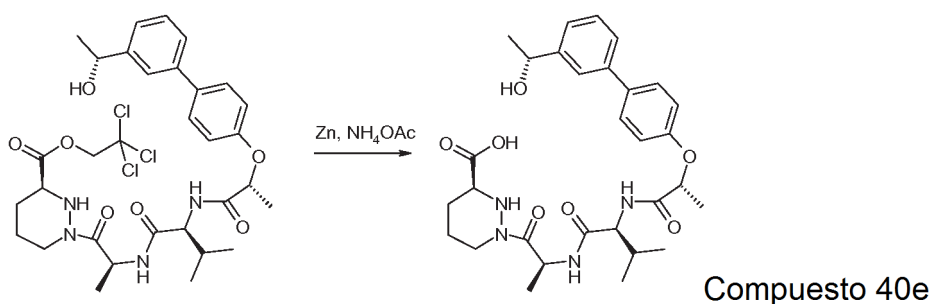


Compuesto 40c

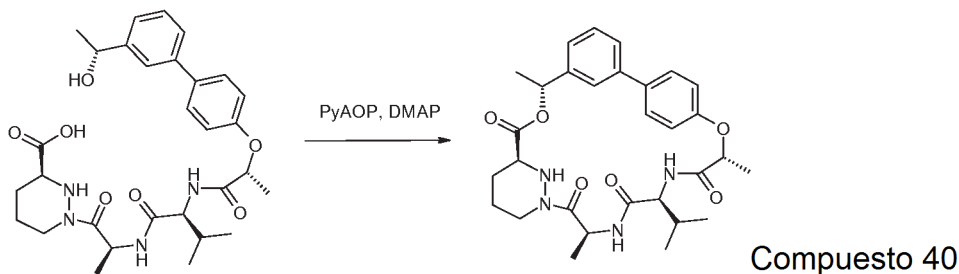
30 Se preparó 40c de la misma manera que el ácido (S)-2-[3'-((R)-1-hidroxi-etil)-bifenil-4-iloxi]-propiónico usando 40b en lugar de éster metílico del ácido (S)-2-[3'-((R)-1-hidroxi-etil)-bifenil-4-iloxi]-propiónico con un rendimiento del 71 %.



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



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

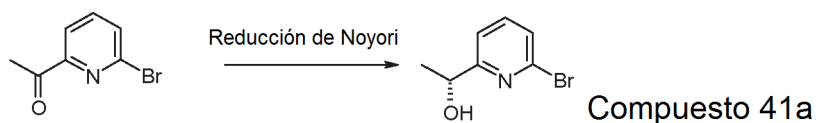


15 Una solución de 40e (102 mg, 0,18 mmol) en diclorometano (180 ml) se agitó a TA en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 4-dimetilaminopiridina (44 mg, 0,36 mmol) y hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (114 mg, 0,22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante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

20

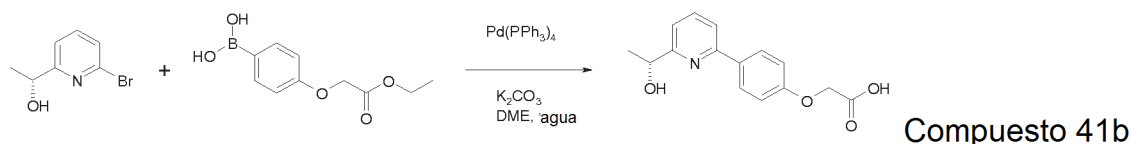
25

EJEMPLO 41: Compuesto 41



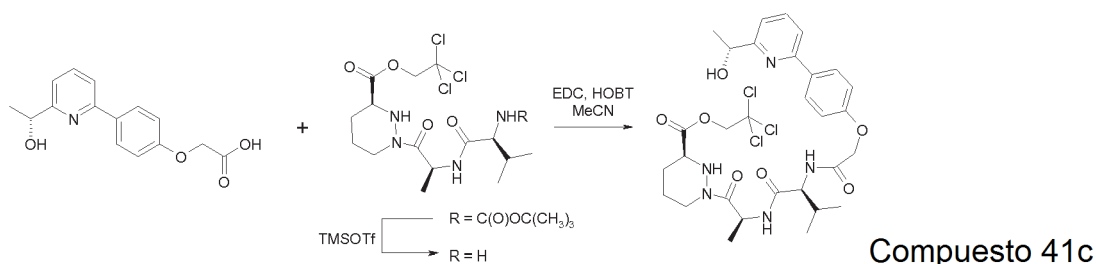
5 Se suspendieron el dímero dicloro (p-cimeno) rutenio (II) (31 mg, 0,05 mmol) y (1R,2R)-(-)-N-p-tosil-1,2-difeniletildiamina (44 mg, 0,12 mmol) en agua desgasificada (20 ml) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. La mezcla se agitó a 70 °C en nitrógeno durante 90 min. La solución de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

15



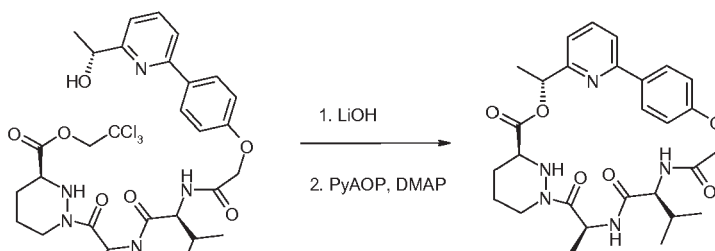
20 A una mezcla de 41 a (101 mg, 0,50 mmol), ácido 4-(2-etoxi-2-oxoetoxi)benzenoborónico (112 mg, 0,50 mmol) en 1,2-dimetoxietano (4 ml) se le añadió una solución de carbonato potásico (138 mg, 1,00 mmol) en agua (1 ml). Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (29 mg, 0,025 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C en un reactor de microondas durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Se añadió ácido clorhídrico 2 M para ajustar el pH de la mezcla de reacción a pH 3 y los volátiles se evaporaron. Se añadió metanol al resto y la mezcla se filtró a través de una frita hidrófoba. El filtrado se evaporó y el resto se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (143 mg, 93 %) en forma de un sólido de color blanco.

25



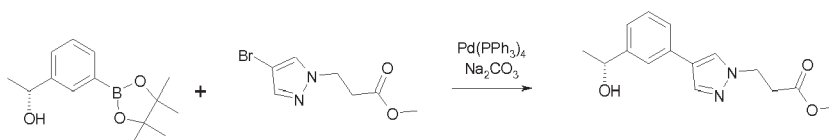
30 Una solución de 1e (240 mg, 0,45 mmol) en diclorometano (15 ml) se enfrió en un baño de hielo-agua en atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,12 ml, 0,68 mmol) y la solución resultante se agitó durante 1 h. Se añadió una solución acuosa saturada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

45



Compuesto 41

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

EJEMPLO 42: Compuesto 42

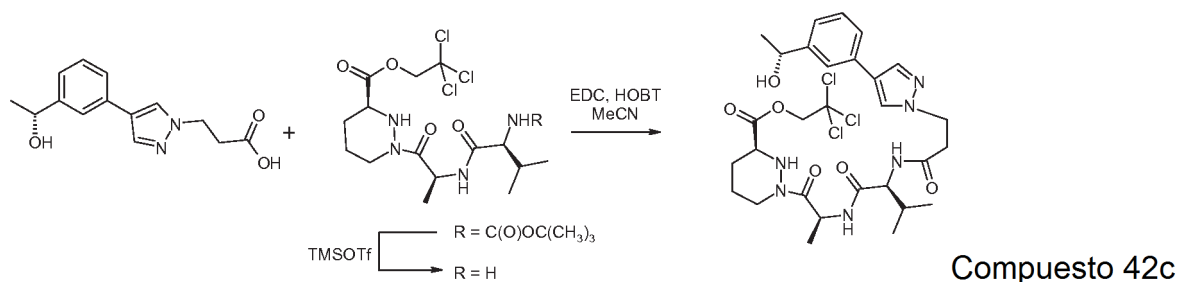
Compuesto 42a

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

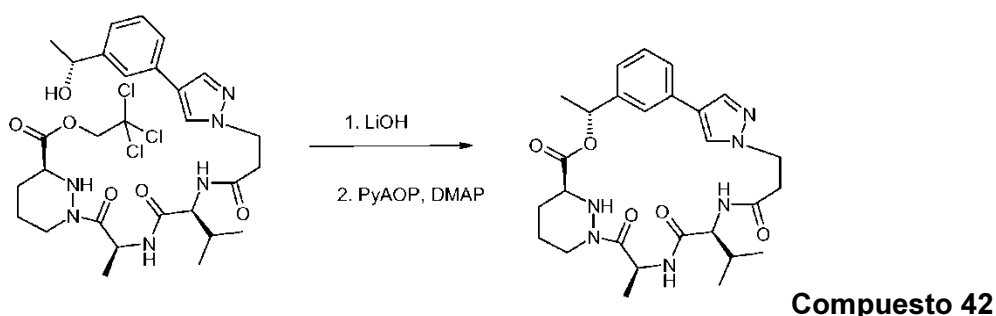


Compuesto 42b

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

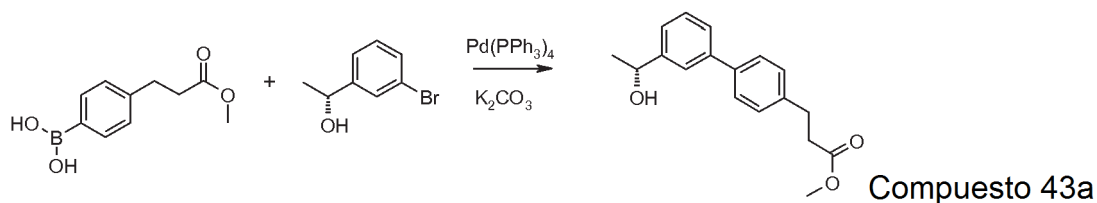


Se preparó 42c de la misma manera que el compuesto 2,2,2-tricloroetil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((S)-2-[3'-((R)-1-hidroxi-etil)-bifenil-4-iloxi]-propionilamino)-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidropiridazina-3-carboxílico usando el 42b en lugar de ácido (S)-2-[3'-((R)-1-hidroxi-etil)-bifenil-4-iloxi]-propiónico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

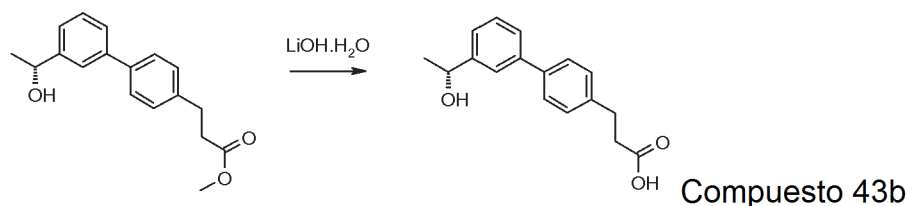


Se preparó el Compuesto 42 de la misma manera que el Compuesto 41 usando 42c en lugar de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-(2-[4-((R)-1-hidroxi-etil)-piridin-2-il]-fenoxi)-acetilamino]-3-metil-butirilamino]-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico con un rendimiento del 8 %.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

EJEMPLO 43: Compuesto 43

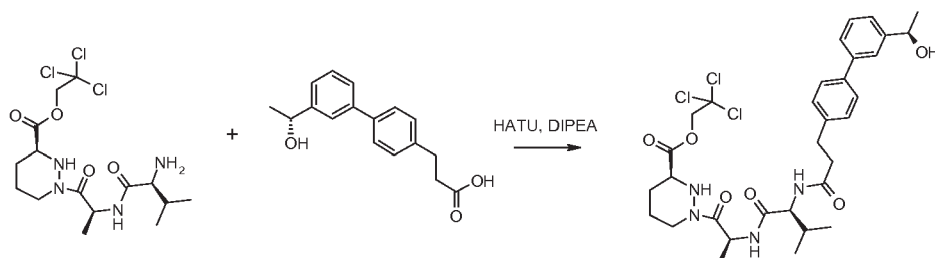


Se añadieron carbonato de potasio (663 mg, 4,80 mmol) y tetraquis (trifenilfosfina)paladio (0) (139 mg, 0,12 mmol) a una solución de (R)-1-(3-bromofenil)-etanol (483 mg, 2,40 mmol) y ácido 4-(2-metoxi carboniletil)bencenoborónico (500 mg, 2,40 mmol) en 1,2-dimetoxietano (5 ml) en un recipiente de microondas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



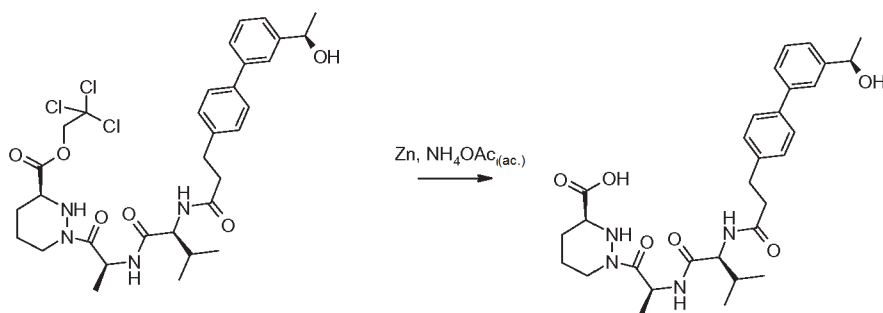
30

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



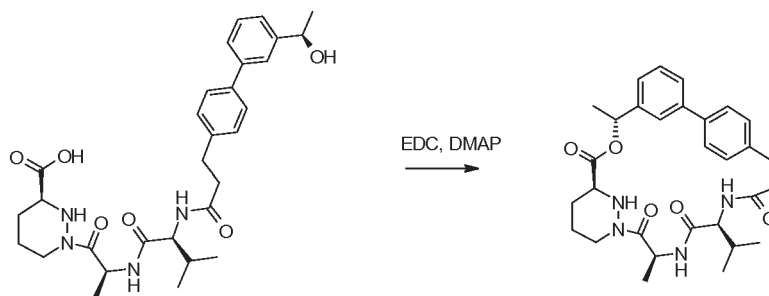
Compuesto 43c

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



Compuesto 43d

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

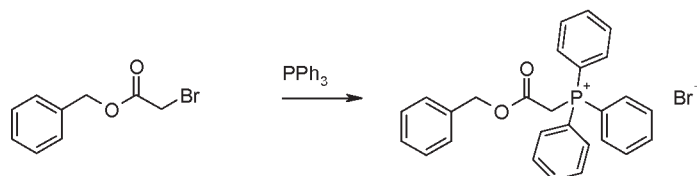


Compuesto 43

- 43d (100 mg, 0,181 mmol) se disolvió en diclorometano (181 ml), en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (142 mg, 0,724 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (44 mg,

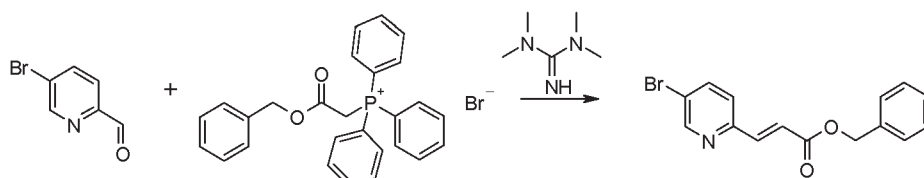
0,362 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante una noche. El disolvente se retiró y el resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 100 % para proporcionar el compuesto del título (52 mg, 54 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,92 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,24-1,29 (m, 3H), 1,60-1,68 (m, 5H), 1,85-1,98 (m, 2H), 2,37-2,49 (m, 1H), 2,58-2,78 (m, 1H), 2,83-2,93 (m, 1H), 3,16-3,28 (m, 1 H), 3,45 (m, 3H), 4,03-4,11 (m, 1 H), 4,45-4,54 (m, 1 H), 5,06-5,16 (m, 1 H), 5,92-6,00 (m, 1 H), 6,25 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 7,22 (s, 2H), 7,39 (t *ap.*, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,48-7,56 (m, 3H), 7,62 (a s, 1 H). CLEM (m/z) 535,3 [M+H], Tr = 2,43 min.

EJEMPLO 44: Compuesto 44



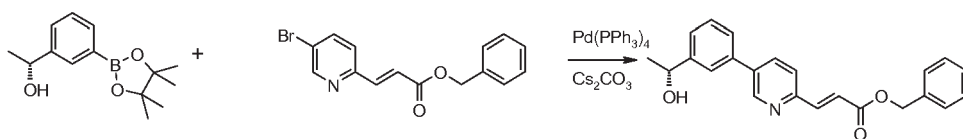
Compuesto 44a

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



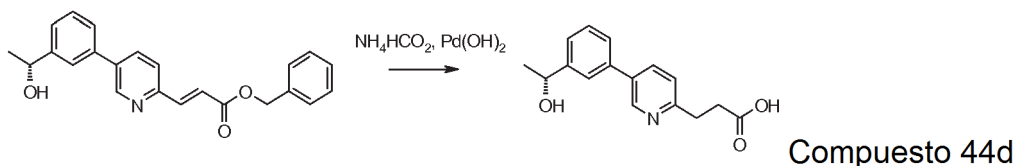
Compuesto 44b

Se disolvieron 5-bromo-2-piridina carboxaldehído (125 mg, 0,666 mmol) y 44a (655 mg, 1,33 mmol) en diclorometano (5 ml). Después se añadieron, 1,1,3,3-tetrametilguanidina (251 mg, 2 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 3,5 h. La reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio y las fases se separaron. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. Después, el resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente paso a paso de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 4:1 para proporcionar el compuesto del título (186 mg, 88 %) en forma de un sólido de color amarillo.

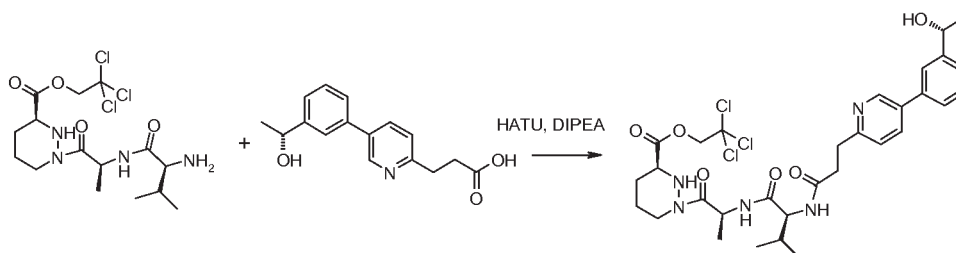


Compuesto 44c

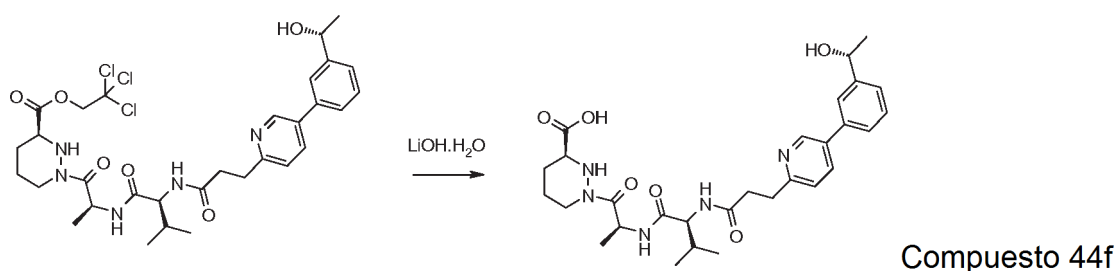
Se colocaron 44b (186 mg, 0,585 mmol), (R)-1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-fenil]-etanol (145 mg, 0,585 mmol), carbonato de cesio (476 mg, 1,46 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (66 mg, 0,0585 mmol) en un recipiente de microondas. Se añadieron 1,2-dimetoxietano (2 ml) y agua (0,5 ml) y el recipiente se cerró herméticamente. La reacción se calentó en el microondas durante 30 min, usando un tiempo de espera fijo, en alta absorción a 150 °C. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Después, los orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. Después, el resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente paso a paso de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:1 a 1:0 para proporcionar el compuesto del título (150 mg, 77 %) en forma de una goma de color naranja.



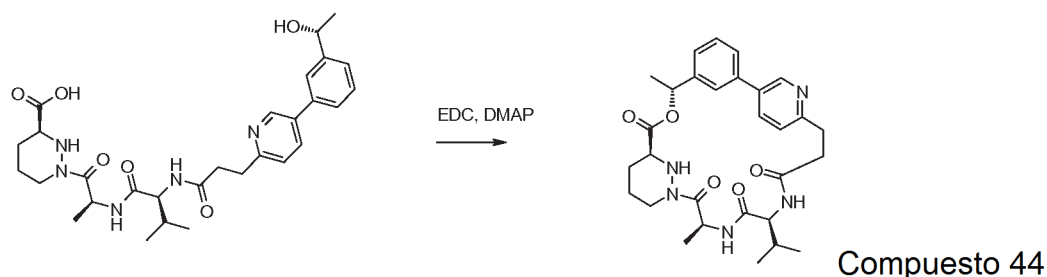
- 5 Se disolvió 44c (150 mg, 0,417 mmol) en etanol (5 ml), después se añadió hidróxido de paladio (II) (20 % sobre carbono, húmedo, 40 mg) seguido de formiato amónico (132 mg, 2,09 mmol). La reacción se calentó a reflujo y se dejó agitar durante 30 min. La reacción se dejó enfriar a TA y después se filtró a través de una capa de Hyflo. El lecho se lavó con etanol y los extractos orgánicos combinados se concentraron para dejar el compuesto del título (105 mg, 93 %) en forma de una goma de color naranja.



- 10 Se disolvieron 44d (105 mg, 0,387 mmol) y 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butiriyamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (200 mg, 0,464 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y se enfriaron usando un baño de hielo. Después, se añadieron hexafluorofosfato metanamínio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (206 mg, 0,542 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (270 ml, 1,55 mmol) y la reacción se dejó calentar lentamente a TA y se dejó agitar durante una noche. Después, el disolvente se retiró y el resto se disolvió en acetato de etilo. Después, la solución se lavó con agua (3 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron y el resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente paso a paso de *iso*-hexanos/acetato de etilo/acetona 3:1:0 a 0:7:3 para proporcionar un sólido de color pardo (110 mg). Este se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente paso a paso de acetato de etilo/acetona 1:0 a 4:1 para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 38 %) en forma de un sólido de color amarillo.
- 15
- 20

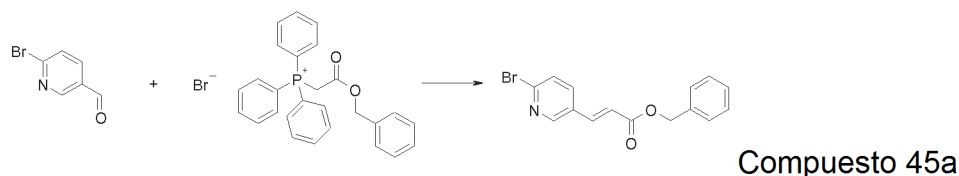


- 25 44e (100 mg, 0,146 mmol) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (3 ml) y agua (1 ml) y se enfrió usando un baño de hielo. Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (6 mg, 0,153 mmol) y la reacción se agitó durante 30 min. La solución se acidificó a pH 1 usando ácido clorhídrico 2 M y se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

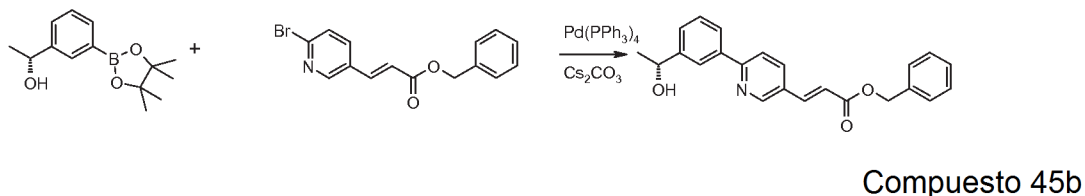


5 Se disolvió 44f (25 mg, 0,045 mmol) en diclorometano (45 ml). Se añadieron clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (35 mg, 0,148 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (11 mg, 0,009 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 4 h. El disolvente se retiró y el resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente paso a paso de acetato de etilo/acetona 1:0 a 3:2 para dejar un sólido de color blanco (6 mg). Después, este se eluyó a través de un sistema HPLC de fase inversa equipado con una columna Phenomenex Gemini 10 μ 110A, 250 x 21,2 mm usando un isocrático 2:3 acetonitrilo/agua flujo a 20 ml/min para proporcionar el compuesto del título (1,3 mg, 7 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,84-1,00 (m, 7H), 1,10 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,62-1,72 (m, 4H), 1,86-2,08 (m, 3H), 2,54-2,71 (m, 2H), 2,90-3,14 (m, 2H), 3,28-3,54 (m, 3H), 3,98 (t *ap.*, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 4,43-4,52 (m, 1 H), 5,07 (t *ap.*, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 5,92-6,00 (m, 1 H), 6,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,37 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 7,20 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,26-7,31 (m, 1 H), 7,41-7,59 (m, 3H), 7,75 (dd, *J* = 8,0, 2,2 Hz, 1 H), 8,78 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H). CLEM (m/z) 536,0 [M+H], Tr = 1,47 min.

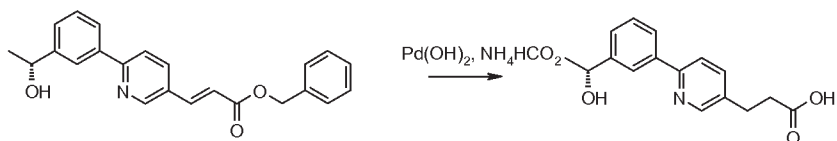
15 **EJEMPLO 45: Compuesto 45**



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

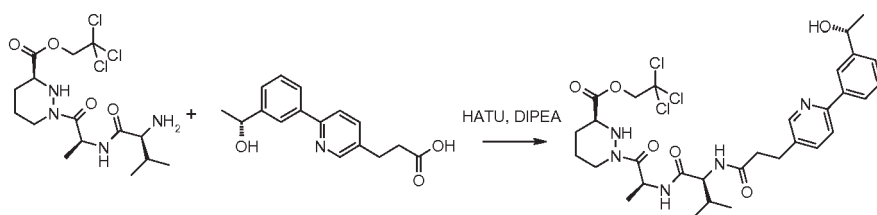


30 Se colocaron 45a (382 mg, 1,54 mmol), (R)-1-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-fenil]-etanol (490 mg, 1,54 mmol), carbonato de cesio (1,06 g, 3,85 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (178 mg, 0,154 mmol) en un recipiente de microondas. Se añadieron 1,2-dimetoxietano (4 ml) y agua (1 ml) y el recipiente se cerró herméticamente. La reacción se calentó en el microondas durante 50 min, usando un tiempo de espera fijo, en alta absorción a 150 °C. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Después, los orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. Después, el resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente paso a paso de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 1:1 para proporcionar el producto impuro. Este se sometió a una segunda ronda de purificación usando las mismas condiciones para proporcionar el compuesto del título (195 mg, 35 %) en forma de un sólido de color amarillo.



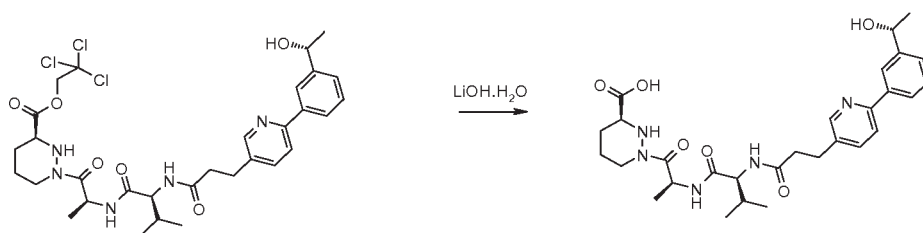
Compuesto 45c

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



Compuesto 45d

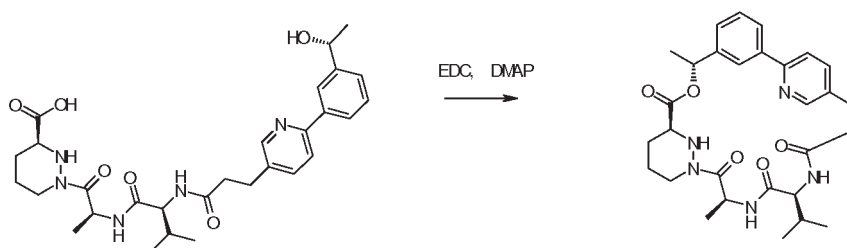
- 10 Se disolvieron 45c (150 mg, 0,553 mmol) y 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirylamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (287 mg, 0,664 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y se enfriaron usando un baño de hielo. Después, se añadieron hexafluorofosfato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



Compuesto 45e

- 25 45d (160 mg, 0,234 mmol) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (4 ml) y agua (1 ml) y se enfrió usando un baño de hielo. Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (6 mg, 0,153 mmol) y la reacción se agitó durante 30 min. La solución se neutralizó usando ácido clorhídrico 2 M y se evaporó a sequedad. Después, el resto se purificó por cromatografía C18 usando un gradiente paso a paso de acetonitrilo/agua 0:1 a 1:4 para proporcionar el compuesto del título (21 mg, 16 %) en forma de un sólido de color blanco.

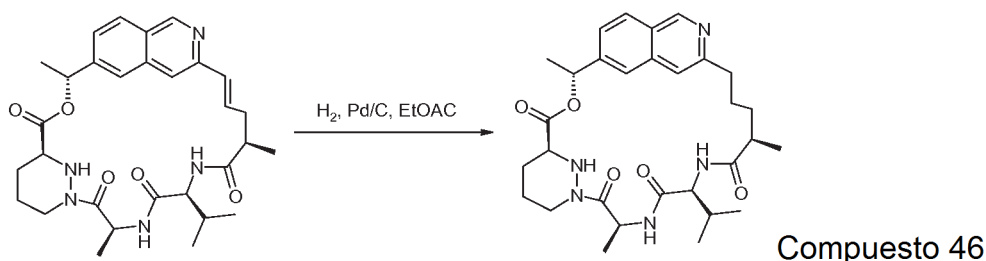
30



Compuesto 45

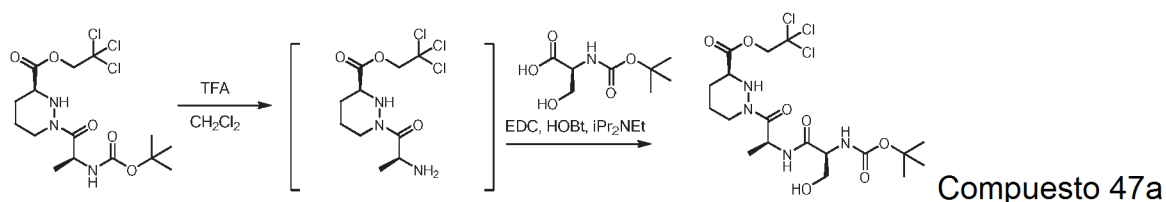
Se disolvió 45e (21 mg, 0,0379 mmol) en diclorometano (38 ml). Se añadieron clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (29 mg, 0,152 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (9 mg, 0,0758 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 4 h. El disolvente se retiró y el resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 100 %. Después, el material resultante eluyó a través de un sistema HPLC de fase inversa equipado con una columna Phenomenex Gemini 10 μ 110A, 250 x 21,2 mm usando un isocrático 3:7 acetonitrilo/agua flujo a 20 ml/min para proporcionar el compuesto del título (1 mg, 5 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0-91 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H), 1,48 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,63-1,72 (m, 7H), 1,81-1,93 (m, 2H), 2,00-2,10 (m, 1 H), 2,25-2,38 (m, 1 H), 2,54-2,67 (m, 1 H), 3,15-3,28 (m, 1 H), 3,39-3,59 (m, 2H), 4,03 (t *ap.*, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 4,43-4,54 (m, 1 H), 5,04-5,16 (m, 1 H), 5,80 (d, *J* = 9,8 Hz, 1 H), 5,94 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 7,22-7,27 (m, 1 H), 7,43 (t *ap.*, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,55-7,57 (m, 1 H), 7,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,92 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 8,19 (a s, 1 H), 8,48 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H). CLEM (m/z) 536,2 [M+H], Tr = 1,61 min.

EJEMPLO 46: Compuesto 46

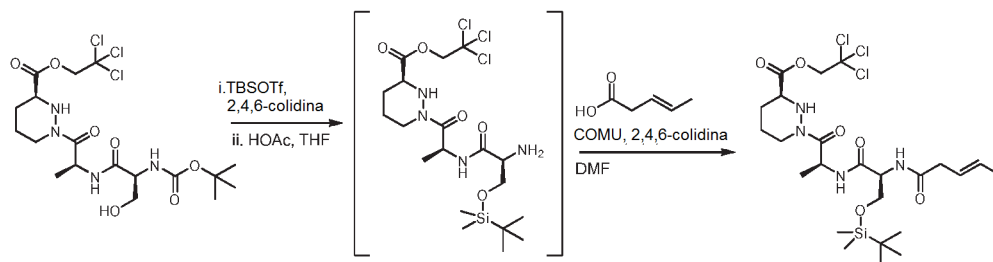


Al Compuesto 21 (25 mg, 0,05 mmol) en acetato de etilo (5 ml) a TA se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (20 mg). El sistema se purgó con hidrógeno y se agitó durante 2 h. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El resto se purificó por TLC preparativa usando acetato de etilo/acetona 5/1 para dar el compuesto del título (2,2 mg, 9 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 0,96 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,98 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,24 (*J* = 7,1 Hz, 3H), 1,52 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,67 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,55-2,14 (m, 10H), 2,53-2,80 (m, 2H), 2,92-3,01 (m, 2H), 3,45-3,67 (m, 1 H), 4,14-4,23 (m, 1 H), 4,49-4,60 (m, 1 H), 5,39-5,51 (m, 1 H), 5,96 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 6,06 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 6,43 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,93 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 9,16 (s, 1 H). CLEM (m/z) = 552,3 [M+H], Tr = 1,25 min.

EJEMPLO 47: Compuesto 47

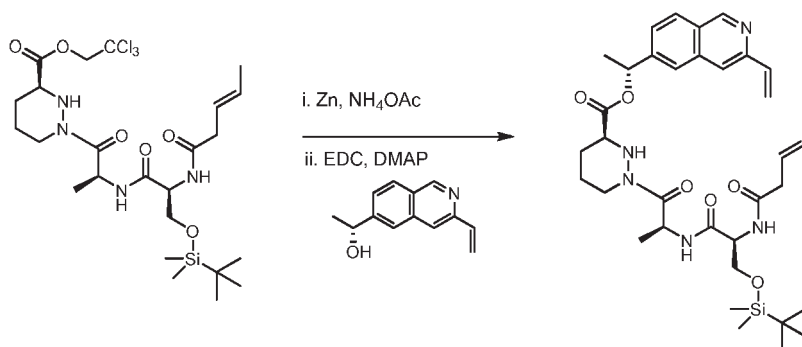


A una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-propionil)-hexahidropiridazina-3-carboxílico (320 mg, 0,74 mmol) en diclorometano (8 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (2 ml). La reacción se agitó a TA durante 105 min y después se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se disolvió en acetato de etilo (75 ml) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml), y los orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron hasta un resto en bruto que se usó sin purificación adicional. El resto de la etapa previa, 1-hidroxibenzotriazol (152 mg, 1,12 mmol) y ácido (S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-propiónico (154 mg, 0,75 mmol) se disolvieron en diclorometano (6 ml). *N,N*-Diisopropiletilamina (190 mg, 1,5 mmol), y la solución resultante se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. Se añadió gota a gota *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (149 mg, 0,96 mmol) durante 15 s. La reacción se agitó durante 18 h, dejando que el baño de hielo expirara lentamente. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un resto en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo del 75 al 100 % en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (211 mg, 55 %) en forma de un aceite.



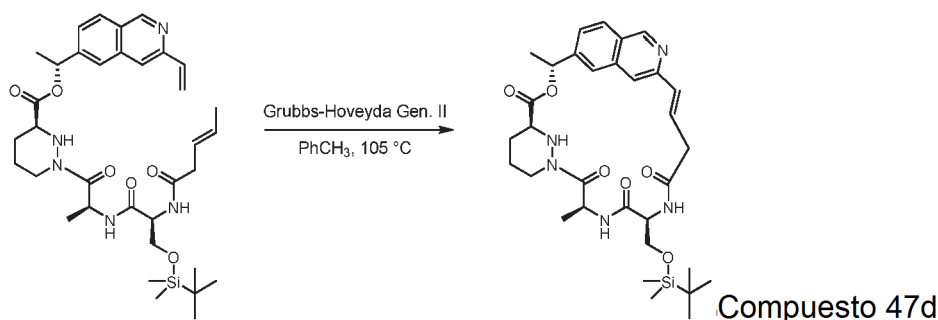
Compuesto 47b

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

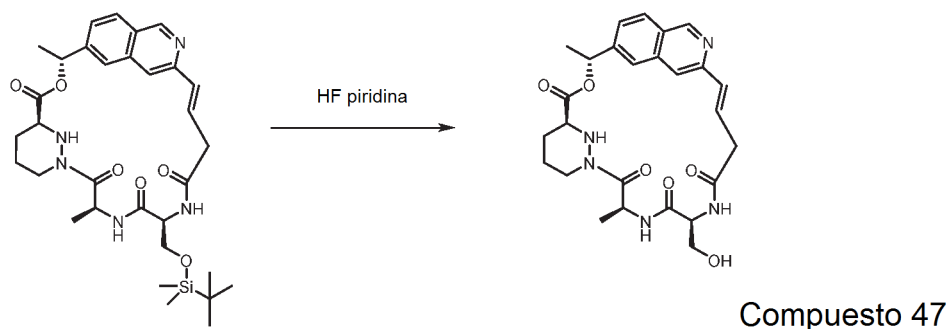


Compuesto 47c

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

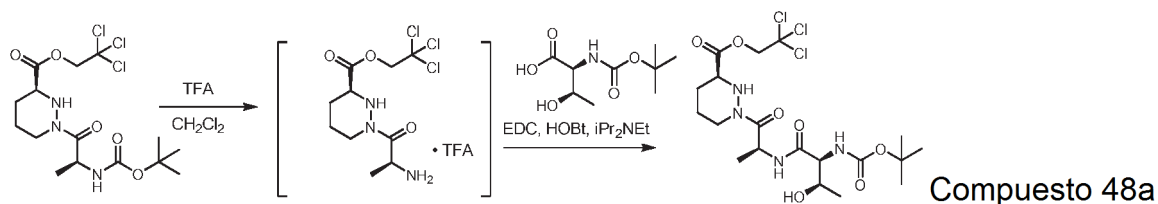


Una solución de 47c (19,6 mg, 0,0294 mmol) en tolueno (9,4 ml) se roció con argón durante 10 min con agitación. Después se añadió un catalizador de 2ª generación de Hoveyda-Grubbs (2,8 mg, 0,0045 mmol) en forma de una solución en tolueno desgasificado (0,45 ml) y la solución resultante se calentó a 105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

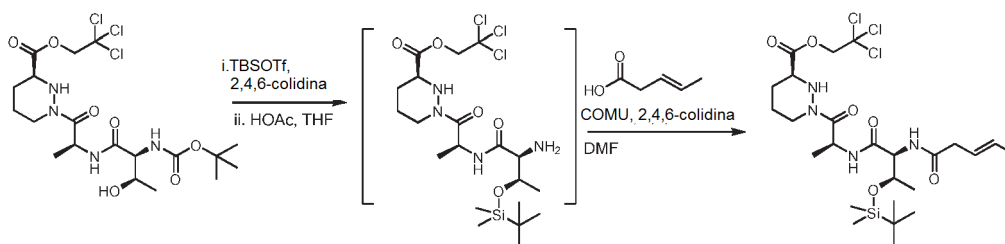


En un vial de polipropileno, se disolvió 47d (4,7 mg, 0,0075 mmol) en tetrahidrofurano (0,90 ml) en argón y la solución resultante se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. Se añadió gota a gota HF·piridina (0,10 ml). Después de 10 min, la reacción se interrumpió por adición a una mezcla agitada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

EJEMPLO 48: Compuesto 48

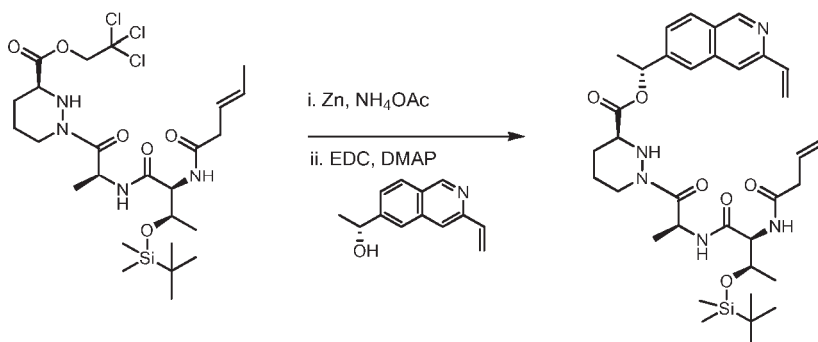


A una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-propionil)-hexahidropiridazina-3-carboxílico (320 mg, 0,74 mmol) en diclorometano (8,8 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (2,2 ml). La reacción se agitó a TA durante 45 min y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se disolvió dos veces a partir de tolueno anhidro (10 ml). El resto en bruto resultante se usó sin purificación adicional. El resto en bruto (aprox. 0,74 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (153,8 mg, 1,1 mmol) y ácido (2S,3R)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-butírico (161,2 mg, 0,735 mmol) se disolvieron en diclorometano (4 ml). *N,N*-Diisopropiletilamina (192 mg, 1,5 mmol), y la solución resultante se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. Se añadió gota a gota *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (132 mg, 0,85 mmol) durante 15 s. La reacción se retiró del baño de refrigeración y se agitó durante 21,5 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso semisaturado (30 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un resto en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo del 65 al 90 % en *iso*-hexanos. Las fracciones impuras se volvieron a purificar por cromatografía sobre gel de sílice y se recogieron con el primer producto para proporcionar el compuesto del título (230 mg, 58 %).



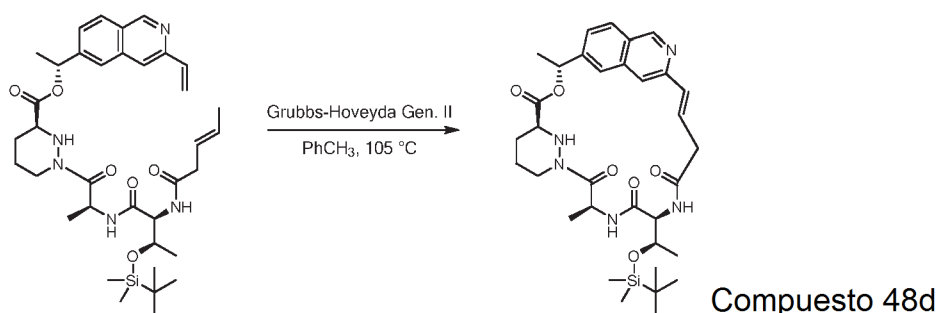
Compuesto 48b

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

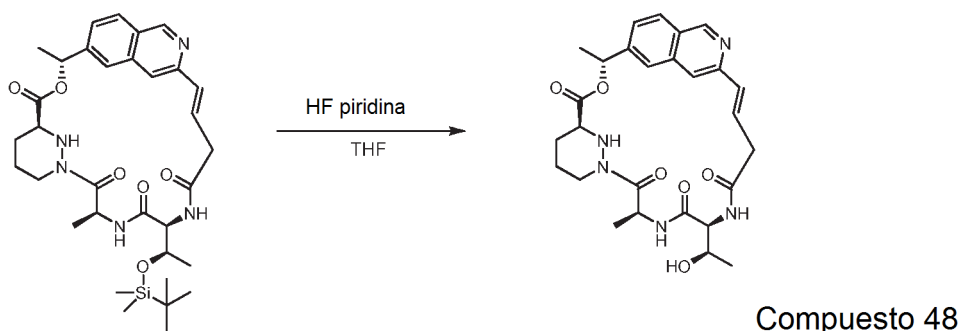


Compuesto 48c

A una solución de 48b (74 mg, 0,117 mmol) en tetrahidrofurano (2,3 ml) se le añadieron agua (0,47 ml), acetato amónico (138 mg, 1,8 mmol) y polvo de cinc (164 mg, 2,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a TA durante 17,5 h, momento en el cual la temperatura se incrementó a 35 °C. Después de 25,5 h, se añadió polvo de cinc adicional (85 mg, 1,3 mmol) y la temperatura de reacción se incrementó a 45 °C. Después de 39,5 horas en total, la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite, lavándose con agua y acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2 N (15 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un sólido amorfo de color blanco (50 mg, 86 %) que se usó sin purificación adicional. El producto en bruto (0,10 mmol) se disolvió junto con (R)-1-(3-vinil-isoquinolin-6-il)-etanol (23,9 mg, 0,12 mmol) en diclorometano (1,0 ml). Se añadió 4-dimetilaminopiridina (15 mg, 0,12 mmol) seguido de clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (17 mg, 0,019 mmol). La reacción se agitó durante 16 h, momento en el cual se cargó directamente sobre una columna de gel de sílice. La elución con acetato de etilo del 50 al 85 y después al 100 % en *iso*-hexanos proporcionó el compuesto del título (40 mg, 58 %) en forma de un sólido.



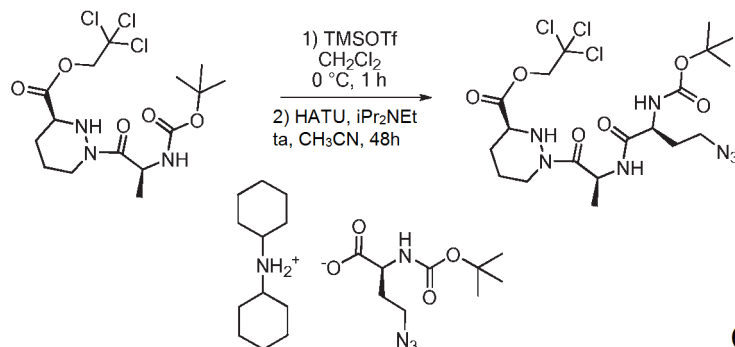
Una solución de 48c (26 mg, 0,037 mmol) en tolueno (12 ml) se roció con argón durante varios min con agitación. Después se añadió un catalizador de 2ª generación de Hoveyda-Grubbs (3,4 mg, 0,0054 mmol) en forma de una solución en tolueno desgasificado (0,40 ml) y la solución resultante se calentó a 105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



En un vial de polipropileno en atmósfera de argón, se disolvió 48d (10 mg, 0,016 mmol) en tetrahidrofurano (900 µl). Se añadió gota a gota HF-piridina (~70 % en forma de HF, 100 µl) mediante una jeringa y la solución resultante se agitó durante 130 min. Después se añadió un alícuota adicional de HF-piridina (100 µl) mediante una jeringa, y la solución resultante se agitó durante unos 80 min adicionales. La mezcla de reacción se inactivó mediante su cuidadosa adición a una mezcla agitada de acetato de etilo (50 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un resto en bruto que se purificó por HPLC de fase inversa (C18, acetonitrilo del 15 al 100 %/agua, ácido trifluoroacético al 0,1 %). Las fracciones impuras de esta serie se volvieron a purificar de la misma manera para proporcionar el compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético (5,0 mg, 49 %) en forma de un sólido amorfo de color blanco seguido de liofilización. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,55 (s, 1 H), 8,38 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,87 (dd, *J* = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 6,86-6,75 (m, 2H), 6,15 (c, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 5,80-5,70 (m, 1 H), 4,47 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 4,45 (m, 1 H), 4,09-4,01 (m, 1 H), 3,83-3,78 (m, 1H), 3,55 (dd, *J* = 13,5, 5,6 Hz, 1H), 3,11 (dd, *J* = 13,2, 4,7 Hz, 1 H), 2,78-2,67 (m, 1 H), 2,09-1,99 (m, 1 H), 1,96-1,89 (m, 1 H), 1,82-1,64 (m, 5H), 1,60-1,54 (m, 3H), 1,25 (d, *J* = 6,3 Hz,

3H). CLEM (m/z) 524,6 [M+H], Tr = 2,15 min.

EJEMPLO 49: Compuesto 49

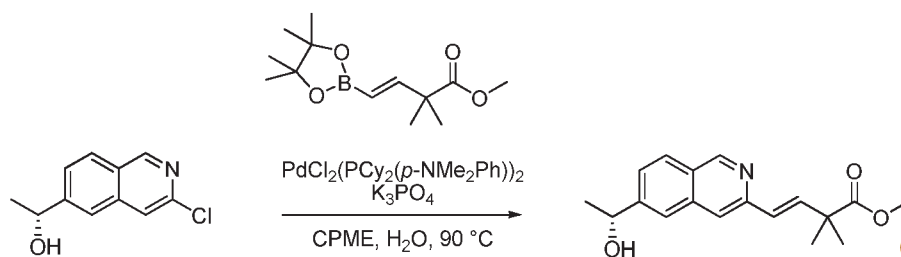


Compuesto 49a

5

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

20

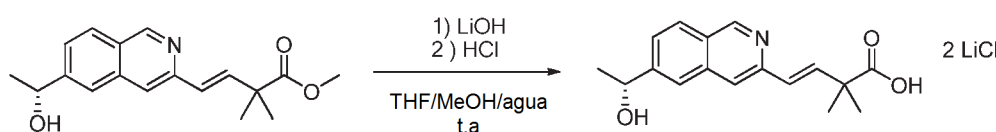


Compuesto 49b

En una atmósfera de argón, (R)-1-(3-cloro-isoquinolin-6-il)-etanol (880 mg, 4,23 mmol) éster metílico del ácido de (E)-2,2-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-but-3-enoico (1,24 g, 4,88 mmol) PdCl₂(PCy₂(*p*-Mme.₂Ph))₂ (cloruro de bis[(dicitclohexil)(4-dimetilaminofenil)fosfina]paladio (II)) 173 mg, 0,21 mmol) y fosfato potásico tribásico (2,64 g, 12,4 mmol) se disolvieron en ciclopentil metil éter (11,9 ml) y agua (5,1 ml). La mezcla bifásica resultante se agitó vigorosamente a 90 °C durante 3,5 h. Momento en el cual la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y agua (40 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un resto en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo del 25 al 60 % en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1,07 g, 85 %) en forma de un aceite de color amarillo.

25

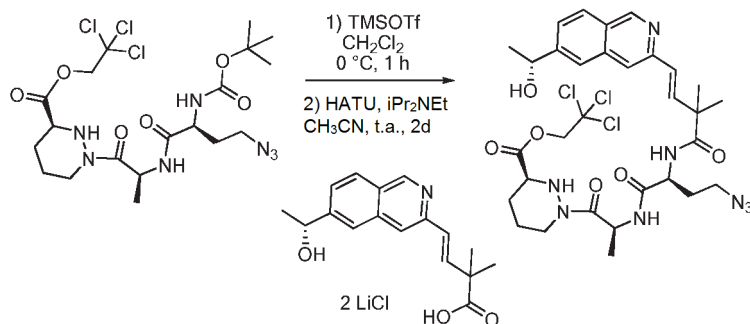
30



Compuesto 49c

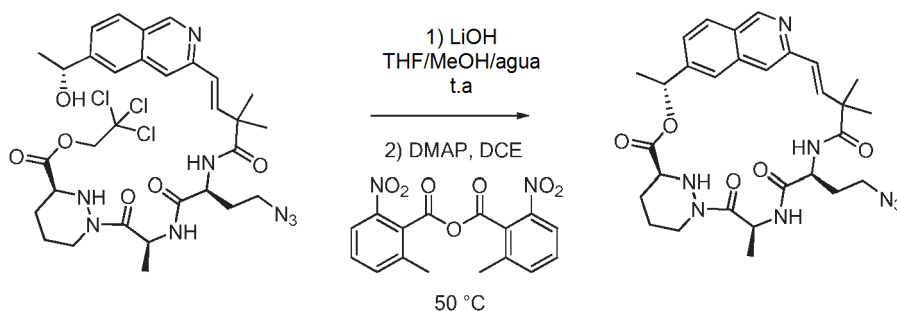
35

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



Compuesto 49d

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

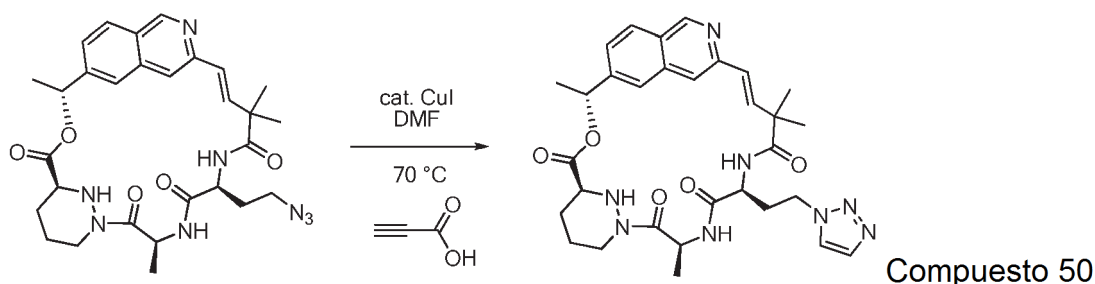


Compuesto 49

- A una solución de 49d (170 mg, 0,23 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadieron metanol (1 ml), agua (1 ml) e hidrato de hidróxido de litio (7 mg, 0,28 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se inactivó con ácido clorhídrico 1 M (0,30 ml, 0,30 mmol). La solución resultante se concentró hasta un resto en bruto que se co-evaporó dos veces con tetrahidrofurano (5 ml), dos veces con acetonitrilo anhidro (5 ml) y dos veces con tolueno anhidro (5 ml). El sólido de color blanco resultante se secó a alto vacío durante una noche y se usó sin purificación adicional (151 mg, rendimiento cuantitativo). En un matraz secado en horno, purgado con argón se colocaron 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (317 mg, 0,92 mmol) 4-dimetilaminopiridina (337 mg, 2,76 mmol) y 1,2-dicloroetano anhidro (300 ml). La solución resultante se calentó a 50 °C, y el ácido seco en bruto se añadió gota a gota mediante una jeringa como una solución de *N,N*-dimetilformamida seca (5 ml) durante 12 h. Se usó una porción adicional de *N,N*-dimetilformamida seca (2 x 1 ml) para completar la transferencia cuantitativa. Después de agitar durante 2 h adicionales a 50 °C, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con agua (200 ml, se añadieron 10 ml de salmuera para soportar la separación). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El resto resultante se disolvió en acetato de etilo (250 ml) y se lavó con agua (300 ml, se añadieron 10 ml de salmuera para soportar la separación). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (200 ml, se añadieron 10 ml de salmuera para soportar la separación). La fase acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (150 ml). Los

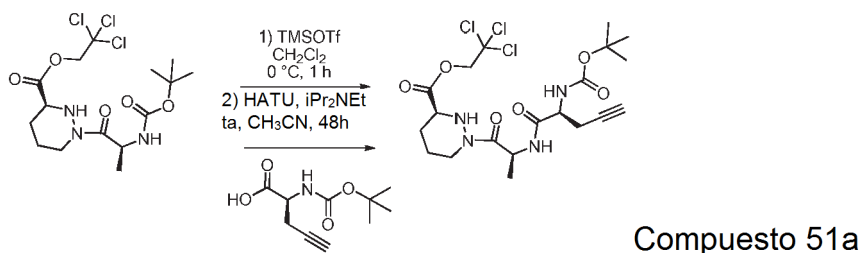
extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (150 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de mezcla de acetato de etilo al 0-40 % y metanol (4/1) en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (76 mg, 57 %) en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación. $F_r = 0,51$, 10 % metanol en diclorometano. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,03 (s, 1 H), 7,95 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,46 (dd, $J = 8,5, 1,6$ Hz, 1 H), 6,49 (d, $J = 16,1$ Hz, 1 H), 6,40 (d, $J = 16,1$ Hz, 1 H), 5,95 (c, $J = 6,6$ Hz, 1 H), 5,51 (c, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 4,67 (dd, $J = 8,6, 6,3$ Hz, 1 H), 4,29 (m, 1 H), 3,68 (dd, $J = 11,2, 2,7$ Hz, 1 H), 3,28 (td, $J = 6,8, 3,7$ Hz, 2H), 2,67-2,56 (m, 1 H), 1,88 (m, 2H), 1,85-1,60 (m, 4H), 1,57 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,54 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,27 (s, 3H). CLEM (m/z) 557,3 ($[\text{M} + \text{H}]$), $\text{Tr} = 3,15$ min.

EJEMPLO 50: Compuesto 50

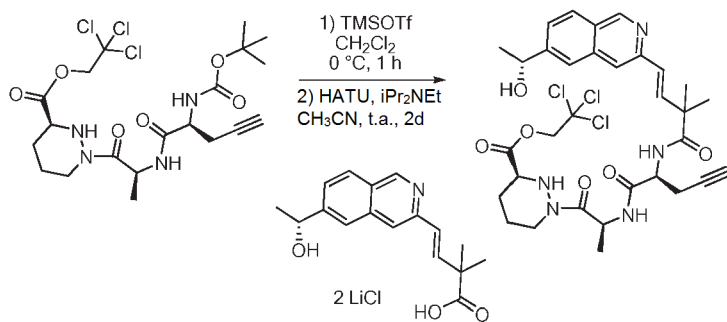


En un matraz purgado con argón secado en horno, se añadieron el Compuesto 49 (20 mg, 0,034 mmol), yoduro de cobre (I) (1 mg, 0,005 mmol) y ácido propiólico (5 mg, 0,070 mmol). El matraz se cerró herméticamente con tabique y se volvió a purgar con argón tres veces. Se añadió *N,N*-dimetilformamida anhidro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

EJEMPLO 51: Compuesto 51



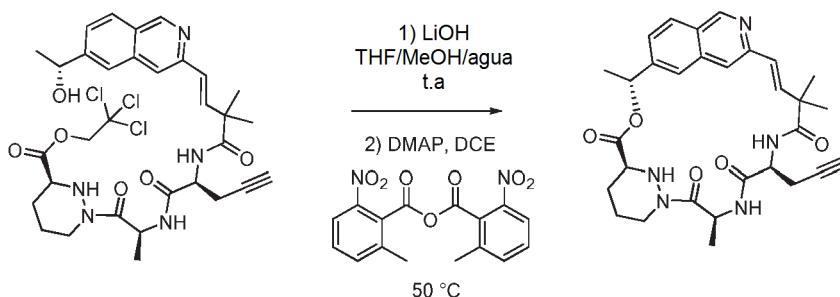
Una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-propionil)-hexahidropiridazina-3-carboxílico (865 mg, 2 mmol) en diclorometano (20 ml) se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (667 mg,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



Compuesto 51b

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

15



Compuesto 51

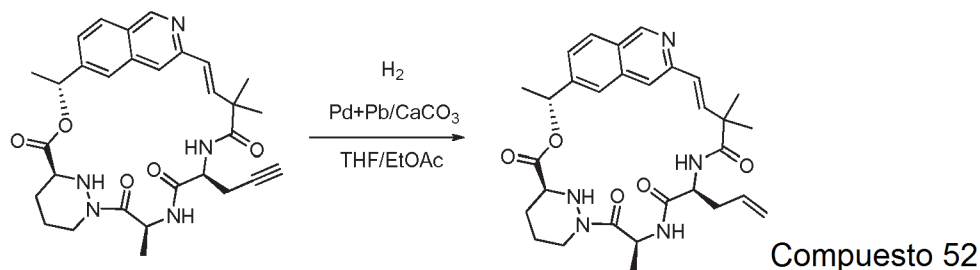
A una solución de 51 b (125 mg, 0,18 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadieron metanol (1 ml), agua (1 ml) e hidrato de hidróxido de litio (5,2 mg, 0,22 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se inactivó con ácido clorhídrico 1 M (0,25 ml, 0,25 mmol). La solución resultante se concentró hasta un resto en bruto que se co-evaporó dos veces con tetrahidrofurano (5 ml), dos veces con acetonitrilo anhidro (5 ml) y dos veces con tolueno anhidro (5 ml). El sólido de color blanco resultante se secó a alto vacío durante una noche y se usó sin purificación adicional (113 mg, rendimiento cuantitativo). En un matraz con purga de argón secado en horno se colocaron 248 mg (0,72 mmol) de anhídrido 2-metil-6-nitrobenzoico, 264 mg (2,16 mmol) de 4-dimetilaminopiridina y 200 ml de 1,2-dicloroetano anhidro. La solución resultante se calentó a 50 °C, y el ácido seco en bruto se añadió gota a gota mediante una jeringa como una solución de *N,N*-dimetilformamida anhidro durante (5 ml) 12 h. Se usó una porción adicional *N,N*-dimetilformamida (2 x 1 ml) para completar la transferencia cuantitativa. Después de agitar durante 2 h adicionales a 50 °C, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con agua (200 ml, se añadieron 10 ml de salmuera para soportar la separación). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El resto resultante se disolvió en acetato de etilo (250 ml) y se lavó con agua (300 ml, se añadieron 10 ml de salmuera para soportar la separación). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (200 ml, se añadieron 10 ml de salmuera para soportar la separación). La fase acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (150 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-40 % + metanol (4/1) en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (56 mg, 57 %) en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación. $F_r = 0,53$, metanol al 10 % en diclorometano. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,03 (s, 1 H), 7,94 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,45 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 6,52 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 6,40 (d, $J = 16,1$ Hz, 1 H), 5,95 (c, $J = 6,6$ Hz, 1 H), 5,52 (c, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 4,70 (dd, $J = 7,7, 6,7$ Hz, 1 H), 4,30 (m, 1 H), 4,00 (c, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 3,72-3,64 (m, 1 H), 2,63 (m, 2,55-2,40 (m, 2H), 1,91 (s, 1

40

H), 1,88 (m, 1 H), 1,80 (m, 1 H), 1,64 (m, 1 H), 1,57 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,53 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,27 (s, 3H). CLEM (m/z) 546,2 [M+H]⁺ Tr = 3,04 min.

EJEMPLO 52: Compuesto 52

5



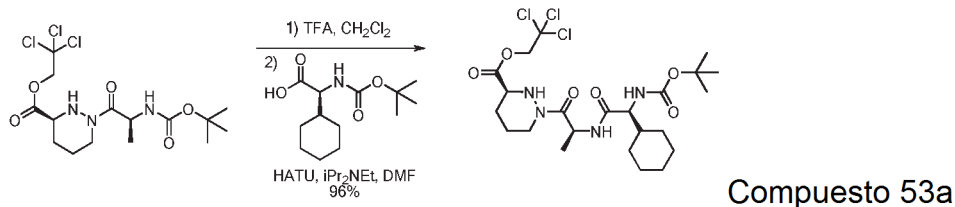
Una solución del Compuesto 51 (10 mg, 0,018 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (4 ml) y tetrahidrofurano (4 ml) que contenía paladio al 5 % sobre carbonato de calcio envenenado con plomo - catalizador de Lindlar (10 mg) se hidrogenó a TA y se presurizó de hidrógeno durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el lecho de filtro se lavó con tetrahidrofurano (10 ml). El filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título (10 mg, rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido de color blanco. $F_r = 0,19$, *iso*-hexanos/acetato de etilo/metanol (6/4/1). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 9,04 (s, 1 H), 7,95 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1 H), 7,54 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 6,39 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 5,95 (c, $J = 6,4$ Hz, 1H), 5,76-5,62 (m, 1H), 5,57 (c, $J = 7,0$ Hz, 1H), 5,02 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H), 4,96 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 4,61-4,54 (m, 1H), 4,29 (m, 1 H), 3,68n (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,42-2,34 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,81 (m, 1 H), 1,68-1,60 (m, 2H), 1,57 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,53 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,26 (s, 3H). CLEM (m/z) 548,3 [M+H]⁺ Tr = 2,85 min.

10

15

EJEMPLO 53: Compuesto 53

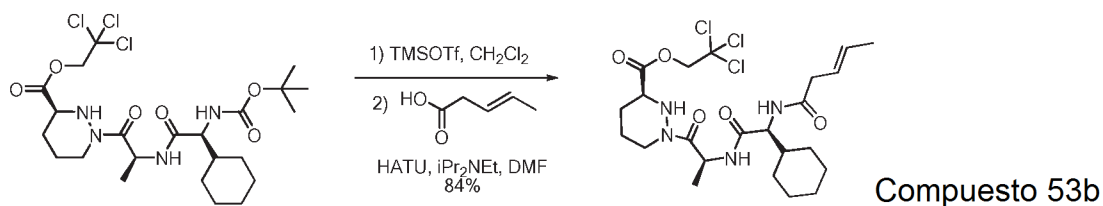
20



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

25

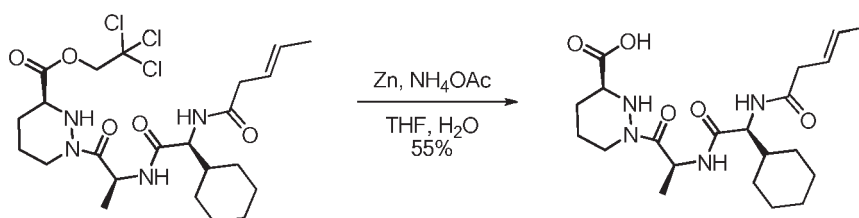
30



35

A una solución de 53a (220 mg, 0,385 mmol) en diclorometano (1,92 ml) se le añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (128 mg, 0,587 mmol) a 0 °C en una atmósfera de argón. Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El resto resultante se diluyó con acetonitrilo (1,92 ml) y se añadieron secuencialmente

hexafluorofosfato metanamínio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (146 mg, 0,385 mmol) *N,N*-diisopropiletilamina (267 μ l, 1,54 mmol) y ácido (E)-pent-3-enoico (39,4 μ l, 0,385 mmol) a 23 °C en una atmósfera de argón. Después de 20 h, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (40 ml) y la mezcla resultante se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (40 ml) y con salmuera (2 3 40 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El resto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (12 g de Combiflash HP Gold Column, gradiente de acetato de etilo al 0-100 %/*iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (180 mg, 84 %) en forma de un aceite incoloro. $R_f = 0,75$ (acetato de etilo) I_2 /mancha de sílice.



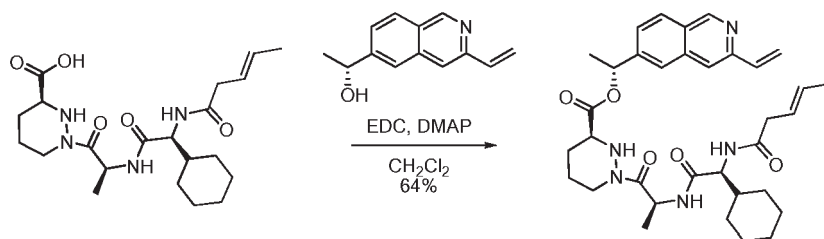
Compuesto 53c

10

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

15

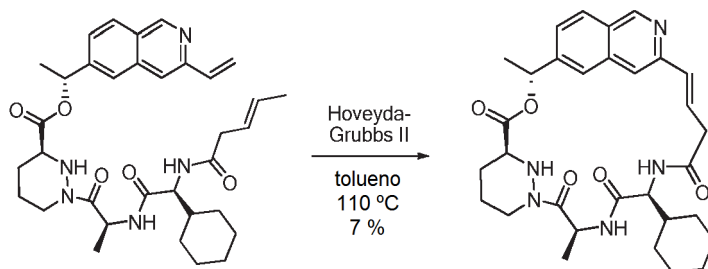
20



Compuesto 53d

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

30



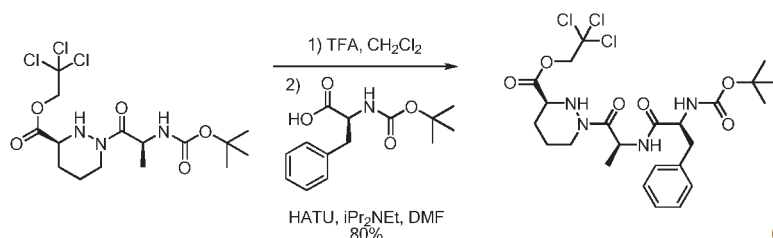
Compuesto 53

A una solución de 53d (25 mg, 41 μ mol) en tolueno (8,2 ml) se añadió el catalizador de 2ª generación de Hoveyda-Grubbs (2,5 mg, 4,1 μ mol) a 23 °C en una atmósfera de argón, y la mezcla resultante se calentó a 110 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se inactivó con etil vinil éter (300 μ l) y la mezcla resultante se dejó enfriar a 23 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el resto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (12 g de Combiflash HP Gold Column, gradiente de acetato de etilo al 0-100 %/*iso*-hexanos). Las fracciones

35

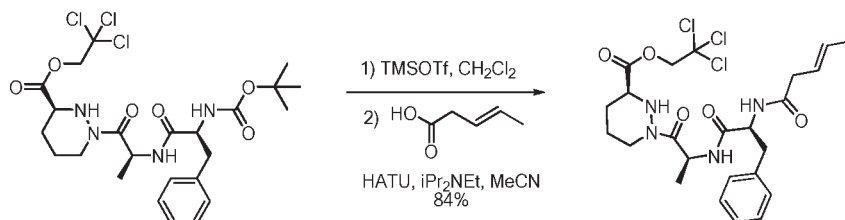
que contenían el producto deseado se combinó y se volvió a purificar HPLC preparatoria para proporcionar el compuesto del título (1,7 mg, 7 %) en forma de un polvo de color blanco como una sal del ácido trifluoroacético. $R_f = 0,40$ (acetato de etilo) UV. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 59,13 (s, 1 H), 8,53 (a s, 1 H), 8,07 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 6,62 (d, $J = 16,3$ Hz, 1 H), 6,55-6,45 (m, 1 H), 6,04 (c, $J = 6,5$ Hz, 1 H), 5,50 (c, $J = 6,9$ Hz, 1 H), 4,40 (d, $J = 14,1$ Hz, 1 H), 4,33 (d, $J = 9,7$ Hz, 1 H), 3,78 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 3,36 (dd ap, $J = 14,7, 6,7$ Hz, 1 H), 2,99 (dd, $J = 14,5, 4,9$ Hz, 1 H), 2,90-2,66 (m, 4H), 2,02-1,83 (m, 4H), 1,82-1,70 (m, 3H), 1,68 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,65 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,33-1,16 (m, 4H), 1,16-0,94 (m, 2H). HPLC Tr = t_R (min), 3,091 (Synergi 4u hidro-RP, 50 3 4,60 mm 4 micrómetros columna, 7 min, 2ml/min, acetonitrilo al 5-100 %/ agua, gradiente modificador de ácido trifluoroacético al 0,05 %). CLEM (m/z) 562,3 $[\text{M}+\text{H}]$, Tr = 2,17 min.

EJEMPLO 54: Compuesto 54



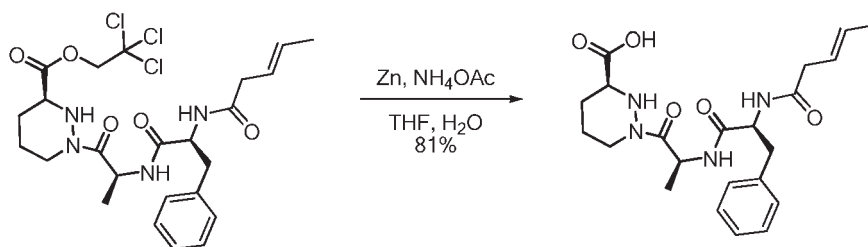
Compuesto 54a

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



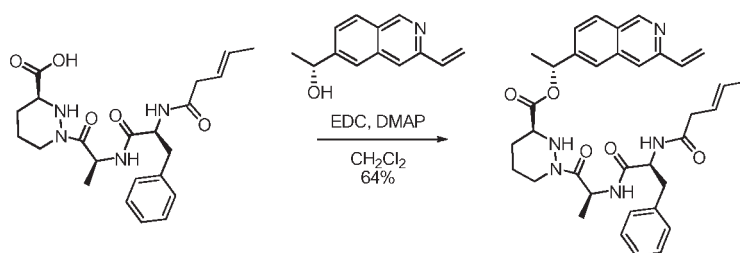
Compuesto 54b

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



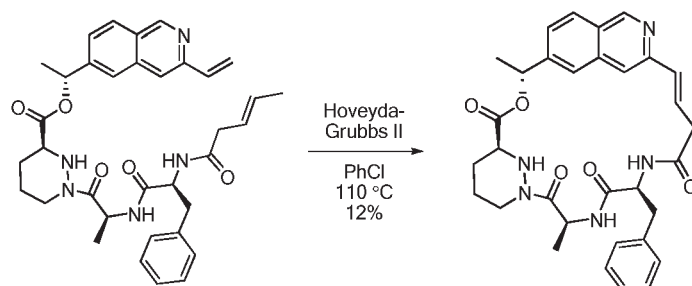
Compuesto 54c

5 A una solución de 54b (443 mg, 0,789 mmol) en tetrahidrofurano (13,2 ml) se le añadió polvo de cinc (1,03 g, 15,8 mmol), seguido de una solución de acetato de amonio (912 mg, 11,8 mmol) en agua (8,77 ml) a 23 °C en una atmósfera de argón. Después de 17 h, la mezcla de reacción se calentó a 45 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a TA y se filtró a través de una capa de Celite lavándose con agua (10 ml) y acetato de etilo (10 ml). Las capas de filtrado se dividieron y la capa acuosa se diluyó con salmuera (20 ml) y se acidificó a pH 2 con una solución acuosa 12 N de cloruro de hidrógeno. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El ácido acético residual se retiró azeotrópicamente mediante la adición de tolueno (5 ml) seguido de concentración a presión reducida (3 x) para proporcionar el compuesto del título (276,2 mg, 81 %) en forma de un sólido de color blanco.



Compuesto 54d

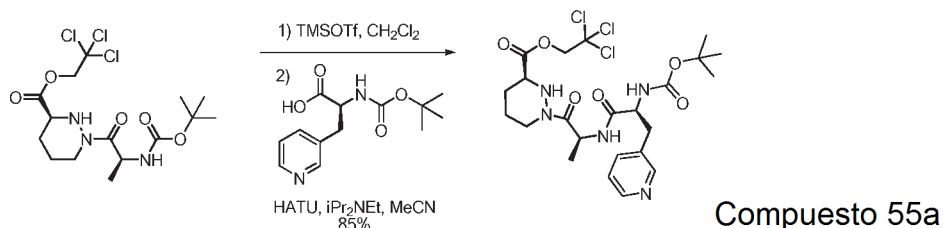
15 A una solución de 54c (275 mg, 0,640 mmol) y (R)-1-(3-vinyl-isoquinolin-6-yl)-etanol (153 mg, 0,770 mmol) en diclorometano (3,2 ml) se le añadieron *clorhidrato de N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (172 mg, 0,90 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (39 mg, 32 μmol) a 23 °C en una atmósfera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



Compuesto 54

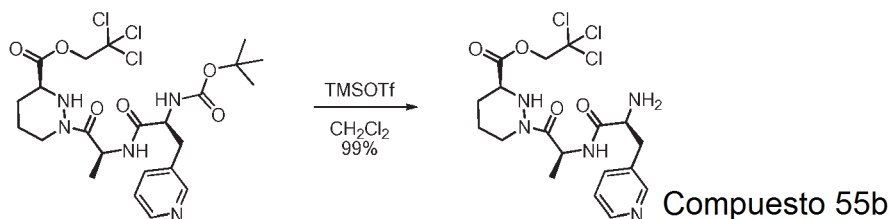
25 A una solución de 54d (170 mg, 278 μmol) en clorobenceno (56 ml) se le añadió el Catalizador de 2ª generación de Hoveyda-Grubbs (8,7 mg, 14,0 μmol) a 23 °C en una atmósfera de argón y la mezcla resultante se calentó a 110 °C. Después de 3 h, la mezcla de reacción se inactivó con etil vinil éter (300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

EJEMPLO 55: Compuesto 55



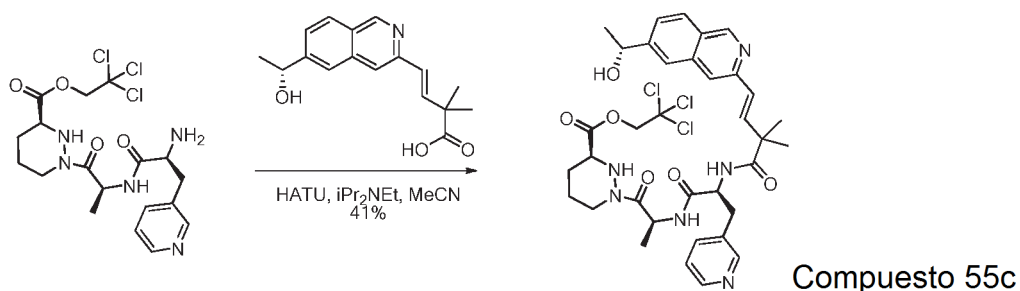
- 5 A una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-propionil)-hexahidropiridazina-3-carboxílico (500 mg, 0,116 mmol) en diclorometano (5,8 ml) se le añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (386 mg, 1,74 mmol) a 0 °C en una atmósfera de argón. Después de 1 h, la mezcla reacción se concentró a presión reducida. El resto resultante se diluyó con acetonitrilo (5,8 ml) y se añadieron secuencialmente hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (485 mg, 1,28 mmol) *N,N*-diisopropiletilamina (302 μ l, 1,74 mmol) *N-tert*-butoxicarbonil-3-(3-piridil)-L-alanina (337 mg, 1,27 mmol) a 23 °C en una atmósfera de argón. Después de 20 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el resto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (40 g Combiflash HP Gold Column, gradiente de acetato de etilo al 0-100 %/*iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (570 mg, 85 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

15



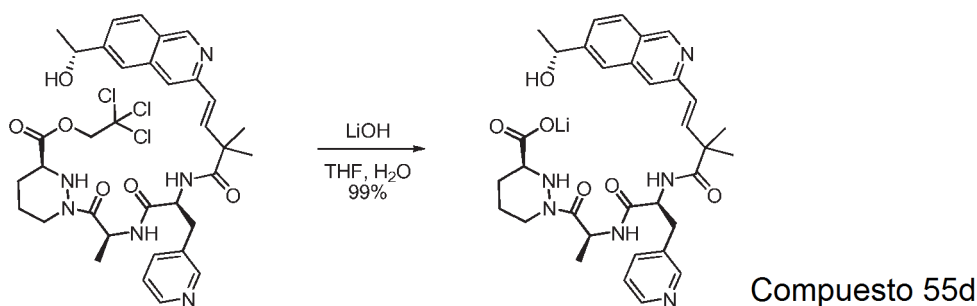
- 20 A una solución de 55a (570 mg, 0,984 mmol) en diclorometano (5,8 ml) se le añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (386 mg, 1,74 mmol) a 0 °C en una atmósfera de argón. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (478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

20

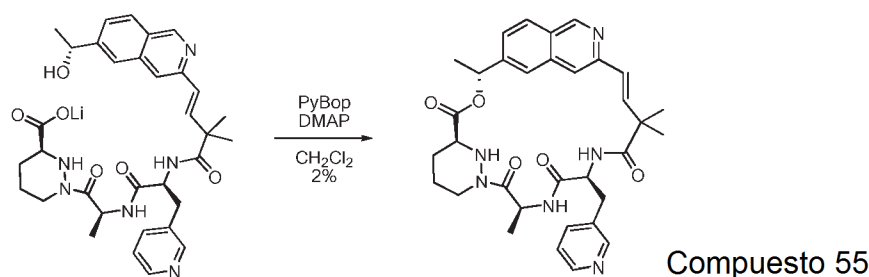


- 25 A una solución de 55b (120 mg, 0,250 mmol) en acetonitrilo (1,25 ml) se le añadieron secuencialmente ácido (E)-4-[6-((R)-1-hidroxi-etil)-isoquinolin-3-il]-2,2-dimetil-but-3-enoico (75 mg, 0,25 mmol) hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (95 mg,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

30

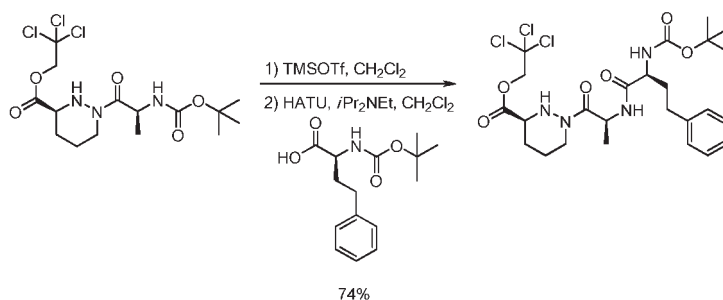


- 5 A una solución de 55c (76 mg, 0,10 mmol) en tetrahidrofurano (0,3 ml) y agua (0,2 ml) se añadió hidrato de hidróxido de litio (2,4 mg, 0,10 mmol) a 23 °C en una atmósfera de argón. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (61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



- 10 A una solución de 55d (61 mg, 0,10 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadieron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (208 mg, 400 μ mol) y 4-dimetilaminopiridina (366 mg, 3,00 mmol) a 23 °C en una atmósfera de argón. Después de 17 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el resto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (4 g de Combiflash HP Gold Column, gradiente de metanol al 0-20 %/diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (1,2 mg, 2 %) en forma de un sólido incoloro. R_f = 0,40 (metanol al 10 % en diclorometano) UV. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,03 (s, 1 H), 8,31 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,27 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,46 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1 H), 7,24 (dd, J = 7,9, 4,9 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 16,1 Hz, 1 H), 5,95 (c, J = 6,5 Hz, 1 H), 5,57 (c, J = 7,3 Hz, 1 H), 4,65 (d, J = 12,0 Hz, 1 H), 4,32 (a d, J = 12,1 Hz, 1 H), 3,83 (d, J = 11,8 Hz, 1 H), 3,73-3,65 (m, 1H), 3,00 (dd, J = 14,2, 5,0 Hz, 1H), 2,83 (dd, J = 13,9, 9,7 Hz, 1 H), 2,64 (a t, J = 11,2 Hz, 1 H), 1,95-1,73 (m, 2H), 1,69-1,59 (m, 1 H), 1,57 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,54 (d, J = 7,2 3H), 1,33 (s, 3H), 1,16 (s, 3H). HPLC Tr = 4,491 min
- 15
- 20

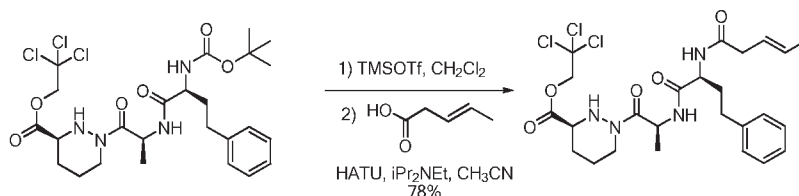
EJEMPLO 56: Compuesto 56



- 25
- 30 A una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-propionil)-hexahidropiridazina-3-carboxílico (791 mg, 1,82 mmol) en diclorometano (10,0 ml) se le añadió lentamente trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (483 μ l, 2,73 mmol) a 0 °C en una atmósfera de argón. Después de 45 min, la mezcla reacción se concentró a presión reducida. El resto resultante se diluyó con diclorometano (10,0 ml) y se añadieron secuencialmente hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (761 mg, 2,00 mmol) *N,N*-diisopropiletilamina (1,26 ml, 7,28 mmol) y ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-4-

fenilbutanoico (Fluka, 560 mg, 2,00 mmol) a 23 °C en una atmósfera de argón. Después de 18 h, la mezcla reacción se concentró a presión reducida. El resto se preabsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (40 g Isco Rf Gold Column, gradiente de acetato de etilo al 0-100 %/*iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (799 mg, 74 %) en forma de un aceite incoloro.

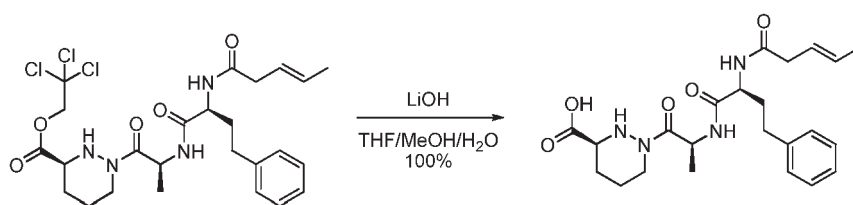
5



A una solución de 56a (799 mg, 1,34 mmol) en diclorometano (10,0 ml) se le añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (356 μ l, 2,01 mmol) a 0 °C en una atmósfera de argón. Después de 30 min, la mezcla reacción se concentró a presión reducida. El resto resultante se diluyó con acetonitrilo (6,0 ml) y se añadieron secuencialmente hexafluorofosfato metanamínio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (560 mg, 1,47 mmol) *N,N*-diisopropiletilamina (932 μ l, 5,36 mmol) y ácido (*E*)-pent-3-enoico (150 μ l, 1,47 mmol) a 23 °C en una atmósfera de argón. Después de 19 h, la mezcla reacción se concentró a presión reducida. El resto se preabsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (598 mg, 78 %) en forma de un aceite incoloro.

10

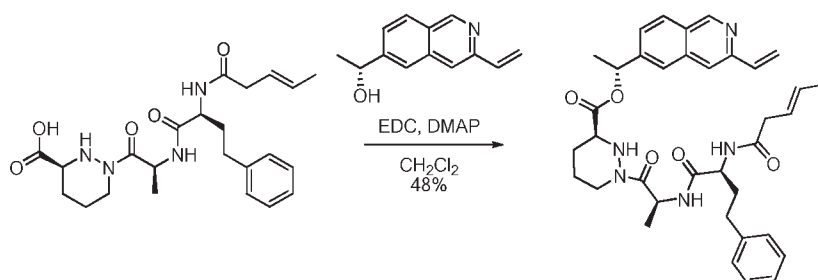
15



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

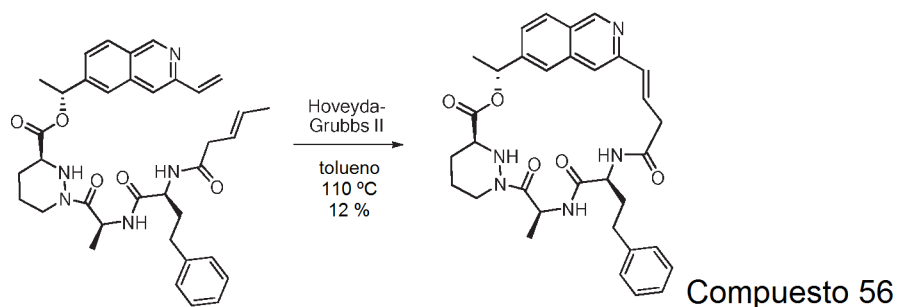
20

25



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

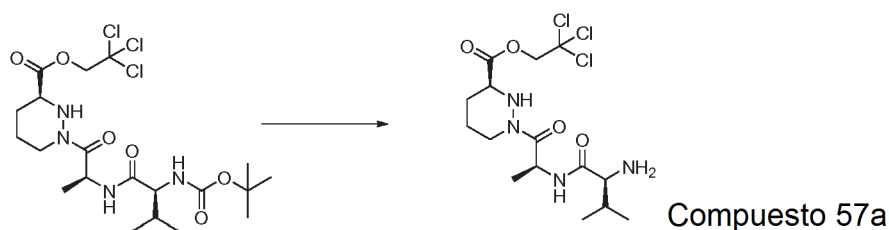
30



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

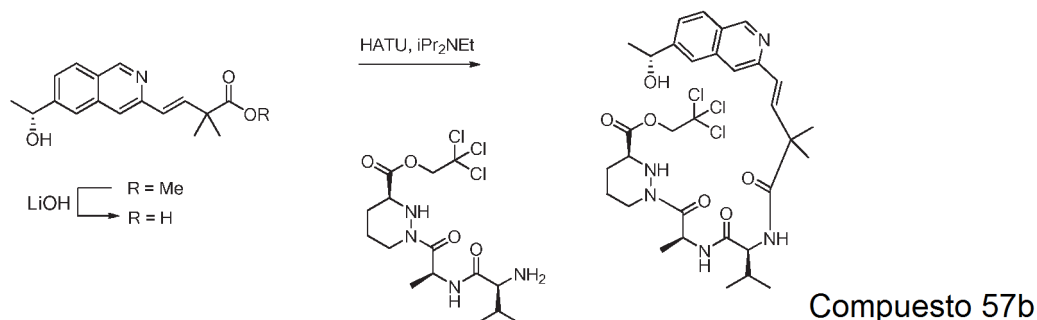
EJEMPLO 57: Compuesto 57

20

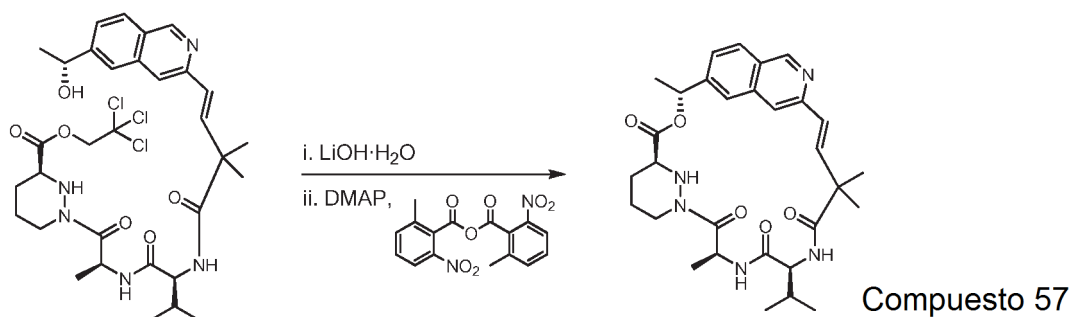


Una solución de 2,2,2-tricloroetil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metilbutirilamino)-propionil]-hexahidropiridazina-3-carboxílico (1,61 g, 3,03 mmol) en diclorometano (31 ml) se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo en atmósfera de argón. Se añadió gota a gota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

30

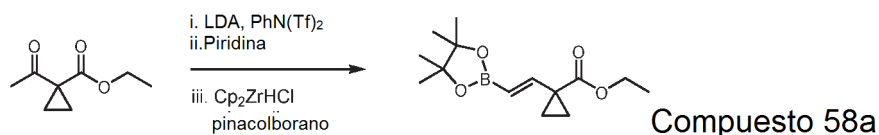


A una solución de éster metílico del ácido (E)-4-[6-((R)-1-hidroxi-etil)-isoquinolin-3-il]-2,2-dimetil-but-3-enoico (1,05 g, 3,51 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) se le añadieron metanol (4 ml), agua (4 ml), e hidrato de hidróxido de litio (297 mg, 7,08 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 6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

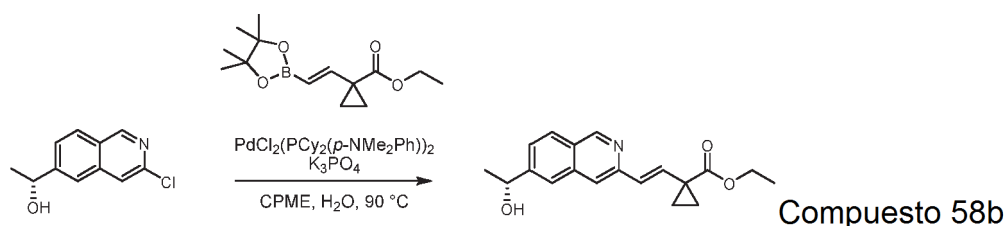


A una solución de 57b (1,50 g, 2,15 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadieron metanol (10 ml), agua (10 ml) e hidrato de hidróxido de litio (365 mg, 8,7 mmol). La mezcla se agitó durante 75 min a temperatura ambiente y después se inactivó con ácido clorhídrico acuoso 1 M (8,8 ml, 8,8 mmol). La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

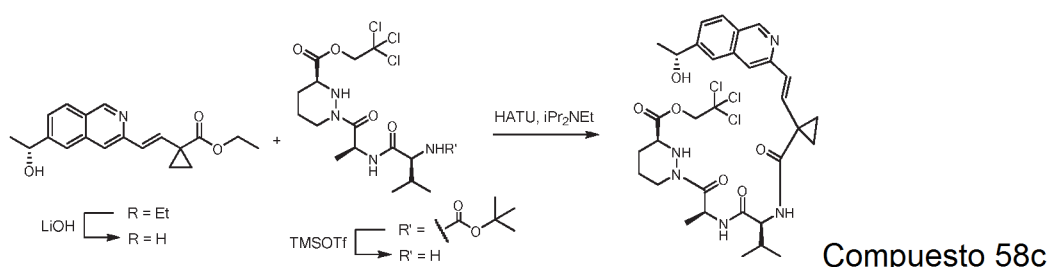
EJEMPLO 58: Compuesto 58



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

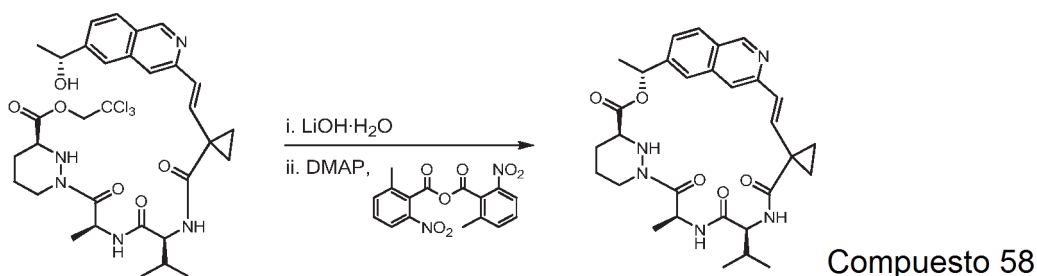


A un matraz de fondo redondo se le añadieron (*R*)-1-(3-cloroisoquinolin-6-il)etanol (204 mg, 0,982 mmol) 58a (314 mg, 1,18 mmol) PdCl₂(PCy₂(*p*-Mme.₂Ph))₂ cloruro de bis[(dicrolohexil)(4-dimetilaminofenil)fosfina]paladio (II) (40 mg, 0,049 mmol) y fosfato potásico tribásico (680 mg, 3,2 mmol). El recipiente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



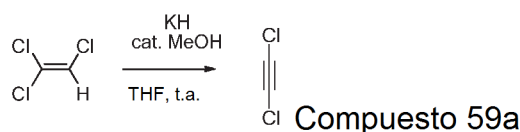
A una solución de 58b (266 mg, 0,854 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadieron metanol (1 ml), agua (1 ml), e hidrato de hidróxido de litio (70,8 mg, 1,69 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 3 h y después se inactivó con ácido clorhídrico acuoso 1 M (1,8 ml, 1,8 mmol). Los volátiles se retiraron al vacío y el sólido resultante se suspendió en tolueno. Los volátiles se retiraron al vacío y el sólido de color amarillo resultante, ácido 1-[(*E*)-2-[6-((*R*)-1-hidroxiethyl)-isoquinolin-3-il]-vinil]-ciclopropanocarboxílico se usó sin purificación adicional. Una solución de 2,2,2-tricloroetil éster del ácido (*S*)-1-[(*S*)-2-((*S*)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metilbutirilamino)-propionil]-hexahidropiridazina-3-carboxílico (486 mg, 0,914 mmol) en diclorometano (9,4 ml) se enfrió en un baño de agua

enfriada con hielo en atmósfera de argón. Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (370 mg, 1,7 mmol) y la solución resultante se agitó durante 4 h. La reacción se interrumpió con *N,N*-diisopropiletilamina (360 mg, 2,7 mmol) y metanol (2,5 ml). La mezcla se concentró al vacío y el resto resultante se disolvió de nuevo y se concentró a partir de tolueno (2 x 15 ml). La amina en bruto resultante se usó sin purificación adicional. A una solución de ácido 1-*[(E)-2-[6-((R)-1-hidroxi-etil]-isoquinolin-3-il)-vinil]-ciclopropanocarboxílico* en bruto (aprox. 0,854 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3,5 ml) en argón se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (560 mg, 4,3 mmol) y hexafluorofosfato metanamio de 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (427 mg, 1,12 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 min, momento en el cual se añadió 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-*[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico* a partir de la etapa previa como una solución en *N,N*-dimetilformamida (2,5 ml), lavándose con dos porciones adicionales de *N,N*-dimetilformamida (1,5 ml cada una). La reacción se agitó durante 45 min y se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (150 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (75 ml) y la segunda capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron. El resto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetona del 35 al 60 % en *iso*-hexanos, gradiente continuo) para proporcionar el compuesto del título (467 mg, 78 % durante 2 etapas) en forma de un aceite incoloro.



A una solución de 58c (467 mg, 0,67 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) se le añadieron metanol (3 ml), agua (3 ml), e hidrato de hidróxido de litio (113 mg, 2,69 mmol). La mezcla se agitó durante 1,75 h a temperatura ambiente y se inactivó con ácido clorhídrico 1 M (2,8 ml, 2,8 mmol). La solución resultante se concentró al vacío, y el producto en bruto se suspendió y se concentró a partir de acetonitrilo (5 x 20 ml) para proporcionar 530 mg de un sólido de color amarillo pálido que se usó sin purificación adicional. En una atmósfera de argón, 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (283 mg, 0,82 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (307 mg, 2,51 mmol) se disolvieron en 1,2-dicloroetano (100 ml). La solución resultante se calentó a 50 °C, y una porción del ácido seco en bruto (260 mg, aprox. 0,33 mmol) se añadió gota a gota mediante una jeringa como una solución en *N,N*-dimetilformamida (3,5 ml) y 1,2-dicloroetano (10 ml) durante 6 h. Después, se añadió un lavado adicional de *N,N*-dimetilformamida (1 ml) de la misma manera. Después de agitar 1,25 h adicional, la mezcla de reacción se concentró hasta -35 ml al vacío. La solución se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (100 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (75 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml). La segunda fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El resto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetona del 35 al 60 y después al 100 % en *iso*-hexanos) para proporcionar 101 mg de producto impuro que contenía el compuesto del título. Este material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (metanol del 0 al 5 % en acetato de etilo) seguido de HPLC de fase inversa (acetonitrilo del 5 al 100 %/agua +ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título como su sal de ácido trifluoroacético (37 mg, 17 % en 2 etapas). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 59,55 (s, 1 H), 8,37 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,85 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 6,69 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 6,11 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 5,75-5,67 (m, 1 H), 4,46-4,36 (m, 1 H), 4,36-4,28 (m, 1 H), 3,90-3,78 (m, 1 H), 2,80-2,68 (m, 1 H), 2,05-1,86 (m, 3H), 1,80-1,68 (m, 1,66-1,57 (m, 5H), 1,40-1,30 (m, 1 H), 1,30-1,21 (m, 1 H), 1,03-0,93 (m, 4H), 0,90 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). CLEM (*m/z*) 548,4 [M+H], Tr = 2,79 min.

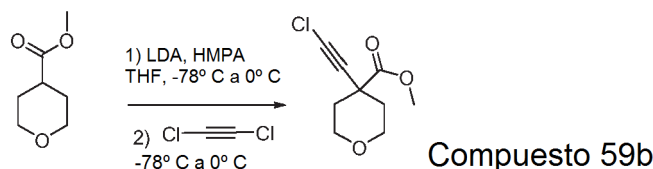
EJEMPLO 59: Compuesto 59



45

En un matraz secado en horno, purgado con argón se colocaron hidruro de potasio libre de aceite (a partir de 1740 mg de una dispersión al 30 % en aceite mineral, aprox. 13 mmol), tetrahidrofurano anhidro (10 ml) y hexano (1 ml). El matraz se volvió a purgar con argón y se añadió tricloroetileno (900 ml, 1,32 g, 10 mmol) seguido de metanol seco

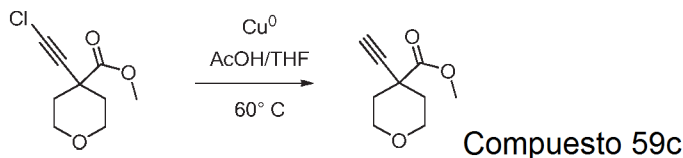
(10 ml, 7,9 mg, 0,25 mmol). Esta mezcla se agitó a TA durante dos h. Después de teste tiempo, se añadió hexano (10 ml) y la solución resultante se usó inmediatamente en la etapa posterior.



5

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

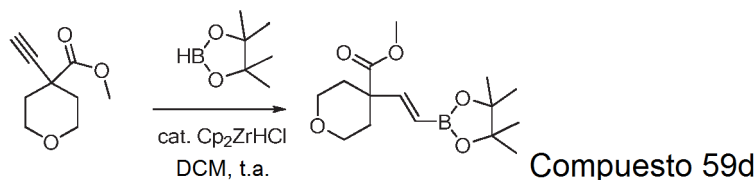
20



Se suspendieron 59b (1,01 g, 5 mmol) y polvo de cobre (1,6 g, 25 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml). Se añadió ácido acético (15 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se vertió en agua (se retiró polvo de cobre por filtración con el uso del papel de filtración) y se extrajo con éter dietílico (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada de cloruro de amonio (3 x 50 ml), con una solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 50 ml) y con agua (50 ml). Esta fase acuosa se extrajo con éter dietílico (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron a través de una capa de 2 cm de sílice (la capa de gel de sílice se lavó con 50 ml de acetato de etilo) y se concentraron a presión reducida. Después de secarse a alto vacío durante un día, el compuesto del título se aisló (0,84 g, rendimiento cuantitativo) en forma de un aceite incoloro. $F_r = 0,37$, acetato de etilo al 30 % en *iso*-hexanos, ácido fosfomolibdico en etanol.

25

30

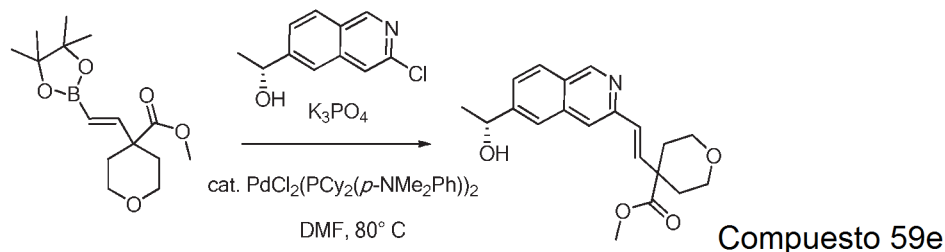


35

En un matraz secado en horno, purgado con argón se colocaron 59c (0,84 g, 5 mmol) y diclorometano (2 ml). Esta mezcla se enfrió a 0 °C. Después se añadió gota a gota pinacolborano (0,96 g, 7,5 mmol) mediante una jeringa. Después de que la mezcla se agitara durante 1 min, se transfirió mediante una jeringuilla a otro matraz purgado con argón, secado en horno, sumergido en un baño de hielo y protegido de la luz, que contenía dicloruro de zirconoceno (0,13 g, 0,5 mmol). Se usó una porción adicional de diclorometano (2 ml) para completar la transferencia cuantitativa. Después de esto la mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó en la oscuridad durante 72 h para conseguir la totalidad. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se inactivó cuidadosamente con agua (1 ml). Se añadió agua (50 ml) y se separaron las fases orgánicas y acuosas. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para proporcionar el resto en bruto que se disolvió en *iso*-hexanos (50 ml) y se extrajeron con metanol acuoso al 5-

45

10 % (3 x 50 ml) y con salmuera (50 ml). La fase hexano se secó sobre sulfato de magnesio. El compuesto del título se aisló en forma del compuesto cristalino de color blanco después de la evaporación (1,42 g, 93 %). $F_r = 0,38$, acetato de etilo al 30 % en *iso*-hexanos, vapor de yodo.

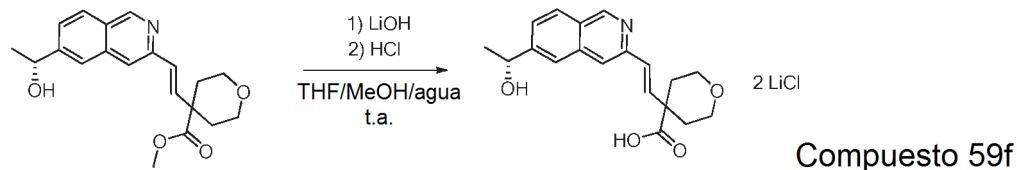


5

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

10

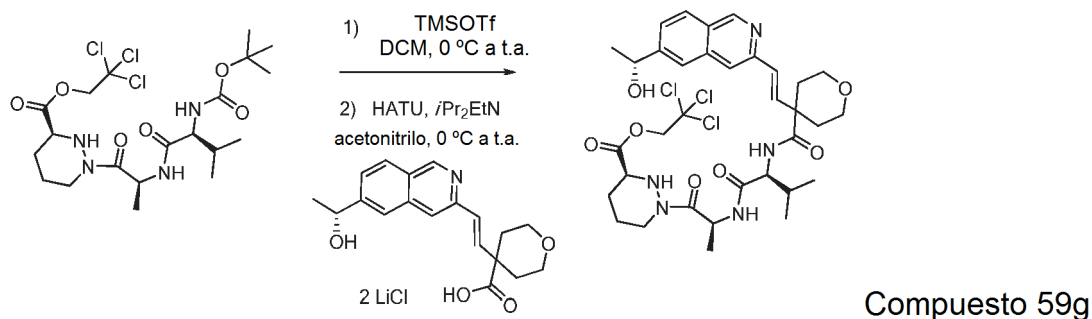
15



20

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

25



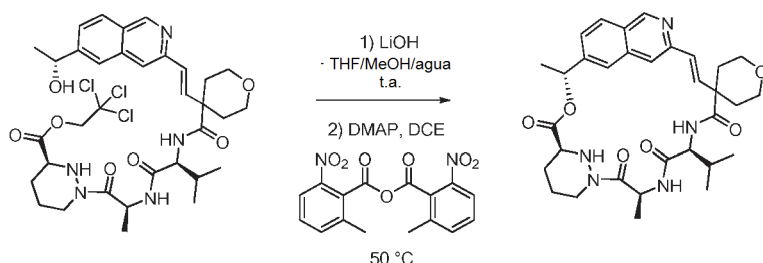
Una solución de 1e (0,53 g, 1 mmol) en diclorometano (10 ml) se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,69 g, 1,80 mmol) a 0 °C en argón y la solución resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el resto en bruto resultante se disolvió en acetonitrilo anhidro (12 ml) en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C, se añadieron 59f (371 mg, 0,9 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (517 mg, 4 mmol) seguido de hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (570 mg, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 48 h. El disolvente se evaporó, el resto se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y la solución se lavó

30

35

con una solución acuosa al 20 % de ácido cítrico (2 x 50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporaron. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-40 % y metanol (4/1) en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (560 mg, 84 %) en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación. $F_r = 0,13$, *iso*-hexanos/acetato de etilo/metanol (6/4/1).

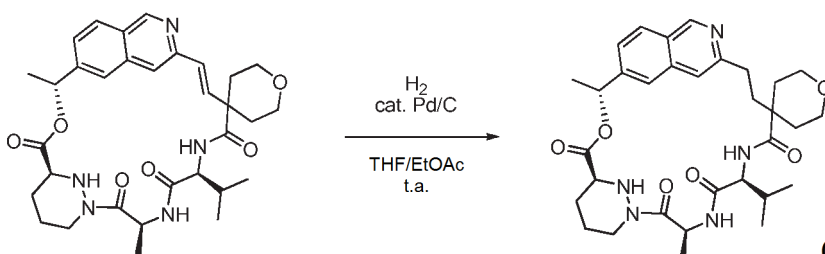
5



Compuesto 59

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

35

EJEMPLO 60: Compuesto 60

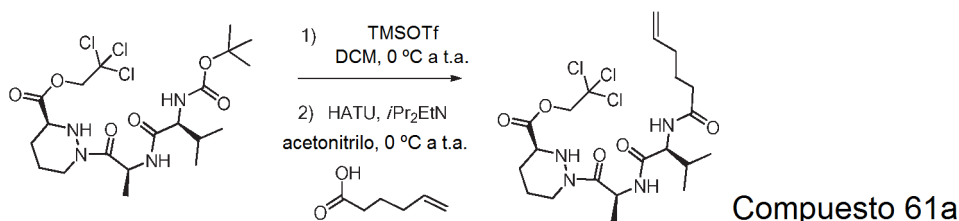
Compuesto 60

Una solución del Compuesto 59 (10 mg, 0,017 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (4 ml) y tetrahidrofurano (4 ml) que contenía paladio al 10 % sobre carbono (10 mg) se hidrogenó a TA y a presión atmosférica de hidrógeno durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el lecho de filtro se lavó con tetrahidrofurano (10 ml). El filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título (10 mg, rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido de color blanco. $F_r = 0,47$, metanol al 10 % en diclorometano. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 9,02 (s, 1 H), 7,94 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,44 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 6,02 (c, $J = 6,5$ Hz, 1 H), 5,78-5,71 (m,

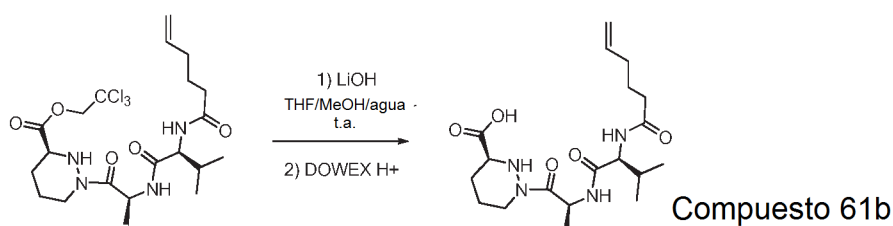
45

1 H), 5,24 (m, 1 H), 4,33-4,23 (m, 2H), 3,83-3,61 (m, 6H), 3,52 (m, 1 H), 2,71-2,66 (m, 1 H), 2,43-2,36 (m, 2H), 2,14-2,05 (m, 2H), 2,08-1,91 (m, 1 H), 1,90-1,82 (m, 2H), 1,76 (m, 1 H), 1,67-1,62 (m, 2H), 1,57 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,54 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,96 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,88 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). CLEM (m/z) 594,3 [M+H]⁺ Tr = 2,72 min.

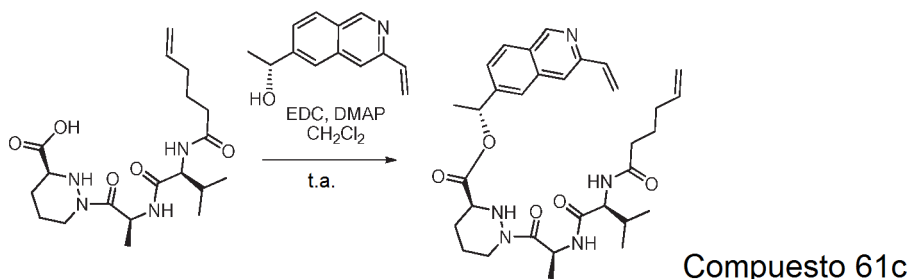
5 EJEMPLO 61: Compuesto 61



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



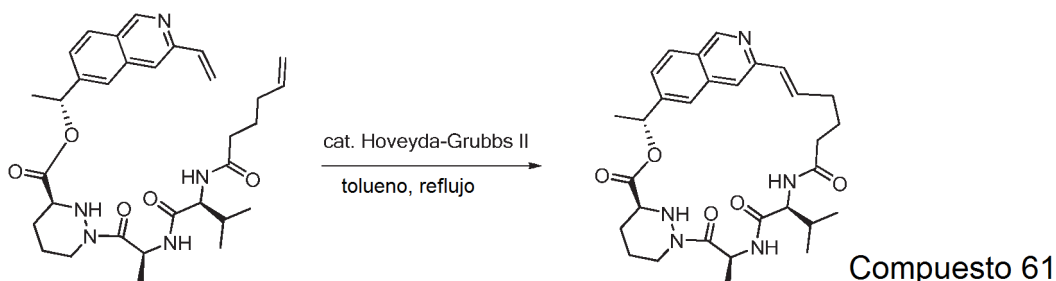
- A una solución de 61 a (830 mg, 1,57 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadieron agua (10 ml) e hidrato de hidróxido de litio (57 mg, 2,38 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se filtró a través de una capa de 5 cm DOWEX D50 x 8 resina en ciclo H⁺ (resina primero lavada con agua). La resina se lavó con agua adicional (50 ml). Los filtrados se recogieron, se concentraron a presión reducida y se coevaporaron dos veces con tolueno (10 ml). Después de secarse a alto vacío durante un día, el compuesto del título se aisló (590 mg, 95 %) en forma de un sólido de color blanco. $F_r = 0,4$, metanol al 30 % en diclorometano.
- 25
- 30



- En un matraz secado en horno, purgado con argón se añadieron 61b (238 mg, 0,60 mmol) y (R)-1-(3-vinylisoquinolin-6-yl)etanol (120 mg, 0,6 mmol). El matraz se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se volvió a purgar dos veces con argón. Se añadió diclorometano anhidro (10 ml) y la mezcla de reacción se volvió a purgar dos veces con argón. Se añadió clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (148 mg, 0,77 mmol) seguido de 4-dimetilaminopiridina (67 mg, 0,55 mmol). La mezcla de reacción se volvió a purgar rápidamente dos veces con argón y se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml) y la solución se lavó
- 35

con una solución acuosa al 20 % de ácido cítrico (2 x150 ml), agua (150 ml) y salmuera (150 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporaron. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-40 % y metanol (4/1) en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (307 mg, 89 %) en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación. $R_f = 0,29$, *iso*-hexanos/acetato de etilo/metanol (6/4/1).

5



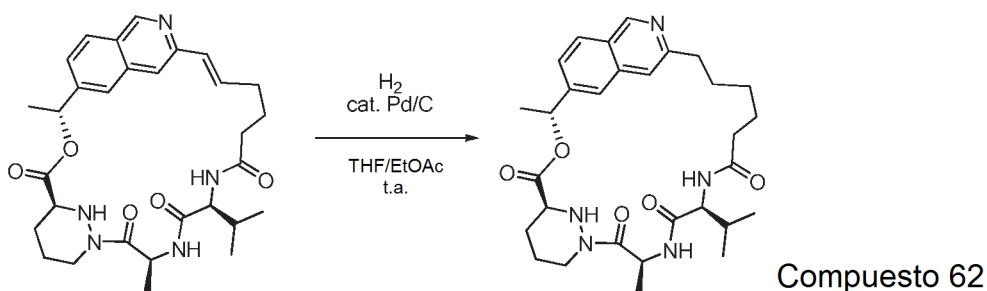
Una solución de 61 c (209 mg, 0,362 mmol) en tolueno (150 ml) se agitó a TA en atmósfera de argón. Se añadió un catalizador de 2ª generación de Hoveyda-Grubbs (23 mg, 0,036 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo en argón durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se añadió acetato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

10

15

20

EJEMPLO 62: Compuesto 62



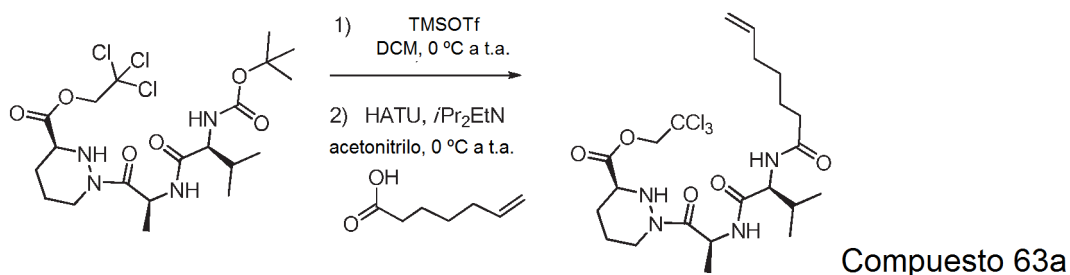
25

Una solución del Compuesto 61 (10 mg, 0,018 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (4 ml) y tetrahidrofurano (4 ml) que contenía paladio al 10 % sobre carbono (10 mg) se hidrogenó a TA y a presión atmosférica de hidrógeno durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el lecho de filtro se lavó con tetrahidrofurano (10 ml). El filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título (9 mg, 89 %) en forma de un sólido de color blanco. $R_f = 0,16$, *iso*-hexanos/acetato de etilo/metanol (6/4/1). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 9,02 (s, 1 H), 7,93 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,44 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 6,02-5,93 (m, 1 H), 5,39 (m, 1 H), 4,03 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,27 (s, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,62 (m, 4H), 1,54 (d, $J = 5,1$ Hz, 3H), 1,39 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,19 (m, 4H), 0,78 (d, $J = 5,0$ Hz, 3H), 0,73 (d, $J = 5,8$ Hz, 3H). CLEM (m/z) 552,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ Tr = 2,10 min.

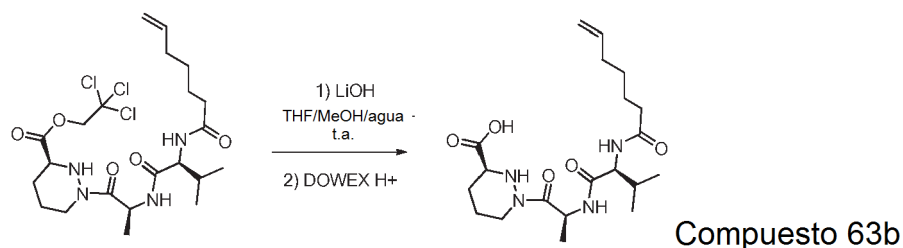
30

35

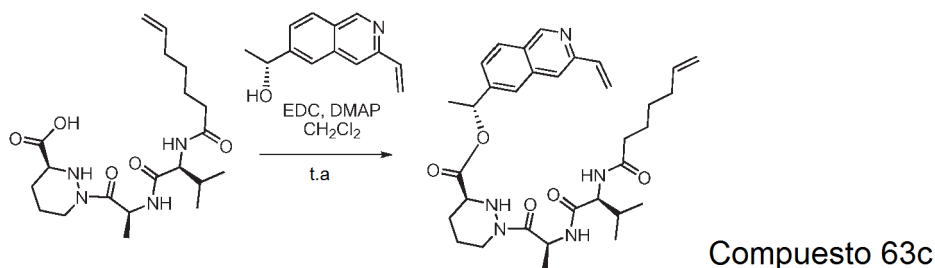
EJEMPLO 63: Compuesto 63



- 5 Una solución de 1 e (1064 mg, 2 mmol) en diclorometano (30 ml) se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (666 mg, 3 mmol) a 0 °C en argón y la solución resultante se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el resto en bruto resultante se disolvió en acetonitrilo anhidro (25 ml) en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C, se añadieron ácido hept-6-enoico (281 mg, 2,2 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1034 mg, 8 mmol) seguido de hexafluorofosfato metanamínio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (1065 mg, 2,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 48 h. El disolvente se evaporó, el resto se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y la solución se lavó dos veces con una solución acuosa al 20 % de ácido cítrico (2 x 150 ml), agua (150 ml) y salmuera (150 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporaron. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-40 % + metanol (4/1) en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (817 mg, 75 %) en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación. $F_r = 0,37$, *iso*-hexanos/acetato de etilo/metanol (6/4/1).
- 10
- 15

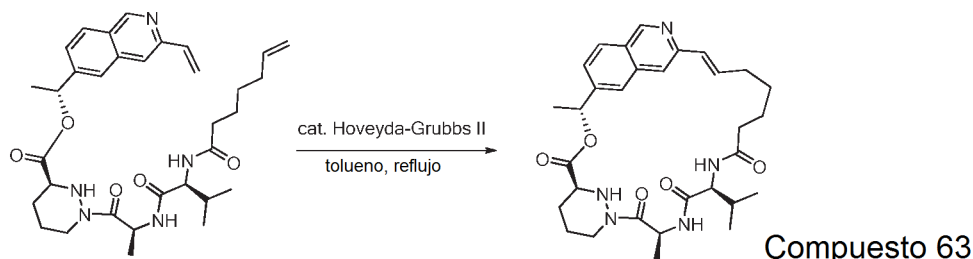


- 20 A una solución de 63a (790 mg, 1,46 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se le añadió agua (10 ml) e hidrato de hidróxido de litio (52 mg, 2,19 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se filtró a través de una capa de 5 cm DOWEX D50 x 8 resin en ciclo H⁺ (resina primero lavada con agua). La resina se lavó con agua adicional (50 ml). Los filtrados se recogieron, se concentraron a presión reducida y se coevaporaron dos veces con tolueno (10 ml). Después de secarse a alto vacío durante un día, el compuesto del título se aisló (583 mg, 97 %) en forma de un sólido de color blanco. $F_r = 0,4$, metanol al 30 % en diclorometano.
- 25



- 30 En un matraz secado en horno, purgado con argón se añadieron 63b (276 mg, 0,67 mmol) y (R)-1-(3-vinil-isoquinolin-6-il)-etanol (134 mg, 0,67 mmol). El matraz se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se volvió a purgar dos veces con argón. Se añadió diclorometano anhidro (10 ml) y la mezcla de reacción se volvió a purgar dos veces con argón. Se añadió clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (168 mg, 0,87 mmol) seguido de 4-dimetilaminopiridina (75 mg, 0,62 mmol). La mezcla de reacción se volvió a purgar rápidamente dos veces con argón y se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml) y la solución se lavó con una solución acuosa al 20 % de ácido cítrico (2 x 150 ml), agua (150 ml) y salmuera (150 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporaron. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de
- 35

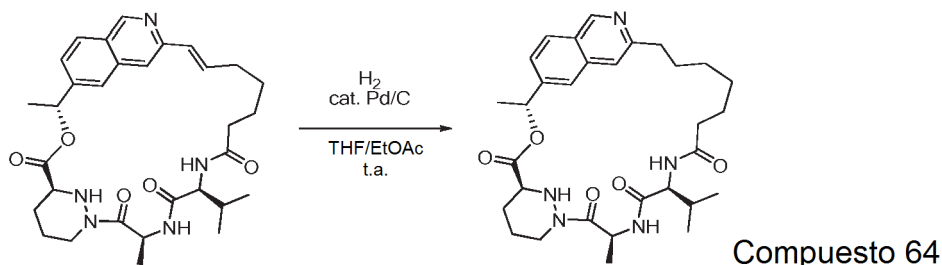
acetato de etilo al 0-40 % y metanol (4/1) en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (316 mg, 79 %) en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación. $F_r = 0,30$, *iso*-hexanos/acetato de etilo/metanol (6/4/1).



5

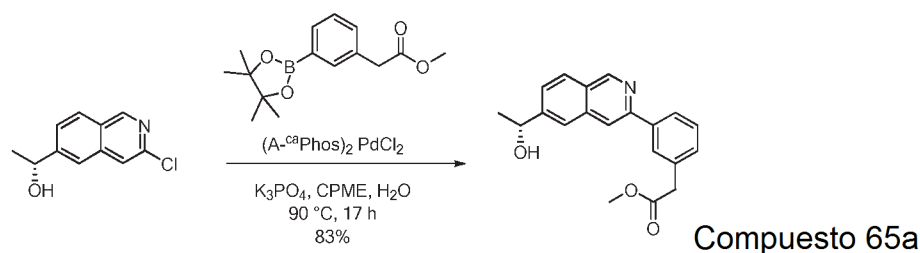
Una solución de 63c (255 mg, 0,431 mmol) en tolueno (200 ml) se agitó a TA en atmósfera de argón. Se añadió un catalizador de 2ª generación de Hoveyda-Grubbs (27 mg, 0,043 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo en argón durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se añadió acetato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

20 EJEMPLO 64: Compuesto 64

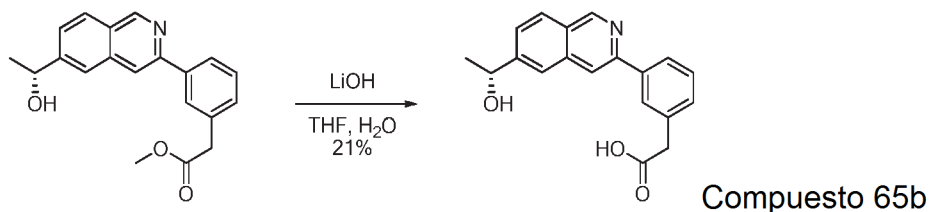


Una solución del Compuesto 63 (15 mg, 0,027 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (4 ml) y tetrahidrofurano (4 ml) que contenía paladio al 10 % sobre carbono (10 mg) se hidrogenó a TA y a presión atmosférica de hidrógeno durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el lecho de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

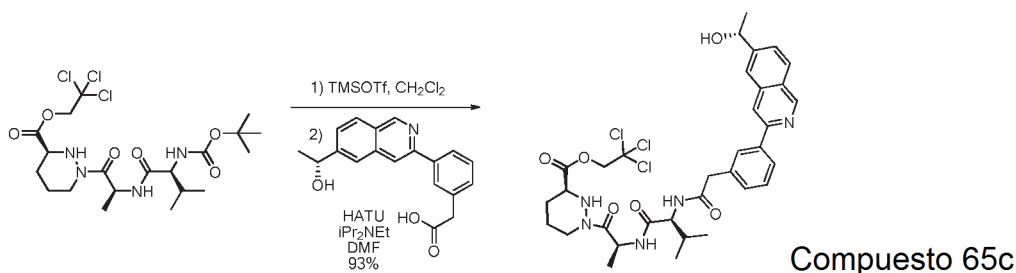
35 EJEMPLO 65: Compuesto 65



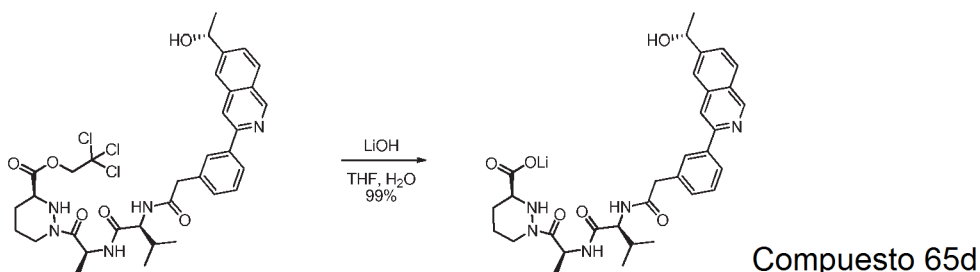
A una solución de (R)-1-(3-cloro-isoquinolin-6-il)-etanol (250 mg, 1,21 mmol) y fosfato potásico tribásico (770 mg, 3,63 mmol) en ciclopentil metil éter (4,5 ml) y agua (1,5 ml) precalentó a 90 °C en una atmósfera de argón se añadieron ácido 3-(2-metoxi-2-oxoetil)fenilborónico, pinacol éster (Combi-Blocks,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



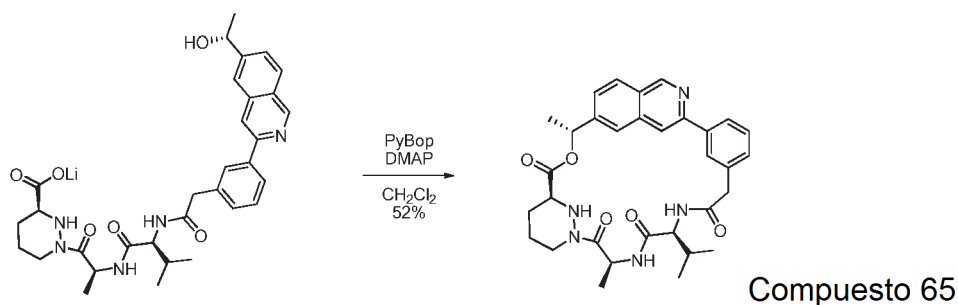
A una solución de 65a (320 mg, 1,00 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y agua (2 ml) se le añadió hidróxido de litio (26 mg, 1,1 mmol) a 23 °C en una atmósfera de argón. Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el resto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (24 g de Combiflash HP Gold Column, gradiente de metanol al 0-20 %/diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (64,2 mg, 21 %) en forma de un aceite incoloro. R_f = 0,5 (metanol al 20 % en diclorometano) I₂/mancha de sílice.



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

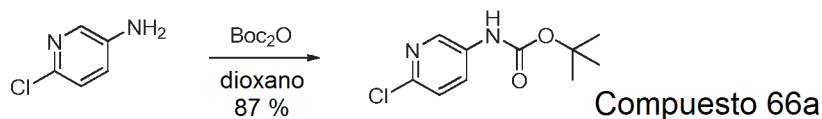


A una solución de 65c (140 mg, 0,195 mmol) en tetrahidrofurano (0,9 ml) y agua (0,3 ml) se añadió hidrato de hidróxido de litio (4,6 mg, 0,195 mmol) a 23 °C en una atmósfera de argón. Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (131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



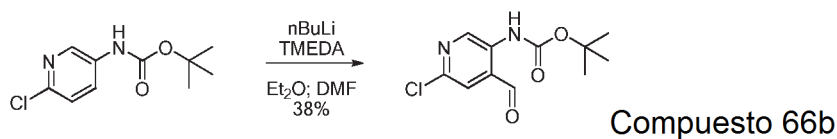
5 A una solución de hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (35,3 mg, 68 μmol) y 4-dimetilaminopiridina (62,3 mg, 510 μmol) en diclorometano (5,7 ml) se le añadió 65d (10 mg, 17 μmol) a 23 °C en una atmósfera de argón. Después de 16 h, la mezcla de reacción se concentró a presión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

15 **EJEMPLO 66: Compuesto 66**



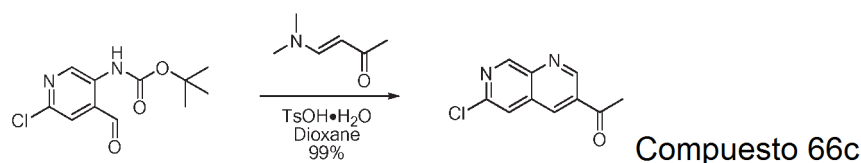
20 A una solución de 6-cloropiridin-3-amina (5,00 g, 38,8 mmol) en dioxano (194 ml) se le añadió di-*tert*-butilo dicarbonato (10,2 g, 46,7 mmol) a 23 °C en una atmósfera de argón y la mezcla resultante se calentó a 100 °C. Después de 17 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a 23 °C, y se diluyó con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

25



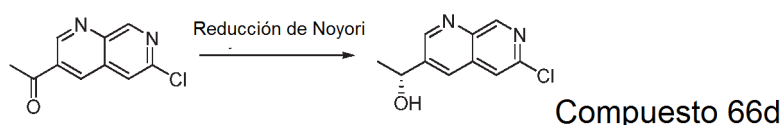
30 A una solución de 66a (2,00 g, 8,80 mmol) y tetrametiletilendiamina (2,70 ml, 18,0 mmol) en éter dietílico (44 ml) se añadió *n*-butillitio (2,5 M en hexanos, 7,2 ml, 18,0 mmol) a -78 °C en una atmósfera de argón. Después de 10 min, la mezcla resultante se dejó calentar a -15 °C durante un período de 50 min. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió *N,N*-dimetilformamida (1,9 g, 26 mmol) mediante una jeringa. Después de 30 min, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y se dejó calentar a 23 °C. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 3 20 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El resto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (120 g de Combiflash HP Gold Column, gradiente de acetato de etilo al 0-100 %/*iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (849 mg, 38 %) en forma de un aceite incoloro.

35



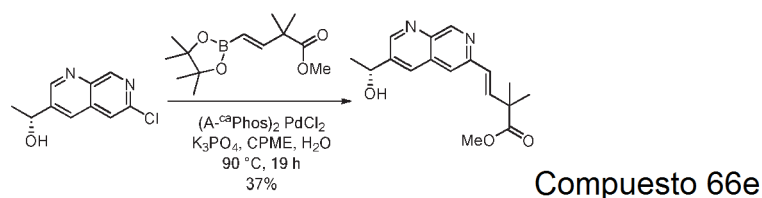
5 A una solución de 66b (258 mg, 1,00 mmol) y (E)-4-(dimetilamino)but-3-en-2-ona (452 mg, 4,00 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió monhidrato de ácido p-toluenosulfónico (761 mg, 4 mmol) a 23 °C en una atmósfera de argón y la mezcla resultante se calentó a 80 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción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

10



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

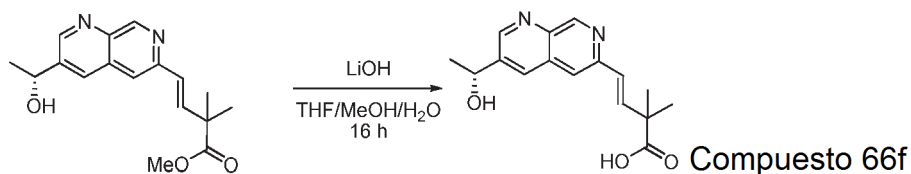
20



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

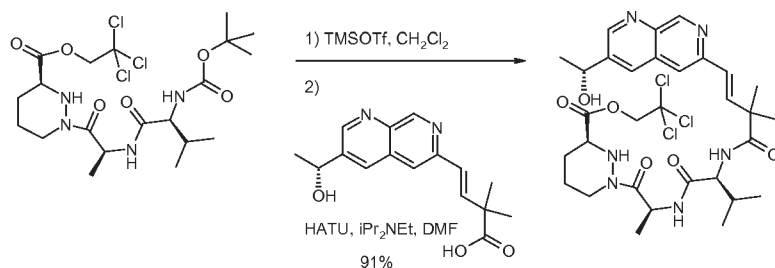
30

35



40 A una solución de 66e (95 mg, 0,32 mmol) en tetrahidrofurano (1,8 ml), metanol (0,6 ml) y agua (0,6 ml) se le añadió hidrato de hidróxido de litio (15 mg, 0,63 mmol) a 23 °C. Después de 16 horas, la mezcla resultante se concentró a presión reducida y los disolventes residuales se retiraron azeotrópicamente mediante la adición de tolueno (5 ml)

seguido de concentración a presión reducida (2 x) para proporcionar el compuesto del título. Este se usó en el posterior acoplamiento de amida sin purificación adicional.



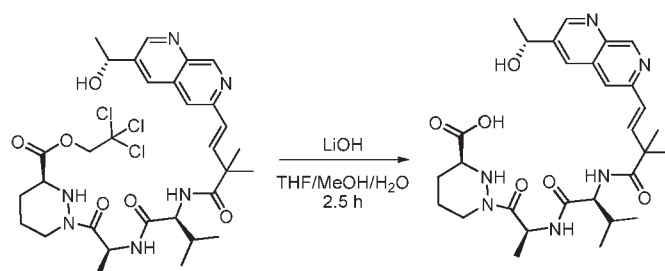
Compuesto 66g

5

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

10

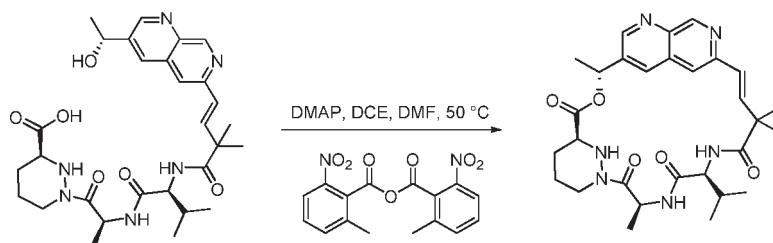
15



Compuesto 66h

20

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



Compuesto 66

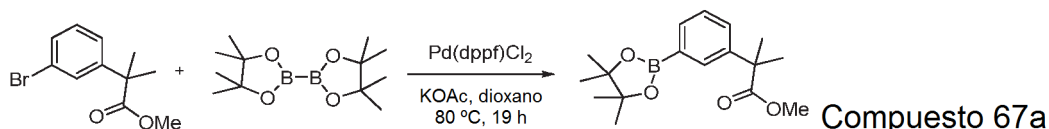
25

30

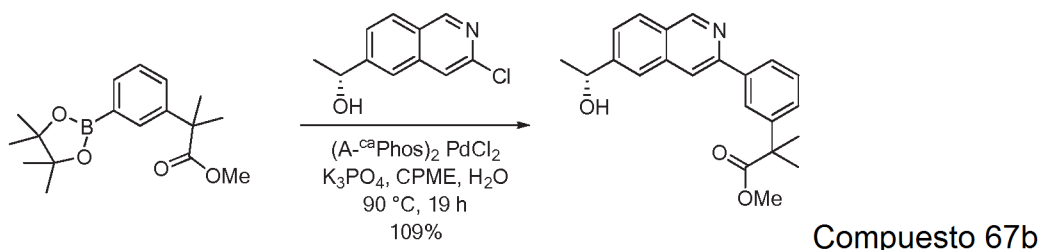
A 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (43 mg, 0,12 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (48 μ l, 0,39 mmol) se les añadió 1,2-dicloroetano (20 ml) en atmósfera de nitrógeno y se calentó a 50 °C. A esta temperatura, se añadió gota a gota 66h (28 mg, 0,049 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) a través de una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

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

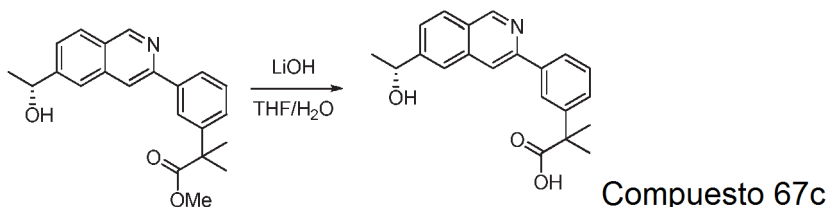
10 EJEMPLO 67: Compuesto 67



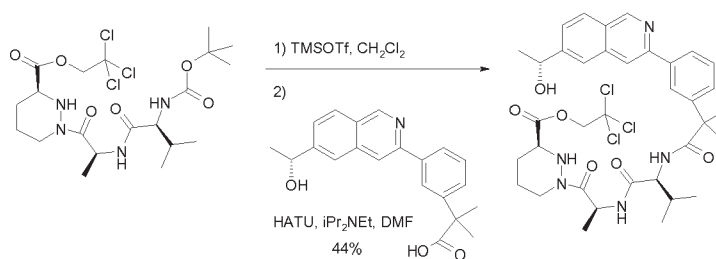
Se colocaron 2-(3-bromofenil)-2-metilpropanoato de metilo (Pharmabridge, Doylestown, PA, Estados Unidos) (190 mg, 0,74 mmol) 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (206 mg, 0,81 mmol) [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaldio (II), complejo con diclorometano (27 mg, 0,04 mmol)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



A una suspensión de fosfato potásico tribásico (445 mg, 2,10 mmol) en ciclopentil metil éter (2,5 ml) y agua (1,5 ml) se le añadió (R)-1-(3-cloro-isoquinolin-6-il)-etanol (180 mg, 0,89 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C. A esta temperatura, se añadió (A-caPhos)₂PdCl₂ (28 mg, 35 μmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 min. Una solución de 67a (225 mg, 0,74 mmol) en ciclopentil metil éter (2,5 ml) se añadió gota a gota y se agitó durante 19 h a 90 °C. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y agua (15 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (23 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentraron y el resto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (267 mg, cuantitativo) en forma de un sólido de color pardo pálido.

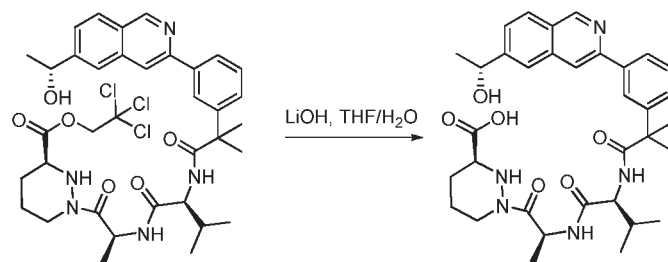


A una solución de 67b (244 mg, 0,7 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), y agua (2,5 ml) se le añadió hidrato de hidróxido de litio (18,5 mg, 0,77 mmol) a 23 °C. Después de 48 horas, se añadió hidrato de hidróxido de litio (17 mg, 0,70 mmol) a la mezcla de reacción. Después de 24 h, la mezcla de reacción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



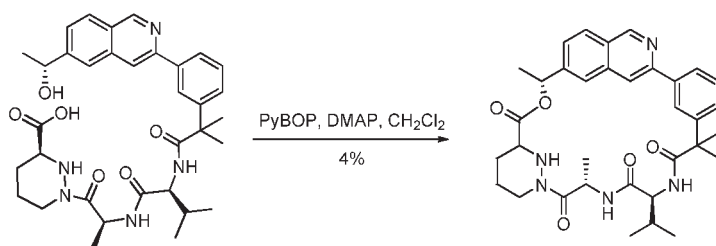
Compuesto 67d

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



Compuesto 67e

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

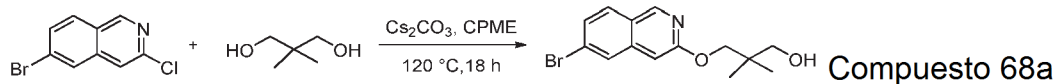


Compuesto 67

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

0,84 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). HPLC Tr = 5,319 min. CLEM (m/z) 600,5 [M+H], Tr = 2,71 min.

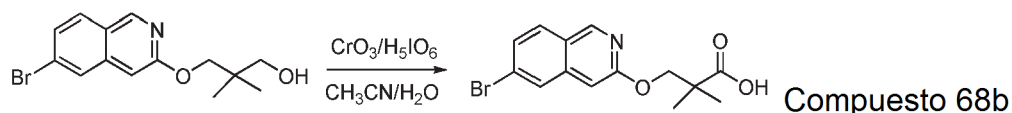
EJEMPLOS 68 Y 69: Compuestos 68 y 69



5

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

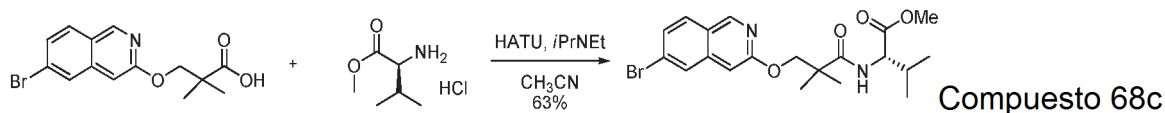
10



15

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

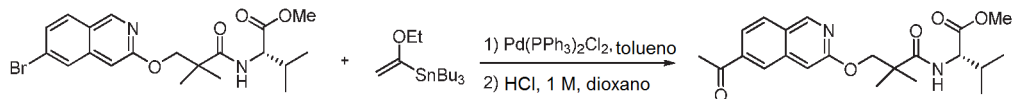
20



25

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

30

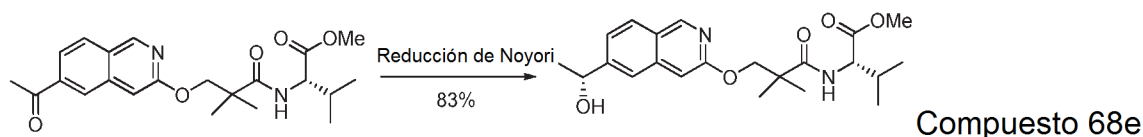


35

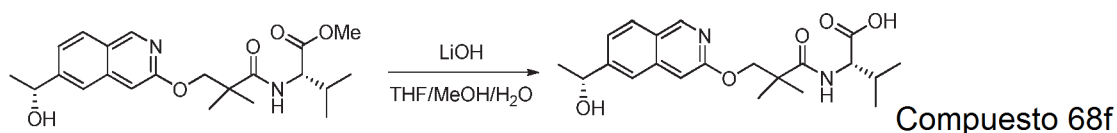
A una suspensión de 68c (412 mg, 0,95 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) en tolueno (5 ml) se le añadió tributil(1-etoxivinil)estaño (962 μ l, 2,85 mmol) en argón 23 °C. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C. Después de 18 h, se añadió agua (1 ml) a 50 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con acetato de etilo (15 ml) y se añadió una solución 1 M de fluoruro potásico (5 ml). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a 23 °C. Después de 2 h, la mezcla se filtró a través de un lecho corto de Celite y se lavó con acetato de etilo (10 ml). El filtrado se lavó con agua (15 ml), salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Este resto se disolvió en 1,4-dioxano (8 ml) y se añadió ácido clorhídrico acuoso 1 M (1 ml) a 23 °C. Después de 5 min, la mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato sódico (2 ml) y se concentró a sequedad. El resto se recogió en acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 3 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (236 mg, 62 %) en forma de una goma de color pardo.

40

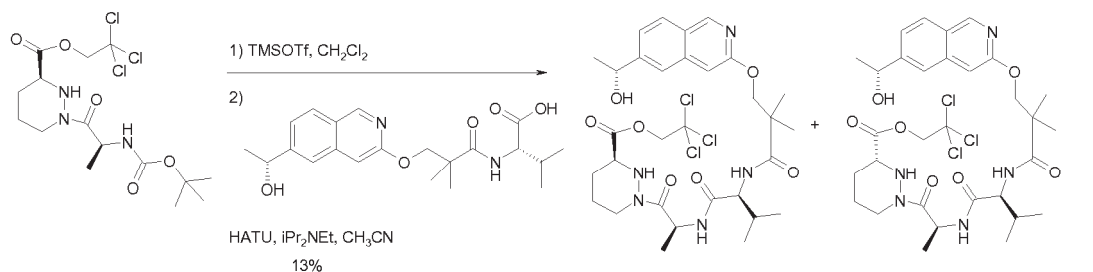
45



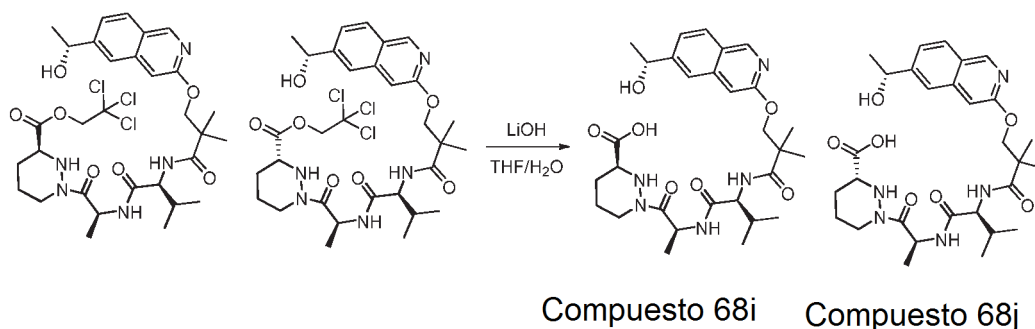
se suspendieron dimero dicloro (*p*-cimeno)rutenio (II) (2 mg, 3 μ mol) y (1*R*,2*R*)-(-)-*N*-*p*-tosil-1,2-difeniletildiamina (2,6 mg, 7 μ mol) en agua desgasificada (2,5 ml) y la mezcla se desgasificó con argón durante 15 min. La mezcla se agitó a 70 °C en nitrógeno durante 90 min. La solución de color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



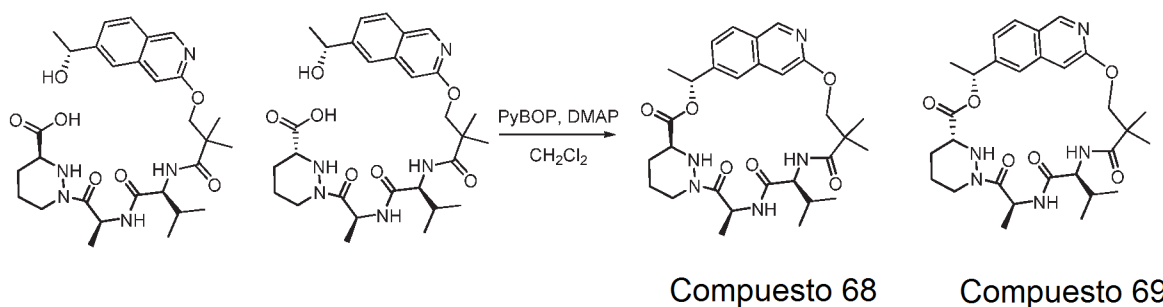
A una solución de 68e (196 mg, 0,487 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml), metanol (1 ml) y agua (1 ml) se le añadió hidrato de hidróxido de litio (23 mg, 0,97 mmol) a 23 °C. Después de 16 horas, la mezcla reacción se concentró a presión reducida. El resto se recogió en acetato de etilo (10 ml) y agua (10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



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

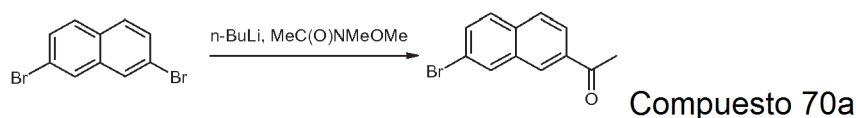


- 5 A una solución de una mezcla de 68g y 68h (43 mg, 61 μ mol) en tetrahidrofurano (4 ml) y agua (2 ml) se le añadió hidrato de hidróxido de litio (3,2 mg, 0,13 mmol) a 23 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y los disolventes residuales se retiraron azeotrópicamente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



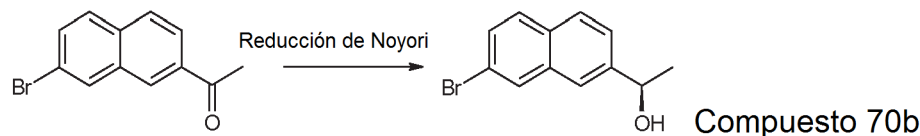
- 10 A una suspensión de 68i y 68j (34,8 mg, 61 μ mol) en diclorometano (20 ml) se le añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (127 mg, 0,24 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (224 mg, 1,83 mmol) a 23 °C. Después de 24 h, el disolvente se retiró a presión reducida y el resto se purificó por HPLC preparativa (Gemini 5u C18 110Å column, acetonitrilo al 5-100%/agua, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1%) para ambos compuestos (12 mg, 35%) en forma de una relación de mezcla de diastereómeros. Los diastereómeros se separaron usando HPLC preparativa quiral para proporcionar el Compuesto 68 (2,17 mg, 6%) que eluyó primero (Tr = 3,73 min) y el Compuesto 69 (1,85 mg, 5%) que eluyó en segundo lugar (Tr = 5,713 min). Compuesto 68: RMN 1 H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,89 (s, 1 H), 7,94 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,86 (s, 7,37 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1 H), 7,28 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 6,09 (c, J = 6,5 Hz, 1 H), 5,54 (c, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,36-4,26 (m, 3H), 4,21 (d, J = 9,7 Hz, 1 H), 3,69 (dd, J = 11,2, 2,6 Hz, 1 H), 2,77 (td, J = 12,9, 3,0 Hz, 1 H), 2,00-1,84 (m, 2H), 1,83-1,77 (m, 1 H), 1,76-1,62 (m, 2H), 1,67 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,47 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,7 Hz, 3H). HPLC Tr = 5,866 min. CLEM (m/z) 554,2 [M+H], Tr = 2,44 min. Compuesto 69: RMN 1 H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,78 (s, 1 H), 7,83 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,24 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 5,93 (c, J = 6,7 Hz, 1 H), 5,35 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 9,8 Hz, 1 H), 4,18 (d, J = 13,3 Hz, 1 H), 4,02 - 3,97 (m, 2H), (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 3,65 (dd, J = 10,8, 2,8 Hz, 1 H), 2,71 (td, J = 12,7, 2,8 Hz, 1 H), 1,98 - 1,89 (m, 1 H), 1,87-1,77 (m, 2H), 1,73 - 1,64 (m, 1 H), 1,57 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,49 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 0,89 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,85 (d, J = 6,5 Hz, 3H) HPLC Tr = 5,951 min. CLEM (m/z) 555,2 [M+H], Tr = 2,49 min.

30 EJEMPLO 70: Compuesto 70



- 35 A 2,7-dibromonaftaleno (1 g, 3,50 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (18 ml), a -78 °C y en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió gota a gota una solución de n-butililitio (2,5 M en hexanos, 1,5 ml, 3,67 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 20 min después de que se añadiese N-metoxi-N-metilacetamida (409 μ l, 3,85 mmol). Después de 15 min, la reacción se calentó a TA y se agitó durante 30 min. La reacción se interrumpió con ácido clorhídrico 2 M y se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron a través de una frita

hidrofoba y se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (*iso*-hexanos/acetato de etilo, 7/1) para proporcionar el compuesto del título (650 mg, 75 %) en forma de un sólido incoloro.

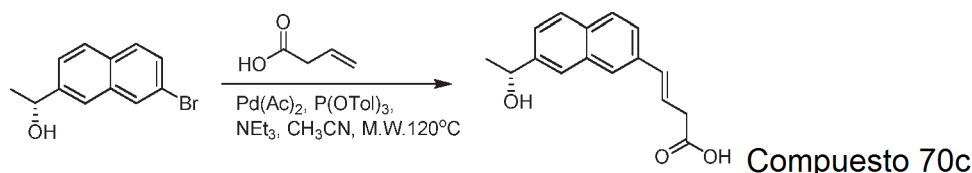


5

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

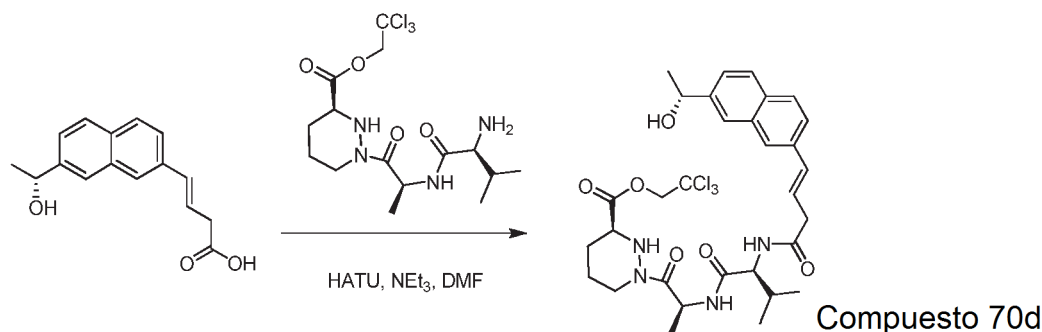
10

15



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

20

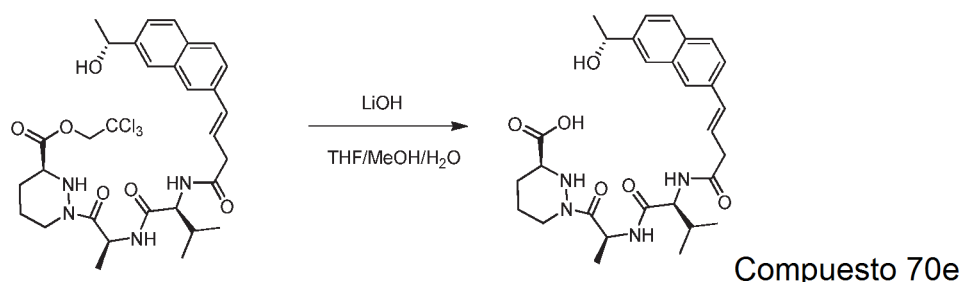


25

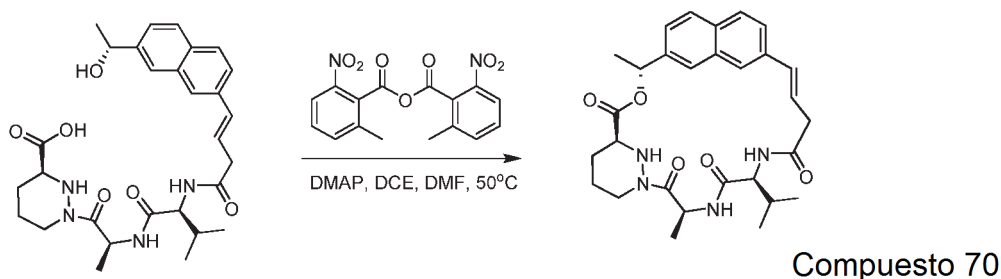
70c (40 mg, 0,08 mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (2 ml), a la solución se le añadió hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (36 mg, 0,1 mmol), la mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 min. Después, se añadió 2,2,2-tricloro-etil éster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

30

35

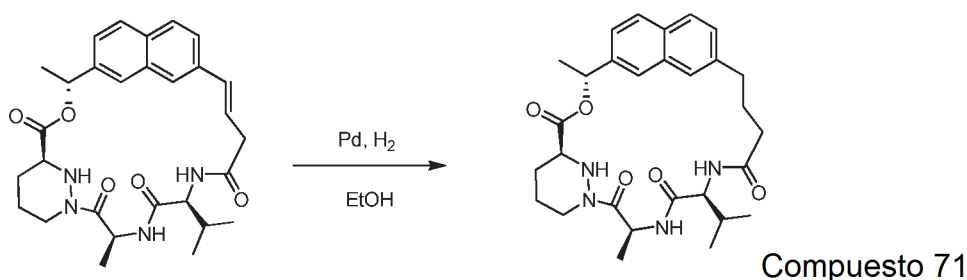


70d (55 mg, 0,08 mmol) se disolvió en la mezcla de tetrahidrofurano (2 ml), metanol (1 ml) y agua (1 ml). A la solución se le añadió hidrato de hidróxido de litio (4 mg, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Se añadieron diclorometano (10 ml) y agua (10 ml) a la mezcla de reacción.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



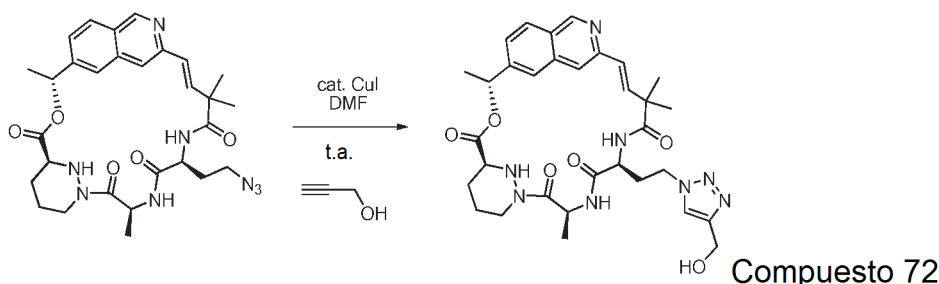
Se disolvieron 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (19 mg, 0,056 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (23 mg, 0,185 mmol) en 1,2-dicloroetano (18 ml) y la solución se calentó a 50 °C. A la solución anterior se le añadió 70e (20 mg, 0,037 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) mediante una bomba de jeringa en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

EJEMPLO 71: Compuesto 71



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

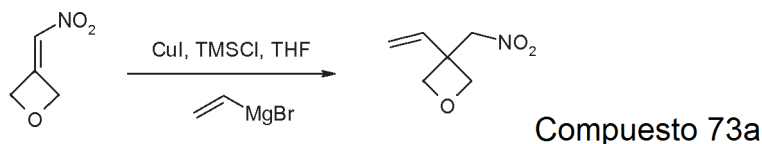
EJEMPLO 72: Compuesto 72



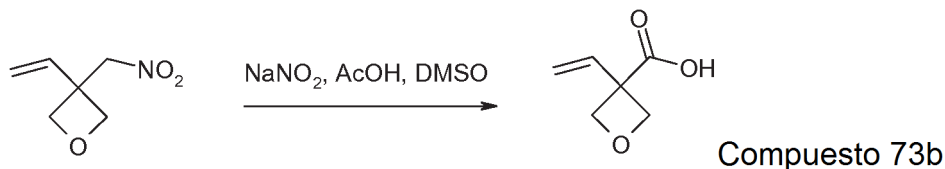
- 5 En un matraz purgado con argón secado en horno, se añadieron el Compuesto 49 (10 mg, 0,017 mmol), yoduro de cobre (I) (1 mg, 0,005 mmol) y prop-2-in-1-ol (4 mg, 0,07 mmol). El matraz se cerró herméticamente y se volvió a purgar con argón tres veces. Se añadió *N,N*-dimetilformamida anhidro (5 ml)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

EJEMPLO 73: Compuesto 73

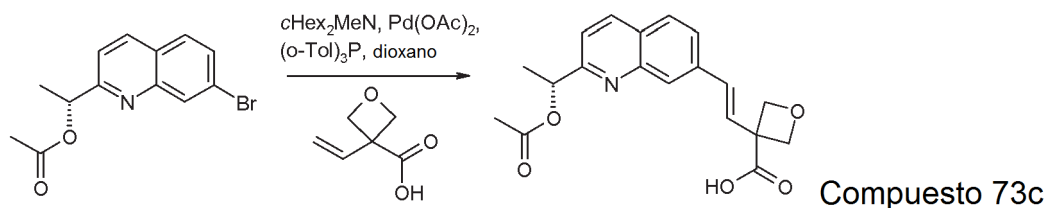
20



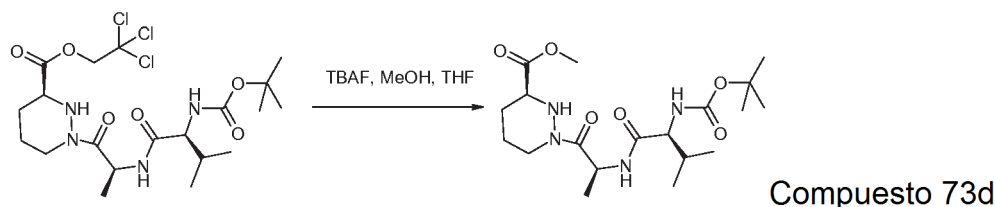
- 25 A 3-nitrometileno-oxetano (Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45 (46), 7736, 2,5 g, 21,7 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml) a TA y en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron yoduro de cobre (I) (413 mg, 2,17 mmol) y clorotrimetilsilano (3,0 ml, 23,9 mmol). La solución de color amarillo resultante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



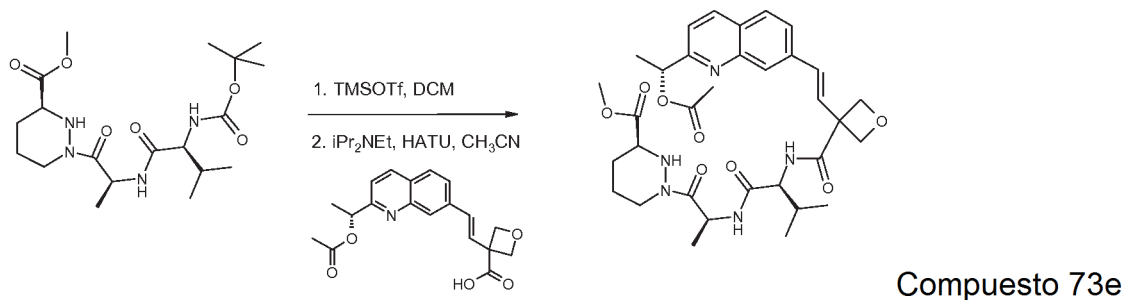
- 35 A 73a (600 mg, 4,2 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (13 ml) se le añadieron ácido acético (2,4 ml, 42 mmol) y nitrito sódico (869 mg, 12,6 mmol) y la mezcla se calentó a 35 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a TA y se diluyó con agua. El pH se ajustó a pH 3-4 con ácido clorhídrico acuoso al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



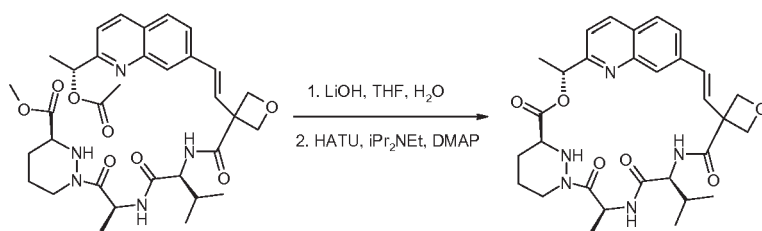
A 73b (150 mg, 1,18 mmol) en dioxano anhidro (1 ml), se le añadió (R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil éster del ácido acético (347 mg, 1,18 mmol) seguido de dicitohexilmetilamina (0,76 ml, 3,54 mmol) acetato de paladio (II) (53 mg, 0,24 mmol) y Tri(o-tolil) fosfina (72 mg, 0,24 mmol). La mezcla se calentó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



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



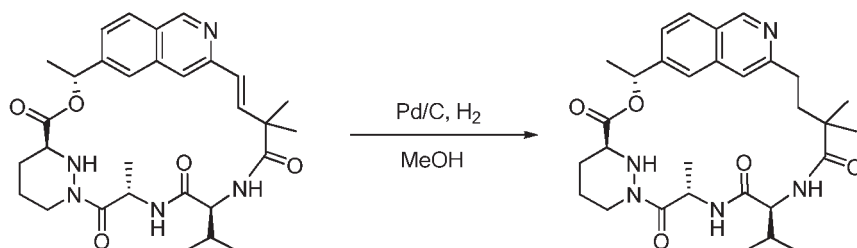
A 73d (365 mg, 0,88 mmol) en diclorometano anhidro (15 ml) a 0 °C y en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (239 µl, 1,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora antes de añadir *N,N*-diisopropiletilamina (613 µl, 3,52 mmol) y después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



Compuesto 73

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

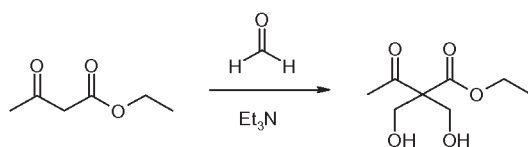
EJEMPLO 74: Compuesto 74



Compuesto 74

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

EJEMPLO 75: Compuesto 75

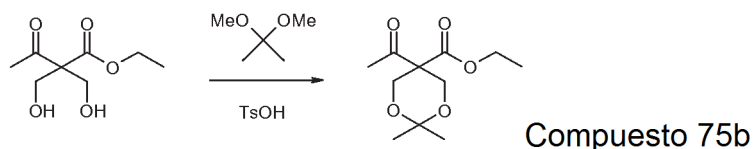


Compuesto 75a

40 Una solución de acetoacetato de etilo (20 g, 19,4 ml, 0,154 mol) en una mezcla de dioxano (120 ml) y formaldehído acuosa (solución acuosa al 37 %, 57,7 ml, 0,77 mol) se agitó a TA. Se añadió trietilamina (1,0 M en tetrahidrofurano, 7,7 ml, 7,7 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 20 h y después calentó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se vertió en agua (1500 ml). La solución acuosa se lavó con tolueno. La capa

acuosa se concentró a ~el 50 % del volumen inicial y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron y se evaporaron. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexano a *iso*-hexano/acetato de etilo 1:1 seguido de cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexano a *iso*-hexano/acetato de etilo 3:2 para proporcionar el compuesto del título (2,33 g, 8 %) en forma de un aceite de color amarillo.

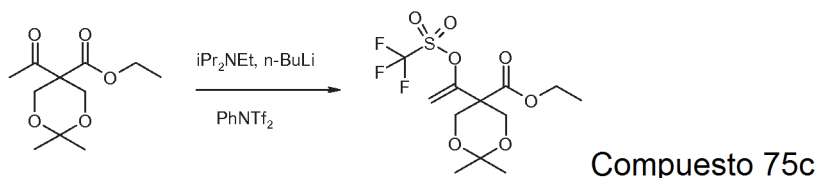
5



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

10

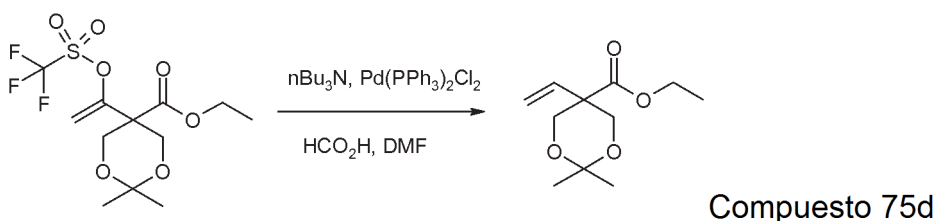
15



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

20

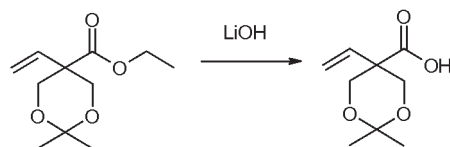
25



30

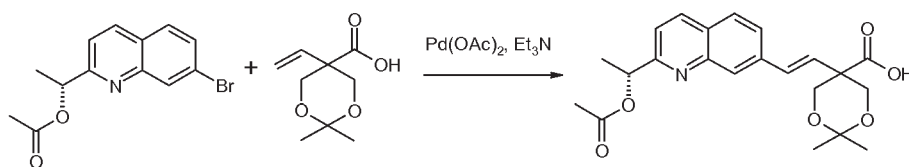
Una solución de 75c (470 mg, 1,3 mmol) y tri-*n*-butilamina (721 mg, 0,93 ml, 3,9 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se agitó a TA en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (45 mg, 0,065 mmol) y ácido fórmico (120 mg, 0,1 ml, 2,6 mmol) y la mezcla de reacción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

35



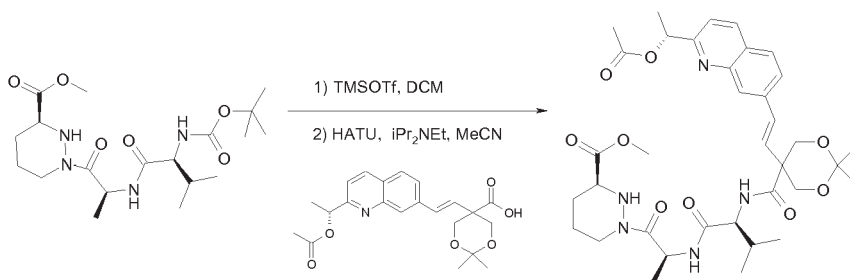
Compuesto 75e

Una solución de 75d (150 mg, 0,7 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se agitó a 5 °C en atmósfera de nitrógeno. Una solución de monohidrato de hidróxido de litio (59 mg, 1,4 mmol) en agua (1 ml) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 30 min y después a TA durante 5 h. se añadió metanol (0,5 ml) para dar una solución transparente y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 22 h. El disolvente se evaporó. Se añadió agua (2 ml) al resto y la solución se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico 2 M. Se añadió salmuera y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera. El extracto orgánico se separó, se lavó con agua (x 5) y salmuera. La solución orgánica se filtró a través de una frita hidrofóbica y el filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título (117 mg, 90 %) en forma de un aceite incoloro.



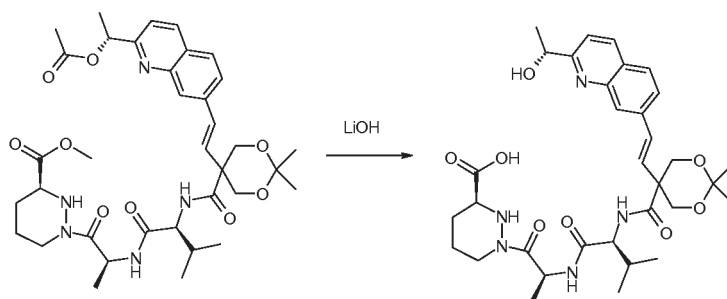
Compuesto 75f

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



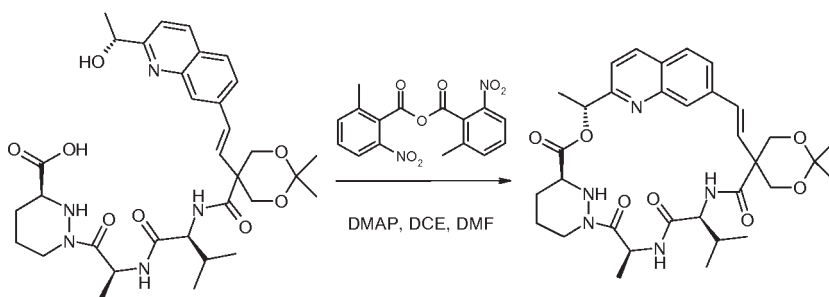
Compuesto 75g

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



Compuesto 75h

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

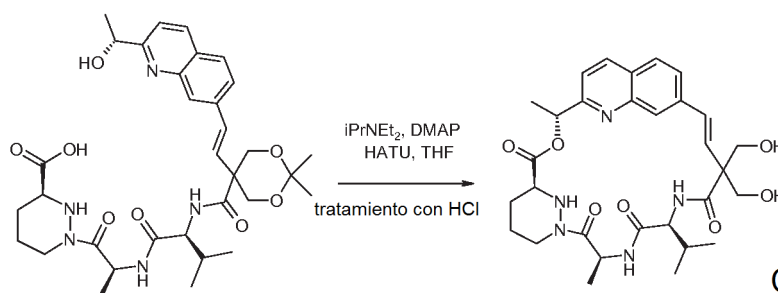


Compuesto 75

10

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

25

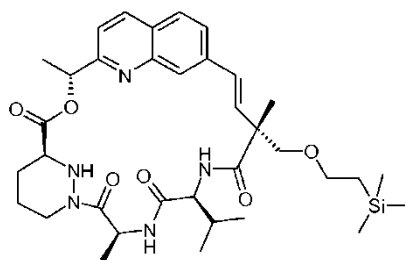
EJEMPLO 76: Compuesto 76

Compuesto 76

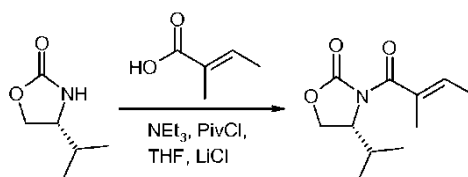
Una suspensión de 75h en bruto (200 mg, 0,25 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se agitó a TA en atmósfera de nitrógeno. *N,N*-diisopropiletilamina (161 mg, 0,22 ml, 1,25 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (15 mg, 0,125 mmol) se añadió y la suspensión se agitó durante 5 min. Se añadió hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1H-7-

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

Ejemplo 77: Compuesto 77

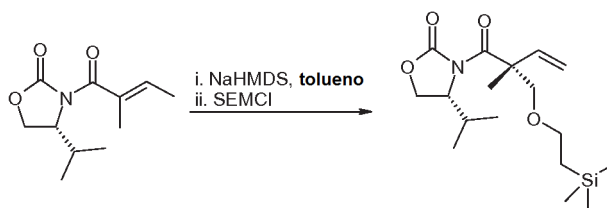


Compuesto 77a. (R)-4-Isopropil-3-((E)-2-metil-but-2-enoil)-oxazolidin-2-ona



Una solución enfriada (-20 °C) de ácido tíglico (2,005 g, 20,031 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) se trató secuencialmente con trietilamina (6,1 ml, 44,068 mmol) y gota a gota con cloruro de pivaloilo (2,7 ml, 22,034 mmol). Después de agitar a -20 °C durante 30 min, se añadieron cloruro de litio (1,019 g, 24,037 mmol) y (R)-(+)-4-isopropil-2-oxazolidinona (2,587 g, 20,031 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, se agitó durante 3 días y después se inactivó con cloruro de amonio saturado. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 50 g eluido con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 4:1 para proporcionar el compuesto del título (3,307 g, 78 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,92 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,94 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,83 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,93 (s, 3H), 2,38 (d de heptuplete, *J* = 6,9, 4,2 Hz, 1 H), 4,19 (dd, *J* = 8,9, 4,6 Hz, 1 H), 4,33 (t *ap.*, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 4,49-4,58 (m, 1 H), 6,23 (c, *J* = 7,1 Hz, 1 H).

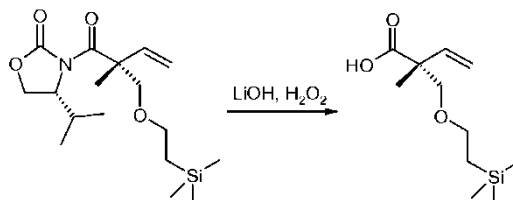
Compuesto 77b. (R)-4-Isopropil-3-[(R)-2-metil-2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-but-3-enoil]-oxazolidin-2-ona



La humedad residual en (R)-4-isopropil-3-((E)-2-metil-but-2-enoil)-oxazolidin-2-ona (458,9 mg, 2,172 mmol) se retiró azeotrópicamente con tolueno anhidro. Una solución enfriada (-78 °C) de (R)-4-isopropil-3-((E)-2-metilbut-2-enoil)-oxazolidin-2-ona seca en tolueno anhidro (10 ml) se trató gota a gota con una solución de bis(trimetilsilil)amida sódica en tolueno (0,6 M, 5,4 ml, 3,258 mmol). Después de agitar la solución de color amarillo a -78 °C durante 35 min, se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (1,1 ml, 6,516 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 3,5 h, la reacción se interrumpió con cloruro de amonio saturado. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se filtraron a través de un separador de fase y los volátiles se retiraron al vacío.

El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 50 g eluido con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 9:1 para proporcionar el compuesto del título (543,3 mg, 73 %) en forma de un aceite incoloro y como una mezcla 5:1 de diaestereoisómeros. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,01 (s, 9H), 0,77-0,99 (m, 8H), 1,49 (s, 3H), 2,36 (d de heptuplete, *J* = 6,9, 3,8 Hz, 1 H), 3,42-3,60 (m, 3H), 4,15-4,31 (m, 3H), 4,49-4,57 (m, 1H), 5,00 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 5,10 (d, *J* = 10,7, 1H), 6,19 (dd, *J* = 17,8, 10,7 Hz, 1 H). CLEM (m/z) 364,1 [M+Na], Tr = 3,32 min.

Compuesto 77c. Ácido (R)-2-metil-2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-but-3-enoico

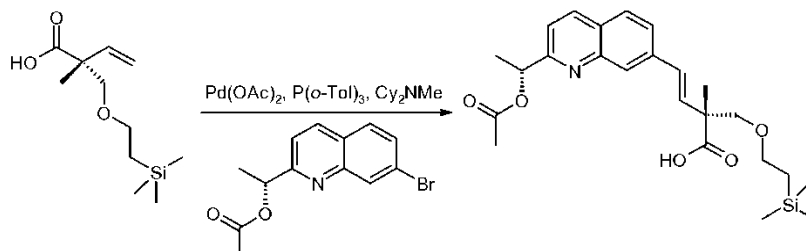


10

Una solución enfriada (0 °C) de (R)-4-isopropil-3-[(R)-2-metil-2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-but-3-enoil]-oxazolidin-2-ona (543,3 mg, 1,591 mmol) en tetrahidrofurano/agua (15 ml, 2:1) se trató posteriormente con peróxido de hidrógeno (30 %, 820 µl, 7,955 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (133,5 mg, 3,181 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 2 h, la reacción se interrumpió con metabisulfito sódico sólido (3 g, 16 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico (1 M) a pH 2, la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se filtraron a través de un separador de fase y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 50 g eluido con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 4:1 para proporcionar el compuesto del título (322,3 mg, 88 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,03 (s, 9H), 0,98 (t *ap*, *J* = 8,5 Hz, 2H), 1,34 (s, 3H), 3,46 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 3,57-3,67 (m, 3H), 5,19-5,29 (m, 2H), 6,00 (dd, *J* = 17,4, 10,7 Hz, 1 H), 10,80 (a s, 1 H).

Compuesto 77d. Ácido (E)-(R)-4-[2-((R)-1-Acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2-metil-2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-but-3-enoico

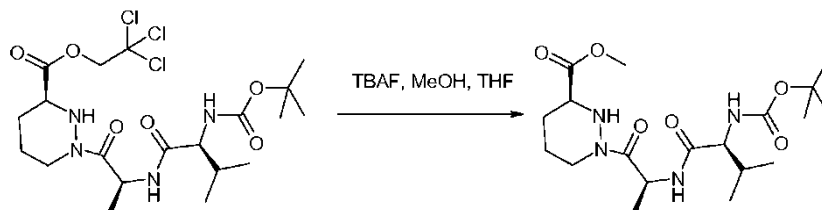
25



Una solución de ácido (R)-2-metil-2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-but-3-enoico (214,1 0,728 mmol), (R)-1-(7-bromoquinolin-2-il)-etil éster del ácido acético (167,7 mg, 0,728 mmol) acetato de paladio (II) (33,0 mg, 0,146 mmol) tri(*o*-tolil)fosfina (44,4 mg, 0,146 mmol) y *N,N*-diciclohexilmetilamina (390 ml, 1,820 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (10 ml) se calentó a reflujo durante 3 h, después de que se añadieran acetato de paladio (II) (33,0 mg, 0,146 mmol) y tri(*o*-tolil)fosfina (44,4 mg, 0,146 mmol). Después de 1,5 h, el calentamiento se detuvo y la reacción se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se trató con acetato de paladio (II) (33,0 mg, 0,146 mmol) y tri(*o*-tolil)fosfina (44,4 mg, 0,146 mmol). Después de agitar a reflujo durante 3 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con ácido clorhídrico (1 M, 10 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 25 g eluido con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 1:1 para proporcionar el compuesto del título (275,5 mg, 85 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,04 (s, 9H), 1,02 (dd, *J* = 9,1, 7,3 Hz, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,69 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,59-3,76 (m, 4H), 6,07 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,67 (ABc, Δδ_{AB} = 0,15, *J*_{AB} = 16,3 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,2 1 H), 7,62 (dd, *J* = 8,5, 1,3 Hz, 1 H), 7,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,12 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H). CLEM (m/z) 444,1 [M+H], Tr = 3,29 min.

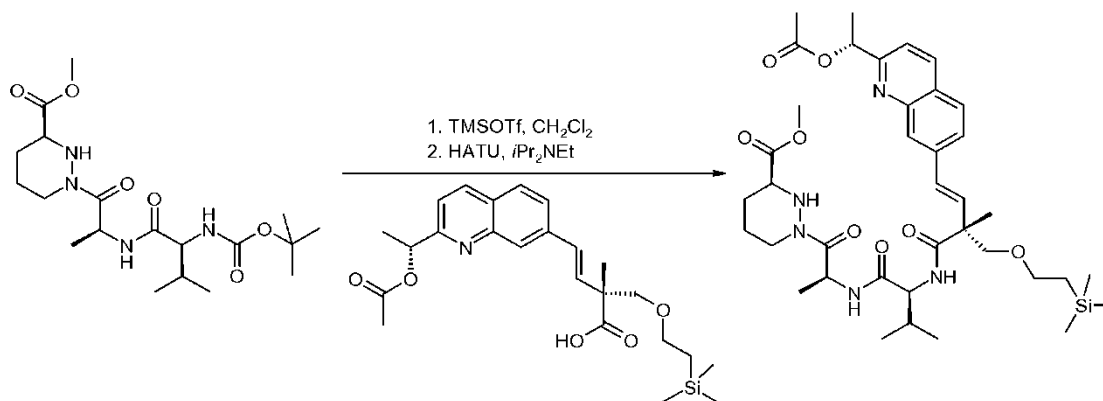
40

Compuesto 77e. Éster metílico del ácido del (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico



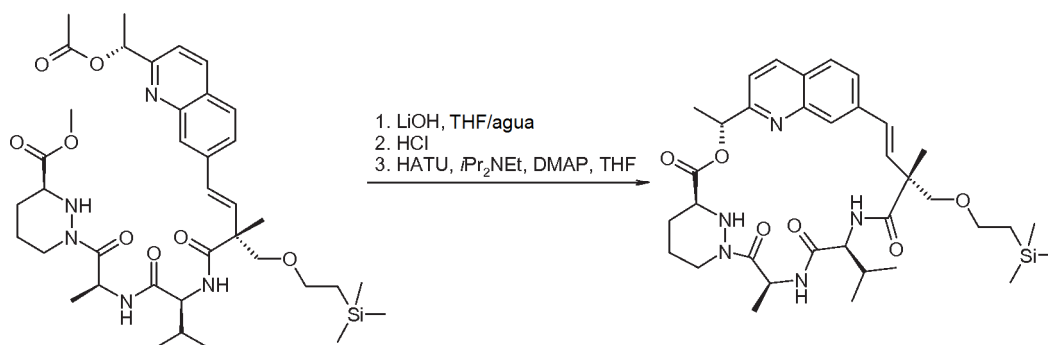
5 Una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-Butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (3,01 g, 5,66 mmol) en tetrahidrofurano/metanol (1:1, 60 ml) se agitó a 0 °C. Se añadió bromuro de tetra-*n*-butilamonio (1 M en tetrahidrofurano, 11,3 ml, 11,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. El disolvente se retiró al vacío y el resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente continuo de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 1:1 proporcionó el compuesto del título (2,14 g, 91 %) en forma de una espuma de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,91 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,95 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,32 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,61-2,17 (m, 6H), 2,80-2,88 (m, 1 H), 3,47-3,58 (m, 1 H), 3,73-3,78 (s, 3H), 3,94-4,02 (m, 1 H), 4,33-4,38 (m, 1 H), 5,13 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 5,27-5,37 (m, 1 H), 6,75 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H). CLEM (*m/z*) 415,1 [M+H], Tr = 3,17 min.

15 Compuesto 77f. Éster metílico del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-[(E)-(R)-4-[7-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2-metil-2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-but-3-enoilamino]-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico



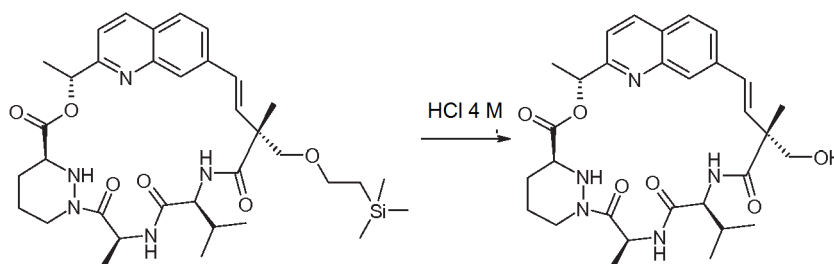
20 Una solución enfriada (0 °C) de éster metílico del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidropiridazina-3-carboxílico (257,4 mg, 0,621 mmol) en diclorometano (15 ml) se trató con trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (230 µl, 1,242 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 50 min, la mezcla de reacción se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (430 µl, 2,484 mmol) y los volátiles se retiraron al vacío. Al sólido de color blanco se le añadió una solución de ácido (E)-(R)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2-metil-2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-but-3-enoico (275,5 mg, 0,621 mmol) en acetonitrilo (15 ml) y la solución se enfrió a 0 °C, después se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (430 µl, 2,484 mmol) y hexafluorofosfato metanamínio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (283,4 mg, 0,745 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 h, la reacción se interrumpió con ácido clorhídrico (1 M, 20 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 25 g eluido con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 1:3 a 0:1 para proporcionar una goma de color amarillo que se disolvió en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato sódico saturado. Después, los orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (319,4 mg, 69 %) en forma de un vidrio de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,04 (s, 9H), 0,83-1,01 (m, 8H), 1,21-1,34 (m, 4H), 1,43 (s, 3H), 1,56-1,76 (m, 5H), 1,82-1,95 (m, 1 H), 1,99-2,11 (m, 1 H), 2,18 (s, 3H), 2,23-2,41 (m, 2H), 2,73-2,88 (m, 1 H), 3,48-3,57 (m, 1 H), 3,59-3,66 (m, 2H), 3,69-3,81 (m, 4H), 4,07-4,17 (m, 1 H), 4,33-4,43 (m, 2H), 5,31 (pentuplete *ap*, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 6,06 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 6,73 (ABc, Δδ_{AB} = 0,06, *J*_{AB} = 16,3 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,42 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,62 (dd, *J* = 8,5, 1,3 Hz, 1 H), 7,74 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,11 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H). CLEM (*m/z*) 740,4 [M+H], Tr = 3,41 min.

Compuesto 77



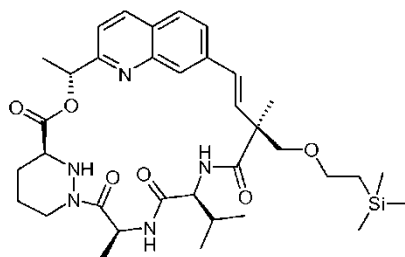
- 5 Una solución enfriada (0 °C) de éster metílico del ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-[(E)-(R)-4-[7-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2-metil-2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-but-3-enoilamino]-3-metil-butirilamino}-propionil)-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (319,4 mg, 0,432 mmol) en tetrahidrofurano/agua (30 ml, 5:1) se trató con monohidrato de hidróxido de litio (130,2 mg, 3,105 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 4,75 h, la mezcla de reacción se inactivó con ácido clorhídrico (2 M, 2,1 ml). Los volátiles se retiraron al vacío. El ácido acético residual y el metanol se retiraron azeotrópicamente con metanol/tolueno (3 x), después tolueno (3 x). Al sólido de color blanco se le añadieron *N,N*-dimetilaminopiridina (8,0 mg, 0,062 mmol) tamices moleculares de 4 Å y tetrahidrofurano seco (210 ml). La mezcla de reacción se trató posteriormente con *N,N*-diisopropiletilamina (540 µl, 3,105 mmol) y hexafluorofosfato metanamínio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (283,3 mg, 0,745 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 h, los volátiles se retiraron al vacío. El resto se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico (1 M). La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 25 g eluido con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/acetona 1:0 a 7:3 para proporcionar el compuesto del título (152,6 mg, 37 %) en forma de un sólido de color blanco. Una muestra de 20 mg se purificó por HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua 1:1 a 1:0 para proporcionar el compuesto del título (5,5 mg, 27 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,04 (s, 9H), 0,90-1,01 (m, 8H), 1,55 (s, 3H), 1,61 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,65-1,78 (m, 5H), 1,86-2,07 (m, 3H), 2,67-2,81 (m, 1 H), 3,47 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 3,54-3,68 (m, 2H), 3,74-3,84 (m, 2H), 4,28 (d, *J* = 10,5 Hz, 1 H), 4,35-4,47 (m, 1 H), 5,72 (c, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 5,92 (c, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 6,38 (ABC, Δδ_{AB} = 0,02, *J*_{AB} = 16,7 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,73 (dd, *J* = 8,7, 1,6 Hz, 1 H), 7,80 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 8,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H). CLEM (*m/z*) 667,1 [M+H], Tr = 3,40 min.

Ejemplo 78: Compuesto 78

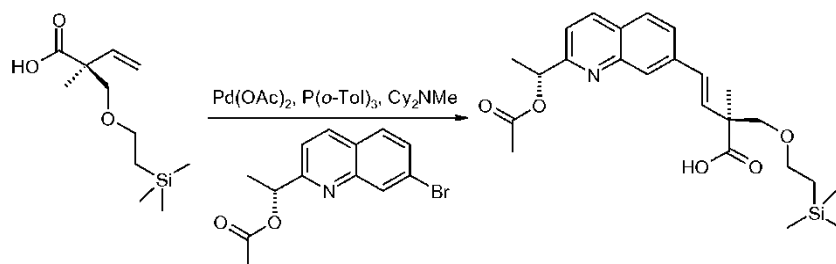


- 30 Una solución de compuesto 77 (126,2 mg, 0,189 mmol) en ácido clorhídrico (4 M en 1,4-dioxano, 10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 23 h. Después, la mezcla de reacción se añadió lentamente al bicarbonato sódico sólido. El resto se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 25 g eluido con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/acetona 1:0 a 2:3 para proporcionar el compuesto del título (53,6 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,90-1,02 (m, 6H), 1,22-1,37 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,61-1,78 (m, 8H), 1,86-2,06 (m, 3H), 2,68-2,81 (m, 1 H), 3,65 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 3,76-3,93 (m, 2H), 4,29 (d, *J* = 10,5 Hz, 1 H), 4,35-4,47 (m, 1H), 5,75 (c, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 5,92 (c, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 6,38 (ABC, Δδ_{AB} = 0,05, *J*_{AB} = 16,7 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,75-7,84 (m, 2H), 8,21 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H). CLEM (*m/z*) 566,2 [M+H], Tr = 1,83 min.

Ejemplo 79: Compuesto 79

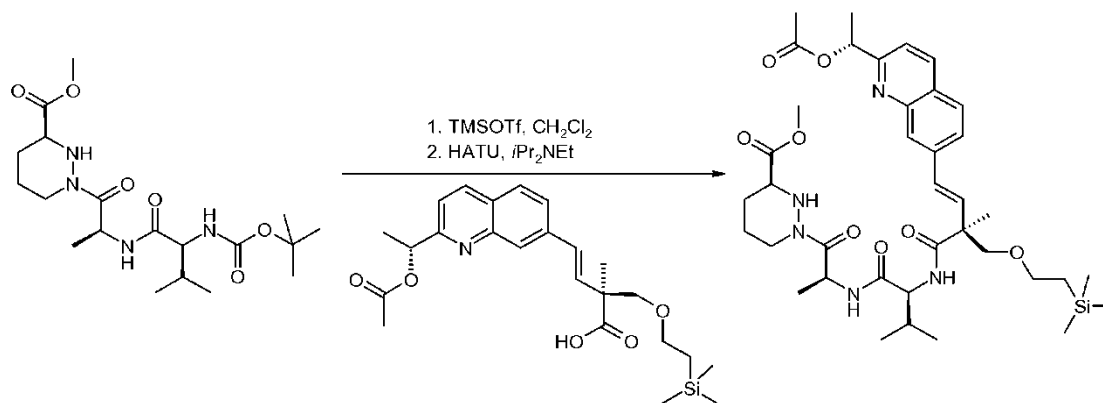


5 Compuesto 79a. Ácido (E)-(S)-4-[2-((R)-1-Acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2-metil-2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-but-3-enoico



10 Se preparó el Compuesto 79a (el enantiómero del 77c descrito previamente) de la misma manera que el Compuesto 77d usando ácido (S)-2-metil-2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-but-3-enoico en lugar de (R)-2-metil-2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-but-3-enoico con un rendimiento del 86 %. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,04 (s, 9H), 1,03 (dd, J = 9,6, 7,1 Hz, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,69 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,59-3,77 (m, 4H), 6,07 (c, J = 6,7 Hz, 1 H), 6,66 (ABc, Δδ_{AB} = 0,16, J_{AB} = 16,3 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,12 (d, J = 8,5 Hz, 1 H). CLEM (m/z) 444,1 [M+H], Tr = 3,27 min.

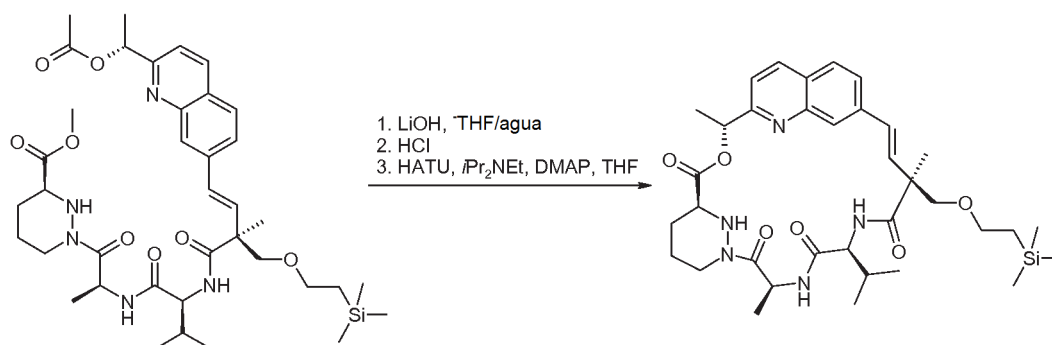
15 Compuesto 79b. Éster metílico del ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-[(E)-(S)-4-[7-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2-metil-2-(2-trimetilsilaniletoximetil)-but-3-enoilamino]-3-metil-butirilamino)-propionil)-hexahidro-piridazina-3-carboxílico



20 Se preparó el Compuesto 79b de la misma manera que el Compuesto 77f usando ácido (E)-(S)-4-[2-((R)-1-acetoxietil)-quinolin-7-il]-2-metil-2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-but-3-enoico en lugar de ácido (E)-(R)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2-metil-2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-but-3-enoico con un rendimiento del 60 %. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,04 (s, 9H), 0,83-1,10 (m, 8H), 1,28 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,64-1,72 (m, 5H), 1,81-1,94 (m, 1 H), 1,99-2,09 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,19-2,31 (m, 1H), 2,69-2,79 (m, 1H), 3,45-3,55 (m, 1H), 3,59-3,69 (m, 4H), 3,71-3,80 (m, 4H), 4,29-4,42 (m, 2H), 5,28 (pentuplete *ap*, J = 6,9 Hz, 1 H), 6,06 (c, J = 6,7 Hz, 1 H), 6,68-6,87 (m, 3H), 7,32 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,66-7,77 (m, 2H), 8,05 (s, 1 H), 8,11 (d, J = 8,5 Hz, 1 H). CLEM (m/z) 740,4 [M+H], Tr = 3,46 min.

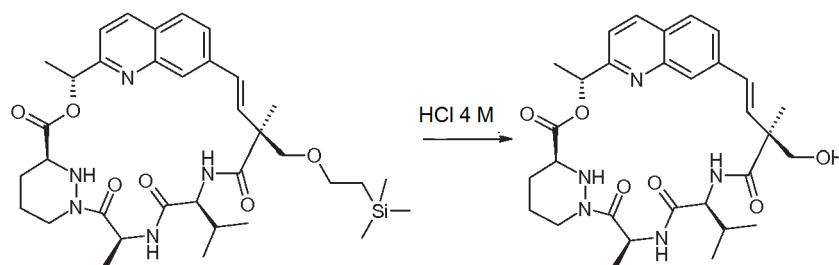
30

Compuesto 79



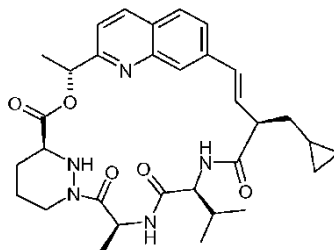
- 5 Se preparó el Compuesto 79 de la misma manera que el Compuesto 77 usando éster metílico del ácido (S)-1-((S)-2-
{(S)-2-[(E)-(S)-4-[7-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2-metil-2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-but-3-enoilamino]-3-metil-
butirilamino]-propionil)-hexahidro-piridazina-3-carboxílico en lugar de éster metílico del ácido (S)-1-((S)-2-[(E)-
(R)-4-[7-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2-metil-2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-but-3-enoilamino]-3-metil-butirilamino)-
propionil)-hexahidro-piridazina-3-carboxílico con un rendimiento del 71 %. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,00 (s,
9H), 0,93-1,04 (m, 8H), 1,29 (s, 3H), 1,63-1,76 (m, 7H), 1,87-2,04 (m, 3H), 2,69-2,82 (m, 1 H), 3,61-3,72 (m, 4H),
10 3,77-3,89 (m, 1 H), 4,32-4,47 (m, 3H), 5,75 (c, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 5,92 (c, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 6,38 (ABc, Δδ_{AB} = 0,18, *J*_{AB}
= 16,5 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,76-7,87 (m, 2H), 8,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H). CLEM (m/z)
667,3 [M+H], Tr = 3,28 min.

15 Ejemplo 80: Compuesto 80

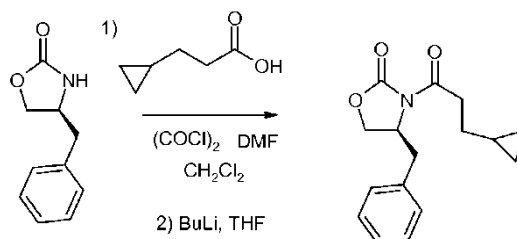


- 20 Se preparó el Compuesto 80 se preparó de la misma manera que el Compuesto 78 usando el Compuesto 79 en
lugar del Compuesto 77 con un rendimiento del 13 %. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,01 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H), 1,24 (s,
3H), 1,62-1,76 (m, 8H), 1,84-2,06 (m, 3H), 2,70-2,82 (m, 1 H), 3,72-3,89 (m, 3H), 4,33-4,48 (m, 3H), 5,78 (c, *J* = 7,1
Hz, 1 H), 5,93 (c, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 6,38 (ABc, Δδ_{AB} = 0,12, *J*_{AB} = 16,5 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,62 (s, 1 H),
7,82 (s, 2H), 8,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H). CLEM (m/z) 566,2 [M+H], Tr = 1,99 min.

25 Ejemplo 81: Compuesto 81

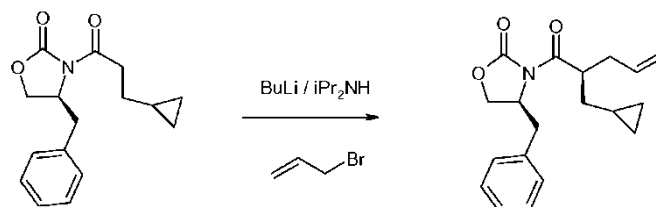


Compuesto 81a. (S)-4-Bencil-3-(3-ciclopropil-propionil)-oxazolidin-2-ona



- 5 Se preparó una solución de ácido 3-ciclopropilpropiónico (5,0 g, 44,0 mmol) en diclorometano anhidro (75 ml) y se añadió cloruro de oxalilo (11,5 ml, 131,5 mmol) seguido de *N,N*-dimetilformamida (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente y se observó desprendimiento de gas. Después de 1,5 h, la solución se evaporó para producir el cloruro de ácido en forma de una goma incolora.
- 10 En un matraz separado, se enfrió una solución de (S)-4-bencil-2-oxazolidinona (7,75 g, 43,8 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (75 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución de *n*-butillitio (2,5 M en hexanos, 17,5 ml, 43,8 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 15 minutos. Después, se añadió una solución del cloruro de ácido en tetrahidrofurano anhidro (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 20 minutos después se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (80 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar un aceite de color pardo. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 4:1 para producir el compuesto del título (8,88 g, 74 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,08-0,15 (m, 2H), 0,42-0,52 (m, 2H), 0,73-0,89 (m, 1H), 1,55-1,67 (m, 2H), 2,73-2,85 (m, 1H), 2,97-3,18 (m, 2H), 3,27-3,37 (m, 1H), 4,14-4,26 (m, 2H), 4,65-4,75 (m, 1H), 7,19-7,40 (m, 5H). CLEM (m/z) 274,1 [M+H], Tr = 2,82 min.

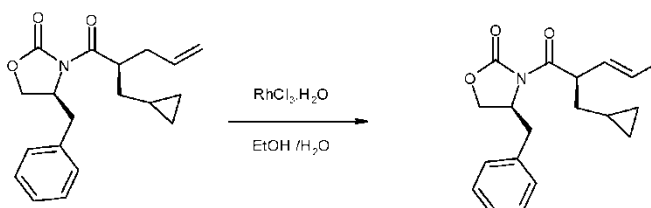
Compuesto 81 b. (S)-4-Bencil-3-((S)-2-ciclopropilmetil-pent-4-enoil)-oxazolidin-2-ona



- 25 Una solución de *N,N*-diisopropiletilamina (5,46 ml, 39 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (90 ml) se enfrió a -10 °C antes de añadir gota a gota una solución de *n*-butillitio (2,5 M en hexanos, 15 ml, 37,5 mmol) durante 10 minutos manteniendo la temperatura por debajo de 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos antes de enfriarse a -78 °C. Una solución de (S)-4-bencil-3-(3-ciclopropil-propionil)-oxazolidin-2-ona (8,88 g, 32,5 mmol) en tetrahidrofurano (35 ml) se añadió gota a gota durante 10 minutos manteniendo la temperatura por debajo de -70 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h, después se calentó a -15 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 60 ml). El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó para dar una goma de color amarillo. La goma se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 4:1 para producir el compuesto del título (5,3 g, 52 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,01-0,15 (m, 2H), 0,35-0,50 (m, 2H), 0,65-0,82 (m, 1H), 1,50-1,60 (m, 2H), 2,32-2,45 (m, 1H), 2,47-2,60 (m, 1H), 2,66-2,77 (m, 1H), 3,27-3,37 (m, 1H), 4,05-4,25 (m, 3H), 4,65-4,76 (m, 1H), 5,03-5,16 (m, 2H), 5,78-5,93 (m, 1H), 7,20-7,36 (m, 5H). CLEM (m/z) 314,1 [M+H], Tr = 2,83 min.

40

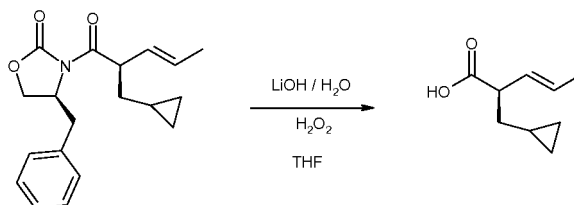
Compuesto 81c. (S)-4-Bencil-3-((E)-(R)-2-ciclopropilmetil-pent-3-enoil)-oxazolidin-2-ona



45

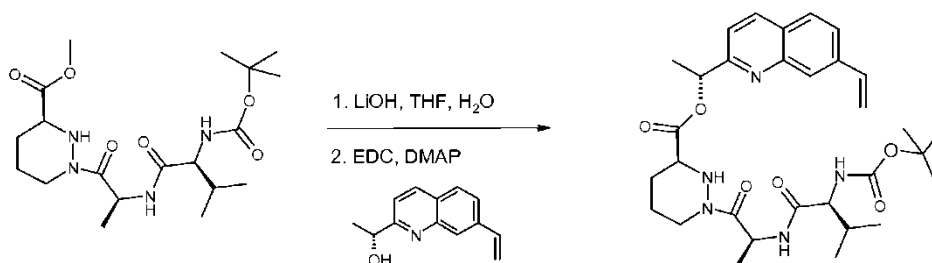
Se preparó una solución de (S)-4-bencil-3-(2-ciclopropilmetil-pent-4-enoil)-oxazolidin-2-ona (4,3 g, 13,8 mmol) en etanol (35 ml) y agua (4,3 ml) y se añadió hidrato de cloruro de rodio (III) (70 mg, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. Se añadió una cantidad adicional de hidrato de cloruro de rodio (III) (35 mg, 0,18 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante unas 4 h más. La mezcla de reacción se evaporó y el resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 7:3 para producir el compuesto del título (3,5 g, 81 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,01-0,15 (m, 2H), 0,35-0,50 (m, 2H), 0,65-0,82 (m, 1 H), 1,57-1,65 (m, 2H), 1,74 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 2,74-2,85 (m, 2H), 4,07-4,25 (m, 2H), 4,50-4,60 (m, 1 H), 4,64-4,75 (m, 1 H), 5,49-5,65 (m, 1 H), 5,66-5,82 (m, 1H), 7,15-7,46 (m, 5H).

10 Compuesto 81 d. Ácido (E)-(R)-2-ciclopropilmetil-pent-3-enoico



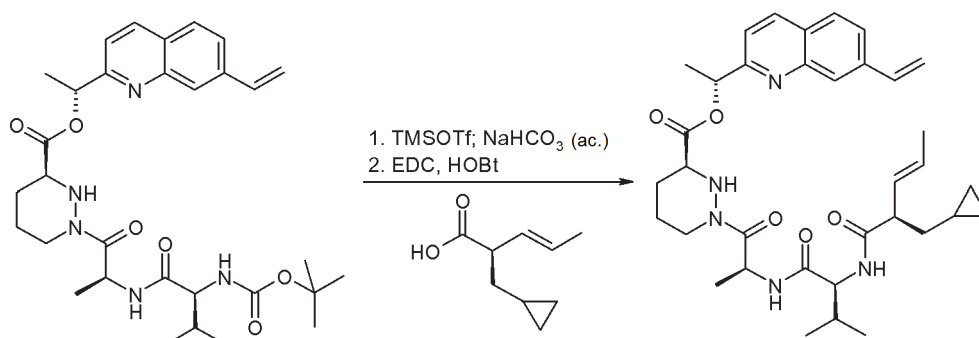
Una solución de (S)-4-bencil-3-((E)-(R)-2-ciclopropilmetil-pent-3-enoil)-oxazolidin-2-ona (3,50 g, 10,92 mmol) en tetrahidrofurano (75 ml) se enfrió a 0 °C antes de la adición de una solución acuosa al 30 % de peróxido de hidrógeno (5,8 ml, 56 mmol) y una solución de monohidrato de hidróxido de litio (950 mg, 22,6 mmol) en agua (37 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se trató con una solución acuosa de metabisulfito sódico y se agitó durante 10 minutos antes de acidificarse a pH 1 con ácido clorhídrico (2 M). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó para dar un aceite incoloro. El aceite se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 7:3 para producir el compuesto del título (1,32 g, 78 %) en forma de un aceite incoloro y como una mezcla 2,5:1 de isómeros E/Z. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,02-0,15 (m, 1,96H), 0,39-0,52 (m, 1,96H), 0,65-0,81 (m, 0,98H), 1,47-1,63 (m, 1,96H), 1,71 (d, *J* = 6,7Hz, 2,94H), 3,06-3,17 (m, 0,98H), 3,45-3,56 (m, 0,28H), 5,40-5,56 (m, 0,98H), 5,57-5,72 (m, 0,98H), 10,5-12,0 (s a, CLEM (m/z) 153,1 [M-H], Tr = 1,91 min.

Compuesto 81e. (R)-1-(7-Vinil-quinolin-2-il)-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico



Se suspendió éster metílico del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (562 mg, 1,36 mmol) en tetrahidrofurano (14 ml), después se añadieron monohidrato de hidróxido de litio (63 mg, 1,49 mmol) y agua (3 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos y después se añadió ácido clorhídrico (2 M, 0,68 ml). La mezcla se evaporó y después, el resto se suspendió en diclorometano anhidro (13,5 ml) con tamices moleculares de 4 Å (en polvo, 2 g). A la mezcla agitada, en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió (R)-1-(7-vinil-quinolin-2-il)-etanol (271 mg, 1,36 mmol) en diclorometano anhidro (13,5 ml), seguido de clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (366 mg, 1,90 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (166 mg, 1,36 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 16 h. Después se añadieron una porción adicional de clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (131 mg, 0,68 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (83 mg, 0,68 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante unas 5 h más. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de agua y después salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y el filtrado se evaporó. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:1 a 1:3 para proporcionar el compuesto del título (366 mg, 46 %) en forma de una espuma de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,86-1,00 (m, 6H), 1,33 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,52-1,61 (m, 1 H), 1,74 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,84-2,27 (m, 4H), 2,74-2,88 (m, 1 H), 3,58-3,69 (m, 1 H), 3,74-3,87 (m, 1 H), 3,91-4,02 (m, 1 H), 4,41-4,51 (m, 1H), 5,06-5,16 (m, 1 H), 5,29 (pentuplete *ap*, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 5,44 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 5,97 (d, *J* = 17,6 Hz, 1 H), 6,13 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 6,73 (d, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 6,94 (dd, *J* = 17,8, 10,7 Hz, 1 H), 7,41 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,69 (dd, *J* = 8,5, 1,3 Hz, 1 H), 7,79 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,18 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H). CLEM (m/z) 582,2 [M+H], Tr = 2,58 min.

Compuesto 81f. (R)-1-(7-Vinil-quinolin-2-il)-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-((E)-R)-2-ciclopropilmetil-pent-3-enoilamino)-3-metil-butirilamino]-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico



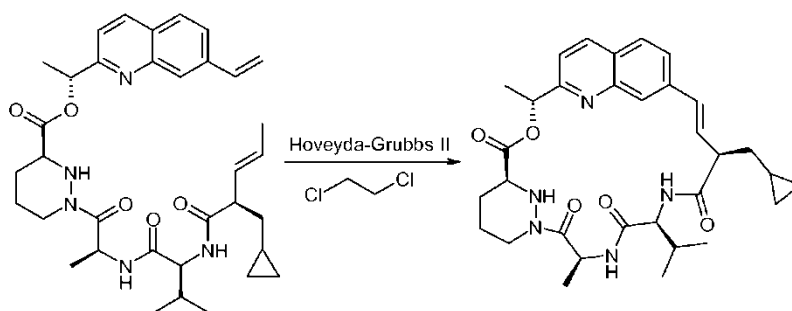
5

Una solución enfriada (0 °C) de (R)-1-(7-vinil-quinolin-2-il)-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-butoxycarbonilamino)-3-metil-butirilamino]-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (340 mg, 0,585 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) en atmósfera de nitrógeno se trató con trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (212 µl, 1,17 mmol). Después de agitar durante 1,5 horas a 0 °C, la reacción se interrumpió con una solución saturada de bicarbonato sódico y se agitó durante 20 minutos. La capa orgánica se separó y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporaron. Al resto en acetonitrilo anhidro (15 ml) se le añadieron tamices moleculares de 4 Å (1 g) seguido de una solución de ácido (E)-R)-2-ciclopropilmetil-pent-3-enoico (108 mg, 0,702 mmol) en acetonitrilo anhidro (5 ml). Después, se añadieron clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (157 mg, 0,819 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (119 mg, 0,702 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 69 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite con diclorometano y el filtrado se lavó con una solución acuosa de cloruro de amonio, agua, después salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporaron. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:1 a 0:1 para proporcionar el compuesto del título (142 mg, 39 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,03-0,12 (m, 2H), 0,37-0,45 (m, 2H), 0,63-0,71 (m, 1 H), 0,87-0,94 (6H), 1,30 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,45-1,66 (m, 2H), 1,71-1,74 (m, 6H), 1,92-1,95 (m, 1 H), 2,02-2,09 (m, 1 H), 2,12-2,20 (m, 1 H), 2,75-2,87 (m, 1 H), 2,93 (c, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 3,58-3,68 (m, 1 H), 3,81-3,91 (m, 1 H), 4,27 (dd, *J* = 8,5, 6,1 Hz, 1 H), 4,45 (a d *J* = 12,5 Hz, 1 H), 5,28 (pentuplete *ap*, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 5,44 (a d *J* = 10,9 Hz, 1 H), 5,48-5,65 (m, 2H), 5,98 (d, *J* = 17,6 Hz, 1 H), 6,13 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,19-6,24 (m, 1H), 6,65 (a d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,93 (dd, *J* = 17,5, 10,8 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,69 (dd, *J* = 8,5, 1,3 Hz, 1 H), 7,79 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,18 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H). CLEM (*m/z*) 618,3 [M+H], Tr = 3,07 min.

20

25

Compuesto 81



30

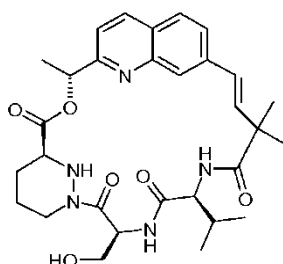
A una solución agitada de (R)-1-(7-vinil-quinolin-2-il)-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-((E)-R)-2-ciclopropilmetil-pent-3-enoilamino)-3-metil-butirilamino]-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (128 mg, 0,207 mmol) en 1,2-dicloroetano (85 ml) en nitrógeno a 80 °C se le añadió un catalizador de 2ª generación de Hoveyda-Grubbs (26 mg, 0,041 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 45 minutos. Se añadió una porción adicional de catalizador de 2ª generación de Hoveyda-Grubbs (26 mg, 0,041 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 h, en el que se añadió una porción adicional de catalizador de 2ª generación de Hoveyda-Grubbs (26 mg, 0,041 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 7 h antes de dejarse enfriar a temperatura ambiente. Se añadió una solución de isocianoacetato potásico (76 mg, 0,621 mmol) en metanol (1 ml) y la mezcla se agitó durante 2,5 h. Se añadió sílice y los orgánicos se evaporaron. El resto sólido se cargó seco en un cartucho de sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 0:1. Se recogieron las fracciones que contenían el material deseado, se combinaron y se volvieron a purificar usando HpLC preparativa de fase inversa usando un gradiente de acetonitrilo/agua 2:3 a 3:7 después 1:4 a 3:7 para dar el compuesto del título

35

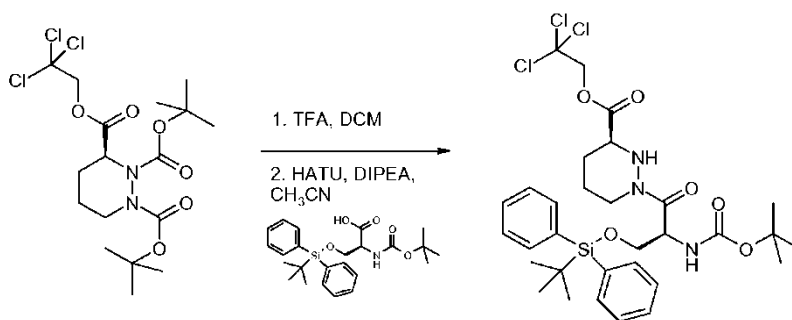
40

(1,5 mg, 1,3 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,19-0,25 (m, 2H), 0,53-0,61 (m, 2H), 0,86-0,94 (m, 1H), 0,98 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,98 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,99-1,08 (m, 1 H), 1,47-1,50 (m, 1 H), 1,53-1,60 (m, 1 H), 1,64 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,69-1,75 (m, 2H), 1,74 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,86-1,92 (m, 1 H), 2,69-2,81 (m, 1 H), 3,37-3,43 (m, 1 H), 3,71-3,77 (m, 1 H), 3,79-3,86 (m, 1 H), 4,31 (d, *J* = 10,3 Hz, 1 H), 4,45 (d, *J* = 11,6 Hz, 1 H), 5,74 (c, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 5,93 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 6,38 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 6,49 (dd, *J* = 16,5, 3,8 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,7, 1,3 Hz, 1 H), 7,82 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 8,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H). CLEM (m/z) 576,2 [M+H], Tr = 2,49 min.

Ejemplo 82: Compuesto 82

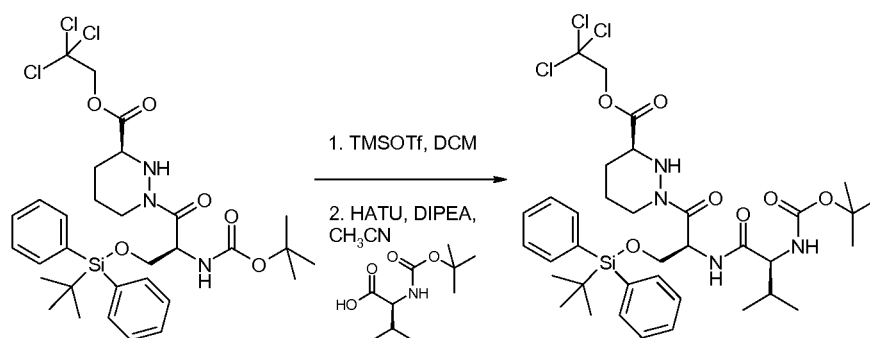


Compuesto 82a. 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(*tert*-butil-difenil-silaniloxi)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico



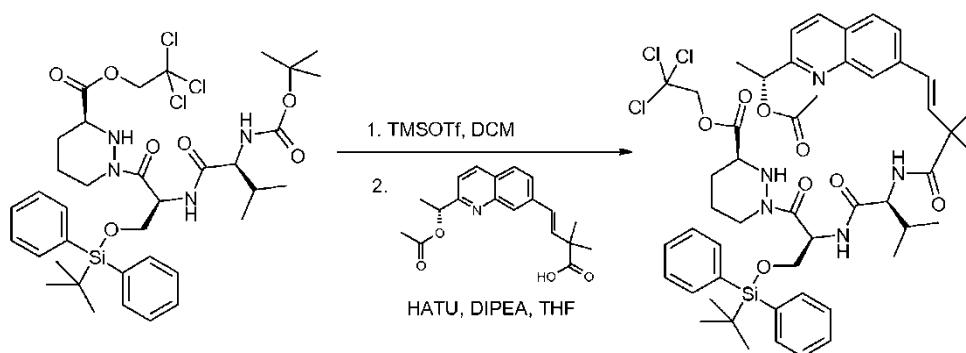
A 3-(2,2,2-tricloro-etil) éster del 1,2-di-*tert*-butil éster del ácido S)-tetrahydro-piridazina-1,2,3-tricarboxílico (5,0 g, 10,8 mmol) en diclorometano anhidro (33 ml) a 0 °C y en una atmósfera de nitrógeno se le añadió ácido trifluoroacético (33 ml, 432 mmol). La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La reacción se concentró al vacío y el resto se evaporó a partir de tolueno (3 x). El aceite viscoso de color pardo resultante se disolvió en acetonitrilo anhidro (5 ml) y se añadió a una solución de ácido (S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(*tert*-butil-difenil-silaniloxi)-propiónico (2,39 g, 5,4 mmol, preparado como en el PCT Int. Appl. 2006, documento WO 2006004880 A2), *N,N*-diisopropiletilamina (3,76 ml, 21,6 mmol) y hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (2,05 g, 5,4 mmol) en acetonitrilo anhidro (25 ml) que se había agitado previamente a 0 °C durante 20 minutos. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h antes de concentrarse al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 4:1 para dar el compuesto del título (1,8 g, 49 %) en forma de un aceite viscoso transparente. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,08 (s, 9H), 1,46 (s, 9H), 1,53-1,67 (m, 1H), 1,80-2,01 (m, 2H), 2,82-2,96 (m, 1 H), 3,19-3,32 (m, 1 H), 3,62 (d, *J* = 10,9 Hz, 1 H), 3,80-3,97 (m, 3H), 4,23-4,34 (m, 1H), 4,61 (d, *J* = 12,0 Hz, 1 H), 4,90 (d, *J* = 12,0 Hz, 1 H), 5,18-5,27 (m, 1 H), 5,51-5,63 (m, 1 H), 7,35-7,49 (m, 6H), 7,58-7,70 (m, 4H). CLEM (m/z) 686,2 [M+H], Tr = 4,32 min.

Compuesto 82b. 2,2,2-Tricloroetil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-(*tert*-butil-difenil-silaniloxi)-propionil]-hexahidropiridazina-3-carboxílico



A 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-(*terc*-butil-difenil-silanilo)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (1,0 g, 1,46 mmol) en diclorometano anhidro (25 ml) a 0 °C y en una atmósfera de nitrógeno se le añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (400 µl, 2,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h antes de añadir *N,N*-diisopropiletilamina (1,0 ml, 5,84 mmol) y concentrarse al vacío. El resto se disolvió en acetonitrilo anhidro (15 ml) a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (763 µl, 4,38 mmol) *N*-(*terc*-butoxicarbonil)-*L*-valina, (317 mg, 1,46 mmol) y hexafluorofosfato metanamínico de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (777 mg, 2,04 mmol). Después de 2 h a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron a través de una frita hidrofoba y se concentró al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 2:1 para dar el compuesto del título (500 mg, 44 %) en forma de una espuma de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,88-1,00 (m, 6H), 1,07 (s, 9H), 1,48 (s, 9H), 1,50-1,70 (m, 2H), 1,78-1,89 (m, 1 H), 1,92-2,02 (m, 1 H), 2,10-2,25 (m, 1 H), 2,81-3,02 (m, 1 H), 3,15-3,30 (m, 1 H), 3,60 (d, *J* = 10,7 Hz, 1 H), 3,95 (a d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 3,98-4,06 (m, 1 H), 4,19-4,30 (m, 1 H), 4,59 (d, *J* = 12,0 Hz, 1 H), 4,90 (d, *J* = 12,0 Hz, 1 H), 5,10-5,20 (m, 1 H), 5,36-5,47 (m, 1 H), 6,77-6,88 (m, 1 H), 7,36-7,50 (m, 6H), 7,56-7,70 (m, 4H). CLEM (*m/z*) = 785,3 [*M*+*H*], *Tr* = 4,25 min.

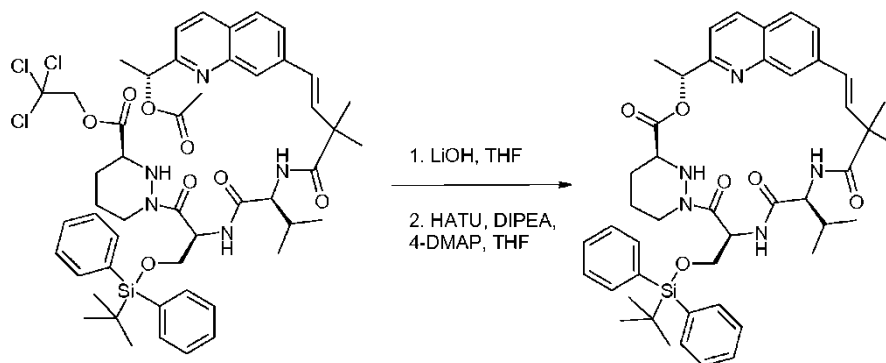
Compuesto 82c. 2,2, 2-Tricloroetil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoilamino)-3-metil-butirilamino)-3-(*terc*-butil-difenil-silanilo)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico



A una solución de 2,2,2-tricloroetil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-(*terc*-butil-difenil-silanilo)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (450 mg, 0,57 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml) a 0 °C y en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (156 µl, 0,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h antes de añadir *N,N*-diisopropiletilamina (410 µl, 2,30 mmol) y después se concentró al vacío para proporcionar 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metilbutirilamino)-3-(*terc*-butildifenil-silanilo)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico en forma de un sólido de color blanco.

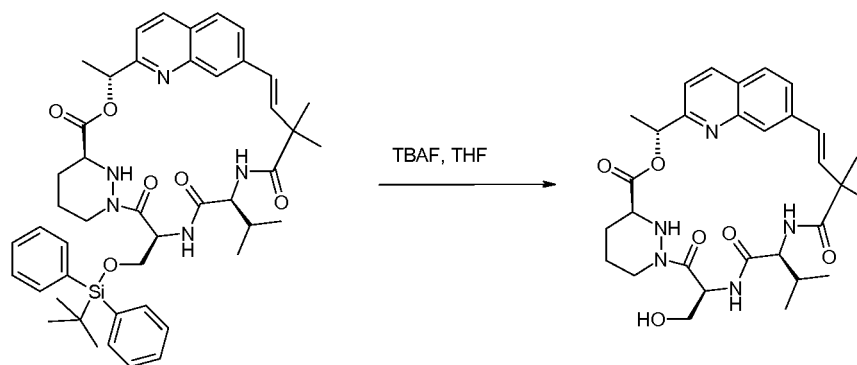
Al ácido (E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoico (196 mg, 0,57 mmol) en acetonitrilo anhidro (5 ml) a 0 °C y en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (307 µl, 1,72 mmol) y hexafluorofosfato metanamínico de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (306 mg, 0,80 mmol). La solución se agitó a 0 °C durante 3 minutos antes de añadir una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metilbutirilamino)-3-(*terc*-butil-difenil-silanilo)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico en acetonitrilo anhidro (2 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 16 h y se concentró al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 2:1 para dar el compuesto del título (350 mg, 62 %, 2 etapas) en forma de un aceite viscoso. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,85-0,99 (m, 6H), 1,05 (s, 9H), 1,32-1,43 (m, 1 H), 1,49 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,53-1,57 (m, 1 H), 1,69 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,75-2,00 (m, 3H), 2,08-2,15 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,86-2,96 (m, 1H), 3,11-3,22 (m, 1 H), 3,56 (d, *J* = 10,9 Hz, 1 H), 3,90-3,95 (m, 2H), 4,34 (dd, *J* = 8,3, 5,1 Hz, 1 H), 4,58 (d, *J* = 12,0 Hz, 1 H), 4,89 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 5,33-5,41 (m, 1 H), 6,06 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 6,45 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 7,34-7,49 (m, 7H), 7,54-7,69 (m, 5H), 7,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,11 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H). CLEM (*m/z*) = 994,5 [*M*+*H*], *Tr* = 4,30 min.

Compuesto 82d.



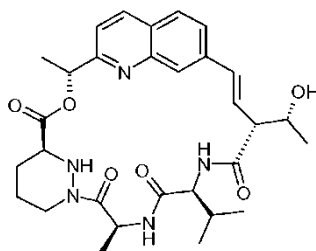
- 5 A 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoilamino)-3-metilbutirilamino)-3-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (350 mg, 0,35 mmol) en tetrahidrofurano (14 ml) y agua (3 ml) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (74 mg, 1,76 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 4 h y se interrumpió acidificando a pH 6 con ácido clorhídrico acuoso 2 M. La mezcla se concentró al vacío, seguido de la coevaporación a partir del acetonitrilo (2 x) y después
- 10 tolueno (2 x) y se secó a alto vacío durante 16 h. El resto resultante se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (117 ml) y se añadieron temperatura ambiente *N,N*-diisopropiletilamina (314 µl, 1,76 mmol) hexafluorofosfato metanamio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (187 mg, 0,49 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (4 mg, 0,1 mmol). La reacción se agitó durante 7 h, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico (1 M, 1 x) y salmuera (1 x). La capa orgánica se secó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El resto se purificó
- 15 por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:1 para proporcionar el compuesto del título (137 mg, 48 %) en forma de un aceite viscoso. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,89-1,03 (m, 6H), 1,10 (s, 9H), 1,40 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,59-1,64 (m, 1 H), 1,68 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,80-2,03 (m, 4H), 2,54-2,67 (m, 1H), 3,46-3,55 (m, 2H), 4,19-4,28 (m, 1H), 4,43-4,54 (m, 1H), 5,87 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,92-6,01 (m, 2H), 6,20 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,28 (d, *J* = 16,1 Hz, 1 H), 6,29 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 6,39 (d, *J* = 16,1 Hz, 1 H), 7,21 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 7,35-7,48 (m, 6H), 7,54-7,61 (m, 2H), 7,70 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,73-7,83 (m, 5H), 8,05 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H). CLEM (*m/z*) = 804,4 [M+H], Tr = 4,13 min.
- 20

Compuesto 82

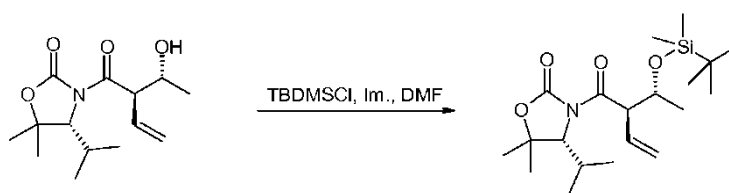


- 25 Al Compuesto 82d (130 mg, 0,16 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (810 µl) a 0 °C y en una atmósfera de nitrógeno se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 M en THF, 810 µl, 0,81 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1h antes de interrumpirse con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio. La reacción se extrajo con diclorometano (2 x), los orgánicos se secaron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetona 1:1 para proporcionar el
- 30 compuesto del título (50 mg, 55 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN) δ_{hh} 0,94-0,95 (m, 6H), 1,32 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,48-1,50 (m, 2H), 1,55-1,64 (m, 2H), 1,67 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,81-2,01 (m, 2H), 2,59-2,77 (m, 1H), 3,69-3,86 (m, 2H), 3,91 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 4,01-4,11 (m, 1 H), 4,15-4,29 (m, 1 H), 4,30-4,39 (m, 1 H), 5,58-5,67 (m, 1 H), 5,96 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 6,34 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 6,43 (s, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,40 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,67 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1 H), 7,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 8,24 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H). CLEM (*m/z*) = 566,3 [M+H], Tr = 2,10 min.
- 35

Ejemplo 83: Compuesto 83

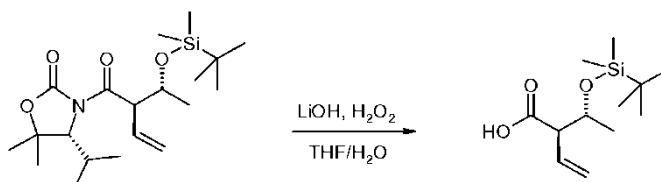


- 5 Compuesto 83a. (R)-3-[(R)-2-[(R)-1-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-but-3-enoil]-4-isopropil-5,5-dimetil-oxazolidin-2-ona



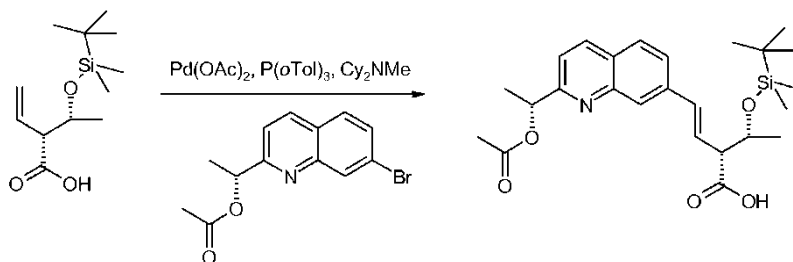
- 10 Una solución enfriada (0 °C) de (R)-3-[(R)-2-[(R)-1-hidroxi-etil]-but-3-enoil]-4-isopropil-5,5-dimetil-oxazolidin-2-ona (654 mg, 2,43 mmol, preparada como se describe en Tetrahedron 2009, 65, 7837-7851) e imidazol (727 mg, 10,68 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se trató con cloruro de *tert*-butildimetilsililo (474 mg, 3,16 mmol). Después de agitar durante 5 h a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con cloruro de amonio saturado. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y los volátiles se retiraron *al vacío*. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Biotage de 25 g eluido con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 4:1 para proporcionar el compuesto del título (800 mg, 86 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,03 (s, 3H), 0,09 (s, 3H), 0,84 (s, 9H), 0,92 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,01 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 2,05-2,20 (m, 1 H), 4,17 (d, *J* = 3,3 Hz, 1 H), 4,25-4,40 (m, 1H), 4,67 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 5,25 (dd, *J* = 10,3, 1,6 Hz, 1 H), 5,46 (dd, *J* = 17,2, 1,3 Hz, 1 H), 5,65-5,79 (m, 1 H).
- 15
- 20

Compuesto 83b. Ácido (R)-2-[(R)-1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-but-3-enico



- 25 Una solución enfriada (0 °C) de (R)-3-[(R)-2-[(R)-1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-but-3-enoil]-4-isopropil-5,5-dimetil-oxazolidin-2-ona (400 mg, 1,04 mmol) en tetrahidrofurano/agua (15 ml, 2:1) se trató posteriormente con peróxido de hidrógeno (acuoso al 30 %, 537 μl, 5,21 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (87 mg, 2,09 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante una noche. La reacción se inactivó con metabisulfito de sodio hasta que el papel de KI/almidón fue negativo. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente los volátiles se retiraron al vacío. Después, la mezcla se diluyó con agua y el pH se ajustó con carbonato potásico. La capa acuosa se lavó con diclorometano (2 x 20 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico (pH ~ 1), después se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Todas las capas de acetato de etilo se combinaron y los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 79 %) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,09 (s, 3H), 0,11 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 1,22 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 3,07 (t, *J* = 8,7 Hz, 4,11 (pentuplete, *J* = 6,5 Hz, 1 H), 5,20-5,35 (m, 2H), 5,70-5,90 (m, 1 H).
- 30
- 35

Compuesto 83c. Ácido (E)-(R)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2-[(R)-1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-but-3-enoico



5

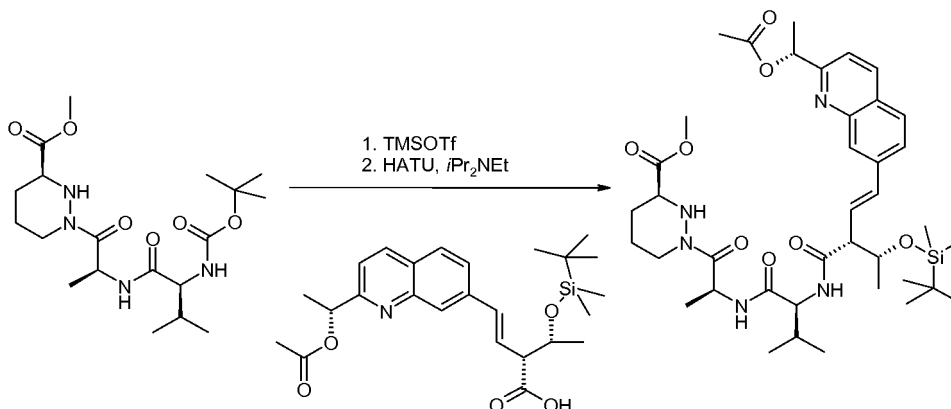
Una solución de ácido (R)-2-[(R)-1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-but-3-enoico (200 mg, 0,82 mmol) (R)-1-(7-bromoquinolin-2-il)-etil éster del ácido acético (241 mg, 0,82 mmol) acetato de paladio (II) (37 mg, 0,16 mmol) tri-(*o*-tolil)fosfina (50 mg, 0,16 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (10 ml) se trató con *N,N*-diciclohexilmetilamina (280 μ l, 1,31 mmol). Después de agitar a 100 °C durante 6 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico (1 M). Los extractos orgánicos se combinaron y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Biotage de 25 g eluido con un gradiente continuo de diclorometano/metanol 1:0 a 9:1 para proporcionar el compuesto del título (115 mg, 31 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,10 (s, 3H), 0,11 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 1,25 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,68 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 2,17 (s, 3H), 3,22-3,37 (m, 1 H), 3,65-3,80 (m, 1 H), 4,26 (pentuplete, $J = 6,7$ Hz, 1 H), 6,08 (c, $J = 6,7$ Hz, 1 H), 6,40 (dd, $J = 15,8, 9,1$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,40-7,55 (m, 1H), 7,55-7,75 (m, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,11 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H). CLEM (m/z) 458,2 [M+H], Tr = 3,45 min.

10

15

20

Compuesto 83d. Éster metílico del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-[(E)-(R)-4-[2-((R)-1-Acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2-[(R)-1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-but-3-enoilamino]-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico

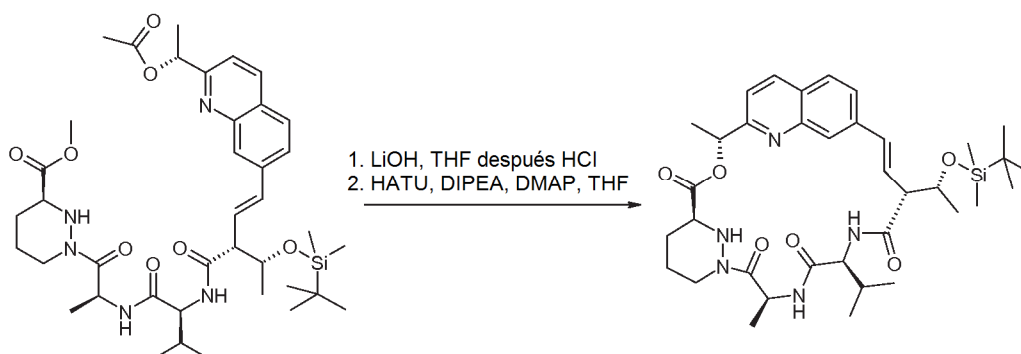


25

Se preparó el Compuesto 83d de la misma manera que el Compuesto 77f usando ácido (E)-(R)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2-[(R)-1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-but-3-enoico en lugar de ácido (E)-(R)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2-metil-2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-but-3-enoico con un rendimiento del 64 %. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,09 (s, 3H), 0,14 (s, 3H), 0,81-1,03 (m, 13H), 1,30-1,40 (m, 3H), 1,55-1,75 (m, 7H), 1,75-1,95 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,10-2,22 (m, 4H), 3,20-3,60 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,08-4,42 (m, 3H), 5,32 (c, $J = 6,7$ Hz, 1 H), 6,05 (c, $J = 6,7$ Hz, 1 H), 6,42-6,55 (m, 1 H), 6,62-6,82 (m, 2H), 7,41 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,55-7,65 (m, 1 H), 7,70-7,80 (m, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,11 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H). CLEM (m/z) 754,4 [M+H], Tr = 3,47 min.

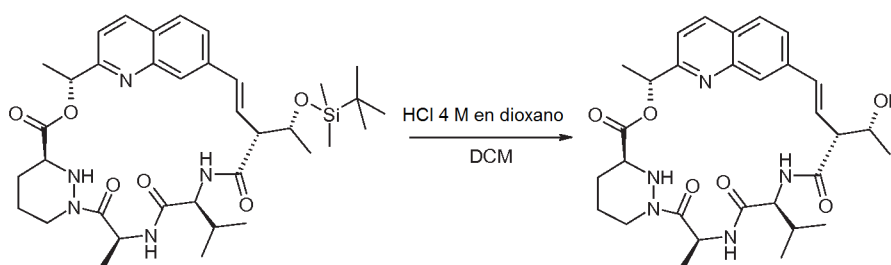
30

Compuesto 83e.



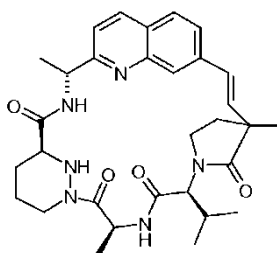
- 5 Se preparó el Compuesto 83e de la misma manera que el Compuesto 77 usando éster metílico del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-[(E)-(R)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2-[(R)-1-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-etil]-but-3-enoilamino]-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico en lugar de éster metílico del ácido (S)-1-[(S)-2-[(E)-(R)-4-[7-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2-metil-2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-but-3-enoilamino]-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico con un rendimiento del 40 %. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ
- 10 0,09 (s, 3H), 0,14 (s, 3H), 0,85-1,05 (m, 15H), 1,28 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,50 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,75 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,85-2,08 (m, 4H), 3,00-3,10 (m, 1 H), 3,60-3,80 (m, 2H), 4,25-4,60 (m, 2H), 5,56 (c, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 5,94 (c, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 6,20-6,35 (m, 2H), 6,52 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,42-7,65 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H). CLEM (*m/z*) 680,4 [M+H], Tr = 3,56 min.

15 Compuesto 83

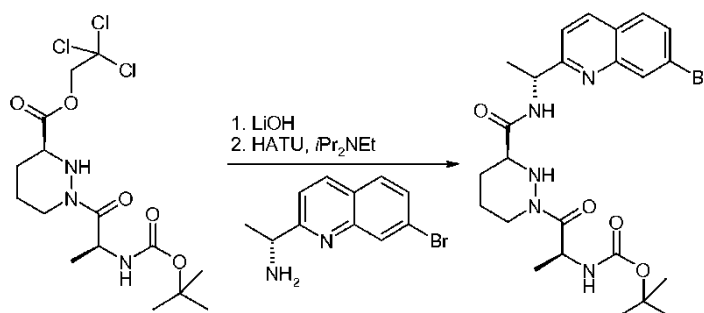


- 20 Una solución enfriada (0 °C) del Compuesto 83e (44 mg, 0,065 mmol) en diclorometano (10 ml) se trató con ácido clorhídrico (4 M en 1,4-dioxano, 5 ml). Después de agitar a 0 °C durante 2 h, los volátiles se retiraron al vacío. El resto se repartió entre diclorometano y bicarbonato sódico saturado. Los extractos orgánicos se combinaron y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Biotage de 10 g eluido con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/acetona 1:0 a 4:1 para proporcionar el compuesto del título (18 mg, 49 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,85-1,05 (m, 6H), 1,34 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,61 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,74 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,85-2,08 (m, 4H), 2,68-2,82 (m, 1 H), 3,72-3,83 (m, 1 H), 4,10-4,28 (m, 3H), 4,38-4,47 (m, 1 H), 5,62 (c, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 5,91 (c, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 6,35-6,57 (m, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,65-7,85 (m, 3H), 8,19-8,25 (m, 2H), 8,46 (d, *J* = 6,9 Hz, 1 H). CLEM (*m/z*) 566,2 [M+H], Tr = 1,80 min.

30 Ejemplo 84: Compuesto 84

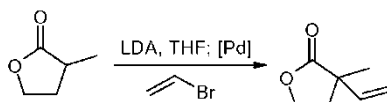


Compuesto 84a. *tert*-Buril éster del ácido ((S)-2-((S)-3-[(R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etilcarbamoil]-tetrahidropiridazin-1-il)-1-metil-2-oxo-etil)-carbámico



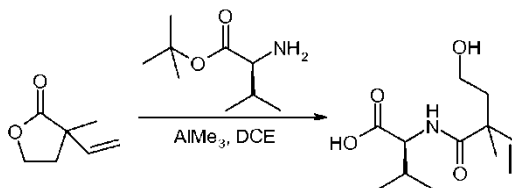
5 Una solución enfriada (0 °C) de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-propionil)-hexahidropiridazina-3-carboxílico (3,007 g, 6,948 mmol) en tetrahidrofurano/agua (60 ml, 5:1) se trató con monohidrato de hidróxido de litio (874,4 mg, 20,844 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 40 minutos la reacción se interrumpió con ácido clorhídrico (1 M, 50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. El tricloroetanol residual se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 x) para proporcionar ácido (S)-1-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-propionil)-hexahidro-piridazina-3-carboxílico en forma de un sólido de color blanco que después se combinó con clorhidrato de (R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etilamina (1,998 g, 6,948 mmol) y se suspendió en acetonitrilo anhidro (60 ml) y tetrahidrofurano (10 ml). La suspensión se enfrió a 0 °C y posteriormente se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (6 ml, 34,740 mmol) y hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridiniom 3-oxid (3,699 g, 9,727 mmol). Después de calentarse lentamente a temperatura ambiente y agitarse durante 16 h, la reacción se interrumpió a 0 °C con ácido clorhídrico (1 M, 70 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 100 g eluido con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 1:4 para proporcionar el compuesto del título (3,702 g, 99 %) en forma de una espuma de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,38 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,47-1,55 (m, 2H), 1,58 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,60-1,78 (m, 2H), 2,22-2,31 (m, 1H), 2,65-2,78 (m, 1H), 3,39-3,52 (m, 1H), 4,55 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 5,18-5,34 (m, 2H), 5,36-5,45 (m, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H). CLEM (*m/z*) 536,1, 537,1 [*M*+*H*], Tr = 2,58 min.

Compuesto 84b. 3-Metil-3-vinil-dihidro-furan-2-ona



30 Una solución enfriada (-78 °C) de *N,N*-diisopropilamina (4,7 ml, 33,815 mmol, secada sobre hidruro de calcio) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) se trató con una solución de *n*-butillitio en hexanos (12,7 ml, 31,702 mmol, 2,5 M). Después de agitar a -78 °C durante 25 minutos, la mezcla se trató con 3-metil-dihidro-furan-2-ona (2 ml, 21,135 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 1 h, la reacción se trató posteriormente con una solución de di- μ -bromobis(tri-*tert*-butilfosfino)dipaladio (I) (164,2 mg, 0,211 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) y una solución de bromuro de vinilo en tetrahidrofurano (31,7 ml, 81,702 mmol, 1 M). La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente. Después de agitar durante 16 h, la reacción se interrumpió con ácido clorhídrico (2 M) y agua. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró los volátiles se retiraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 100 g eluido con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/éter dietílico 1:0 a 3:2 para proporcionar el compuesto del título (1,272 g, 48 %) en forma de un aceite de color naranja. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,38 (s, 3H), 2,11-2,22 (m, 1H), 2,31-2,41 (m, 1H), 4,20-4,36 (m, 2H), 5,16-5,26 (m, 2H), 5,84-5,96 (m, 1H).

Compuesto 84c. Se repartió clorhidrato de L-valina *tert*-butil éster del ácido (S)-2-[2-(2-hidroxi-etil)-2-metil-but-3-enoilamino]-3-metil-butírico (3,2 g, 15,259 mmol) se repartió entre diclorometano y una solución saturada de bicarbonato sódico.



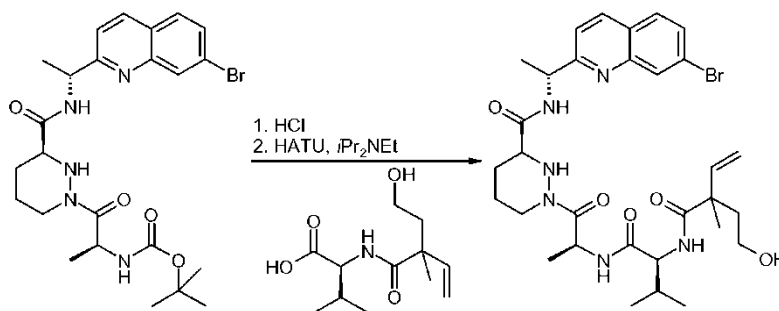
5

La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron, se filtraron a través de un separador de fase y los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar L-valina *tert*-butil éster en forma de un aceite incoloro que se disolvió en dicloroetano anhidro (40 ml). Esta solución se trató con una solución de trimetilaluminio (15,2 ml, 30,516 mmol, 2 M en tolueno). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 h, la mezcla se trató con una solución de 3-metil-3-vinil-dihidro-furan-2-ona (641,7 mg, 5,086 mmol) en dicloroetano (10 ml). Después de agitar a 85 °C durante 15 h, la reacción se enfrió a 0 °C, se interrumpió lentamente con ácido clorhídrico (2 M). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x), los orgánicos se combinaron, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,053 g, 85 %) en forma de un sólido de color blanco y como una mezcla 1:1 de diaestereoisómeros.

10

15

Compuesto 84d. [(R)-1-(7-Bromo-quinolin-2-il)-etil]-amida del ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-[2-(2-hidroxi-etil)-2-metil-but-3-enoilamino]-3-metil-butirilamino)-propionil)-hexahidro-piridazina-3-carboxílico



20

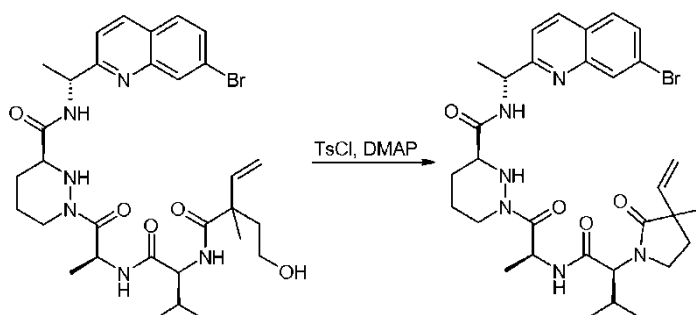
Una solución enfriada (0 °C) de *tert*-butil éster del ácido ((S)-2-((S)-3-[(R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etilcarbamoyl]-tetrahydro-piridazin-1-il)-1-metil-2-oxo-etil)-carbámico (432,0 mg, 0,808 mmol) en diclorometano (30 ml) se trató con una solución de ácido clorhídrico (2,4 ml, 9,699 mmol, 4 M en 1,4-dioxano). Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente los volátiles se retiraron al vacío. El agua residual se destiló azeotrópicamente con tolueno para proporcionar un sólido de color blanco que se combinó con ácido (S)-2-[2-(2-hidroxi-etil)-2-metil-but-3-enoilamino]-3-metil-butírico (196,6 mg, 0,808 mmol) y acetonitrilo anhidro (30 ml). Esta mezcla se enfrió a 0 °C y posteriormente se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (0,71 ml, 4,04 mmol) y hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridiniom 3-oxid (430,1 mg, 1,131 mmol). La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 h, los volátiles se retiraron al vacío y el resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 50g eluido con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/acetona 1:0 a 1:1 para proporcionar el compuesto del título (186,4 mg, 35 %) en forma de una espuma de color amarillo y como una mezcla 1:1 de diaestereoisómeros. CLEM (*m/z*) 659,2, 661,1 [M+H], Tr = 2,21 min.

25

30

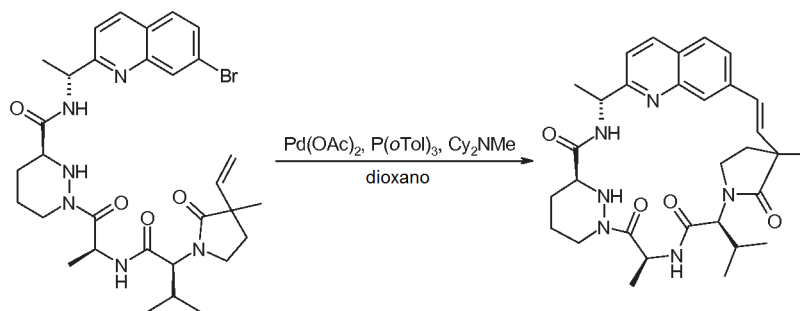
35

Compuesto 84e. [(R)-1-(7-Bromo-quinolin-2-il)-etil]-amida del ácido (S)-1-((S)-2-[(S)-3-metil-2-(3-metil-2-oxo-3-vinil-pirrolidin-1-il)-butirilamino]-propionil)-hexahidro-piridazina-3-carboxílico



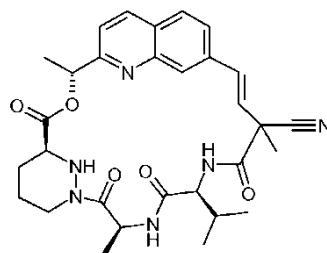
40

Una solución de [(R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil]-amida del ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-[2-(2-hidroxi-etil)-2-metil-but-3-enoilamino]-3-metil-butirilamino)-propionil)-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (186,4 mg, 0,282 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (206,7 mg, 1,692 mmol) en diclorometano (20 ml) se trató con cloruro de para-toluenosulfonilo (161,6 mg, 0,848 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2,5 h, se añadieron más 4-dimetilaminopiridina (206,7 mg, 1,692 mmol) y cloruro de para-toluenosulfonilo (161,6 mg, 0,848 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 h, los volátiles se retiraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 20 g eluido con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/acetona 1:0 a 3:2 para proporcionar el compuesto del título (77,0 mg, 42 %) en forma de una goma incolora y como una mezcla 1:1 de diaestereoisómeros. CLEM (m/z) 643,1 [M+H], Tr = 1,90 min y CLEM (m/z) 643,1 [M+H], Tr = 1,99 min.

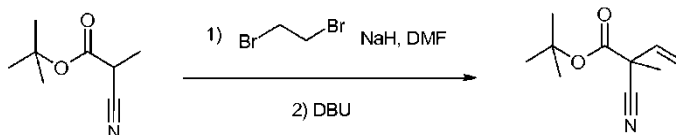


Una solución caliente de (80 °C) [(R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil]-amida del ácido (S)-1-((S)-2-((S)-3-metil-2-(3-metil-2-oxo-3-vinil-pirrolidin-1-il)-butirilamino)-propionil)-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (77,0 mg, 0,12 mmol) y *N,N*-diclohexilmetilamina (0,08 ml, 0,360 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (60 ml) se trató con acetato de paladio (II) (27 mg, 0,12 mmol) y tri(*o*-tolil)fosfina (37 mg, 0,12 mmol). Después de agitar a 100 °C durante 40 minutos la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró sobre Celite y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 20 g eluido con un gradiente continuo de diclorometano/metanol 1:0 a 9:1 seguido de HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con un gradiente de agua/acetonitrilo 95:5 a 0:1 para proporcionar el compuesto del título (2,9 mg, 4 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,90 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,07 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,57-1,77 (m, 8H), 1,86-2,08 (m, 2H), 2,14-2,34 (m, 4H), 2,65-2,79 (m, 1 H), 3,59-3,67 (m, 1 H), 4,08-4,21 (m, 2H), 4,35-4,52 (m, 2H), 5,07 (c, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 5,70 (c, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 6,39, 6,52 (ABc, *J*_{AB} = 16,3 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,78 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1 H), 7,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H). CLEM (m/z) 561,2 [M+H], Tr = 1,26 min.

Ejemplos 85 y 86: Compuestos 85 y 86



Compuesto 85a: *tert*-Butil éster del ácido 2-ciano-2-metil-but-3-enoico

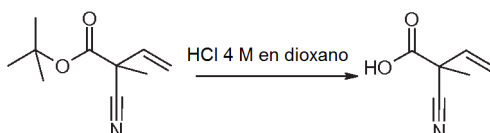


A una suspensión agitada de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 880 mg, 22 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (100 ml) a 0 °C, en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió gota a gota *tert*-butil éster del ácido ciano-metil-acético (preparado como en J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 8165, 3,10 g, 20 mmol). Se transfirió cualquier *tert*-butil éster del ácido ciano-metil-acético lavando su recipiente original con un poco de *N,N*-dimetilformamida y transfiriéndolo a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 40 minutos y después se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota 1,2-dibromoetano (3,95 g, 1,81 ml, 21 mmol) a través de una bomba de jeringa durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h más y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x) y los

extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporaron. Al resto se le añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (3,14 g, 3,07 ml, 20,6 mmol) y la mezcla se agitó y se calentó a 80 °C durante 30 minutos y después se dejó enfriar. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con éter dietílico (2 x). Los extractos orgánicos se lavaron con ácido clorhídrico 0,5 M, una solución saturada de bicarbonato sódico, salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporaron. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 19:1 para proporcionar el compuesto del título (3,15 g, 87 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,52 (s, 9H), 1,68 (s, 3H), 5,37 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 5,63 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 5,89 (dd, *J* = 17,0, 10,0 Hz, 1H).

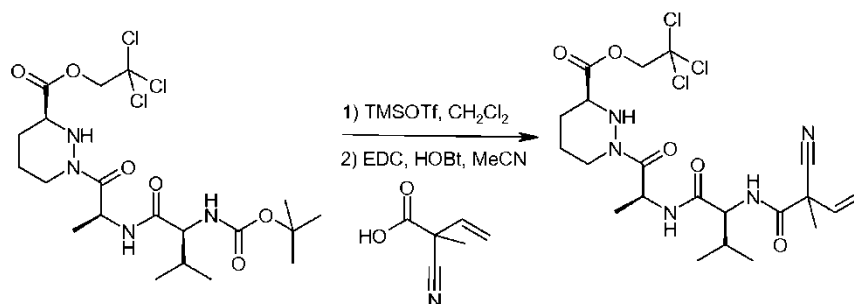
10

Compuesto 85b: Ácido 2-ciano-2-metil-but-3-enoico



15 Se suspendió *tert*-butil éster del ácido 2-ciano-2-metil-but-3-enoico (362 mg, 2 mmol) en ácido clorhídrico 4 M en dioxano (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 38 h y después se evaporó. El resto se usó directamente en la siguiente reacción.

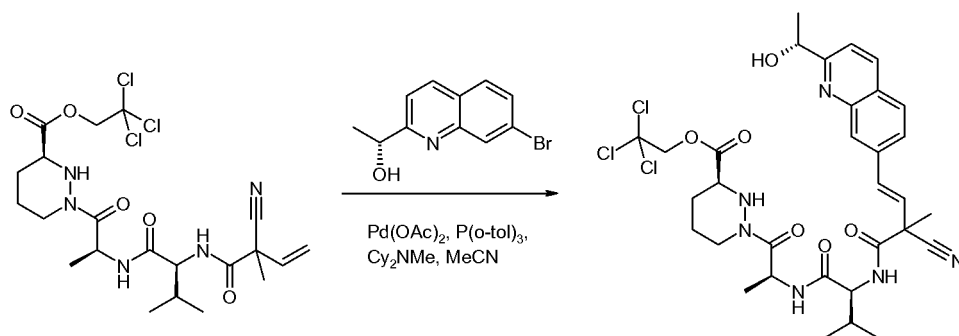
20 Compuesto 85c: 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-(2-ciano-2-metil-but-3-enoilamino)-3-metil-butirilamino]-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico



25 Una solución agitada de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (692 mg, 1,3 mmol) en diclorometano seco (39 ml), se enfrió a 0 °C en nitrógeno y después se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (578 mg, 471 µl, 2,6 mmol). La reacción se agitó durante 1 h y después se interrumpió con una solución saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se separó y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (2 x) adicional, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporaron. Al resto se le añadieron tamices moleculares de 4 Å (en polvo, 1,3 g) y una solución del ácido 2-ciano-2-metil-but-3-enoico (2 mmol) en acetonitrilo seco (39 ml) seguido de 1-hidroxibenzotriazol (que contenía H₂O al 20 %) (307 mg, 1,82 mmol) y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (349 mg, 1,82 mmol). La mezcla se agitó durante 3,5 h, se filtró a través de Celite, se lavó con diclorometano extra y el filtrado se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio, agua, después con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporaron. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:1 a 1:3 para proporcionar el compuesto del título (356 mg, 51 %) en forma de un sólido de color blanco como una mezcla de diaestereoisómeros. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,90-0,97 (m, 3H), 0,99 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,33 (t *ap.*, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,54-1,61 (m, 1 H), 1,70-1,79 (m, 1 H), 1,71 (s, 1,5H), 1,72 (s, 1,5 H), 1,89-2,00 (m, 1 H), 2,09-2,25 (m, 2H), 2,91-3,02 (m, 1 H), 3,65-3,76 (m, 1 H), 3,84 (d, *J* = 11,2 Hz, 1 H), 4,22-4,36, 2H), 4,72 (d, *J* = 12,1 Hz, 1 H), 4,97 (dd, *J* = 12,1 Hz, 2,5Hz, 1 H), 5,31-5,38 (m, 1 H), 5,44 (t, *J* = 9,8 Hz, 1H), 5,70 (dd, *J* = 17,2, 10,3 Hz, 1 H), 5,87-6,02 (m, 1 H), 6,53-6,60 (m, 1 H), 6,73-6,87 (m, 1 H). CLEM (m/z) 538,0, 540,0, 542,0 [M+H], Tr = 2,68 min.

40

Compuesto 85d: 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-[(E)-2-ciano-4-[2-((R)-1-hidroxi-etil)-quinolin-7-il]-2-metil-but-3-enoilamino]-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico



5

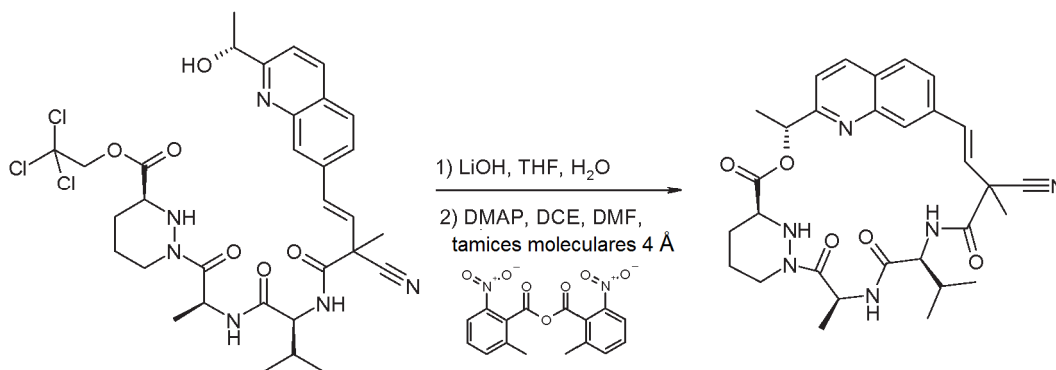
Se suspendieron 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-[(E)-2-ciano-2-metil-but-3-enoilamino]-3-metil-butirilamino]-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (283 mg, 0,527 mmol), (R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etanol (146 mg, 0,580 mmol), acetato de paladio (II) (24 mg, 0,105 mmol) y tri(o-tolil)fosfina (32 mg, 0,105 mmol) en acetonitrilo anhidro y *N,N*-diclohexilmetilamina (113 mg, 124 μ l, 0,580 mmol). El recipiente se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 120 °C durante 40 minutos. La mezcla se evaporó y el resto se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio (2 x), agua, después salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporaron. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:1 a 0:1 para dar el compuesto del título (68 mg, 39 %) en forma de un sólido de color amarillo como una mezcla de diaestereoisómeros.

10

15

20

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,92-0,98 (m, 3H) 1,01 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,27 (t *ap.*, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,59 (d, *J* = 5,5 Hz, 3H), 1,68-1,81 (m, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,88-1,99 (m, 1H), 2,10-2,25 (m, 2H), 2,86-3,05 (m, 1H), 3,60-3,75 (m, 1H), 3,85 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,22-4,38 (m, 2H), 4,69 (dd, *J* = 12,0, 8,6 Hz, 1H), 4,95 (dd, *J* = 12,0, 7,2 Hz, 1H), 4,98-5,09 (m, 2H), 5,26-5,42 (m, 1H), 6,48 (dd, *J* = 16,1, 13,8 Hz, 1H), 6,62-6,68 (m, 1H), 6,96 (dd, *J* = 15,5, 8,2 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J* = 16,1, 4,9 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H). CLEM (*m/z*) 709,1, 711,1, 713,2 [M+H], Tr = 2,38 min.



25

30

35

2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-[(E)-2-ciano-4-[2-((R)-1-hidroxi-etil)-quinolin-7-il]-2-metil-but-3-enoilamino]-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (92 mg, 0,130 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (11 mg, 0,260 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (2 ml) y agua (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Además, se añadió tetrahidrofurano (6 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Además se añadió monohidrato de hidróxido de litio (5 mg, 0,12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos más. Se añadió ácido clorhídrico 2 M (0,190 ml) y la mezcla se evaporó y se trituró varias veces con éter. El resto se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) y se añadió a través de una bomba de jeringa durante 3,5 h a una suspensión agitada de 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (224 mg, 0,650 mmol), 4-dimetilaminopiridina (119 mg, 0,975 mmol) y tamices moleculares de 4 Å tamices en polvo (aprox. 2,3 g) en 1,2-dicloroetano (43 ml) a 50 °C en atmósfera de nitrógeno. El matraz original que contenía el ácido seco se lavó con *N,N*-dimetilformamida (1 ml) y este lavado se añadió durante 30 minutos a la mezcla de reacción a través de una bomba de jeringa. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante una h más y después se dejó enfriar. La mezcla se filtró a través de Celite y se evaporó cerca de sequedad. El resto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando un gradiente de acetonitrilo/agua 2:8 a 3:7 para dar los compuestos del título.

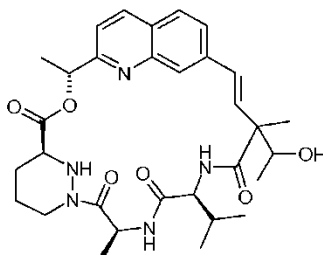
40

Menos polar, el diastereoisómero 86 de segunda elución (6,3 mg, 9 %) como un sólido de color blanco RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,98 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,02 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,63 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,66-1,77 (m, 1H), 1,73 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,88-1,95 (m, 1H), 1,96-2,11 (m, 2H), 2,70-2,80 (m, 1H), 3,78-3,84 (m, 1H), 4,27 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 4,40 (a d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,74 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,93 (c, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,57 (s, 2H), 7,45

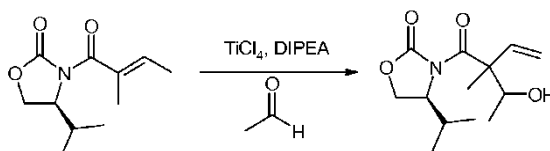
(d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,79 (dd, $J = 8,7, 1,6$ Hz, 1 H), 7,88 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 8,25 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H). CLEM (m/z) 561,2 [M+H], Tr = 2,35 min.

Más polar, el diastereómero 85 de primera elución (1,0 mg, 1 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,96 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,00 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,53 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,67-1,78 (m, 2H), 1,76 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,96-2,11 (m, 2H), 2,61-2,73 (m, 1 H), 3,70 (t ap., $J = 10,6$ Hz, 1 H), 4,22 (t ap., $J = 9,1$ Hz, 1 H), 4,53 (a d, $J = 14,0$ Hz, 1 H), 5,85 (t ap, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,96 (c, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,21-6,38 (m, 4H), 6,73 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 7,58-7,63 (m, 1 H), 7,72-7,79 (m, 1H), 7,83 (s, 1 H), 8,07-8,14 (m, 2H). CLEM (m/z) 561,2 [M+H], Tr = 2,19 min.

Ejemplos 87 y 88: Compuestos 87 y 88

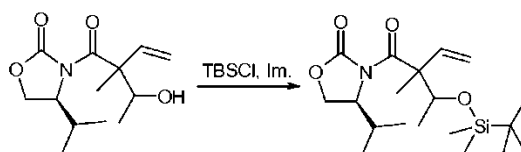


15 Compuesto 87a. (S)-3-[2-(1-Hidroxi-etil)-2-metil-but-3-enoil]-4-isopropil-oxazolidin-2-ona



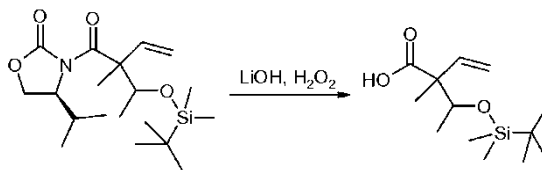
Una solución enfriada (-78 °C) de (S)-4-isopropil-3-((E)-2-metil-but-2-enoil)-oxazolidin-2-ona (el enantiómero del Compuesto 77a descrito previamente) (2,316 g, 10,962 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml) se trató con una solución de cloruro de titanio (IV) (1 M, 12 ml, 11,510 mmol) en diclorometano. Después de agitar la solución naranja durante 5 minutos, la mezcla se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (4,8 ml, 27,405 mmol). Después de agitar a -78 °C durante 2 h, la solución de color púrpura se trató con acetaldehído (4,3 ml, 76,374 mmol). Después de agitar a -78 °C durante 1,5 h y a temperatura ambiente durante 50 minutos, la reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio (60 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron, se filtraron a través de un separador de fase y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 100 g eluido con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/éter dietílico 1:0 a 1:1 para proporcionar el compuesto del título (1,742 g, 62 %) como una mezcla 1:1,13:1,85:2,60 de diaestereoisómeros y en forma de un aceite de color amarillo.

30 Compuesto 87b. (S)-3-[2-[1-(*tert*-Butil-dimetil-silanilo)-etil]-2-metil-but-3-enoil]-4-isopropil-oxazolidin-2-ona



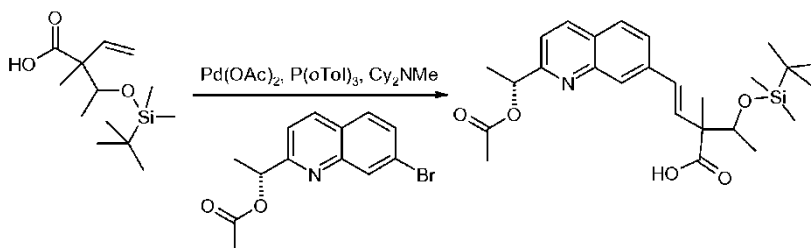
Una solución de (S)-3-[2-(1-hidroxi-etil)-2-metil-but-3-enoil]-4-isopropil-oxazolidin-2-ona (1,742 g, 6,809 mmol) y cloruro de *tert*-butildimetilsililo (1,231 g, 8,17 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (10 ml) se trató con imidazol (927 mg, 13,618 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 6 h, se añadieron cloruro de *tert*-butildimetilsililo (1,1 g, 7,3 mmol) e imidazol (950 mg, 13,954 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 días, la reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 100 g eluido con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/éter dietílico 1:0 a 1:1 para proporcionar el compuesto del título (1,729 g, 69 %) como una mezcla indeterminada de diaestereoisómeros y en forma de un aceite de color amarillo. CLEM (m/z) 370,1 [M+H], Tr = 3,96 min y 370,1 [M+H], Tr = 4,22 min.

Compuesto 87c. Ácido 2-[1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-2-metil-but-3-enoico



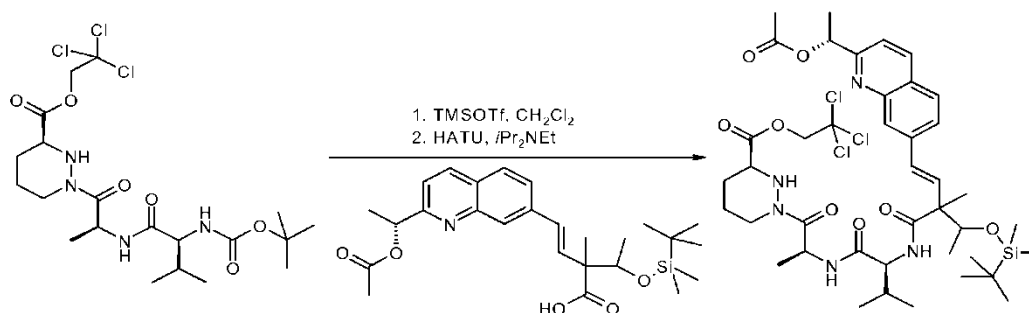
5 Una solución enfriada (0 °C) de (S)-3-{2-[1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-2-metil-but-3-enoil}-4-isopropiloxazolidin-
2-ona (1,729 g, 4,677 mmol) en tetrahidrofurano/agua (60 ml, 2:1) se trató posteriormente con peróxido de hidrógeno
(acuoso al 30 %, 2,4 ml, 23,385 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (392,4 mg, 9,355 mmol). Después de
agitar durante 2 días a temperatura ambiente, se añadieron peróxido de hidrógeno (acuoso al 30 %, 2,4 ml, 23,385
10 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (400 mg, 9,535 mmol) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente
durante 4 días, la reacción se interrumpió con metabisulfito sódico sólido (18 g). Después de agitar durante 1 h a
temperatura ambiente, el pH se ajustó con ácido clorhídrico (1 M) a pH 2 a 0 °C. La capa acuosa se extrajo con
acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y los
volátiles se retiraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de
15 100 g eluido con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/éter dietílico 1:0 a 7:3 para proporcionar el compuesto del
título (488,0 mg, 40 %) en forma de un sólido de color amarillo y como un par individual de enantiómeros junto con
(S)-3-{2-[1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-2-metil-but-3-enoil}-4-isopropil-oxazolidin-2-ona sin reaccionar (431,5 mg,
25 %, CLEM (m/z) 370,1 [M+H], Tr = 3,93 min) como el otro par individual de enantiómeros en forma de un aceite
incolore. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,12 (s, 6H), 0,92 (s, 9H), 1,18 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 1,34 (s, 3H), 3,99 (c, *J* = 6,2
Hz, 1H), 5,18 (d, *J* = 17,8 Hz, 1H), 5,28 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 6,22 (dd, *J* = 17,6, 11,2 Hz, 1 H).

20 Compuesto 87d. Ácido (E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2-[1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-2-metil-but-3-
enoico



25 Una solución de (R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil éster del ácido acético (555,4 mg, 1,888 mmol) ácido 2-[1-(*tert*-
butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-2-metil-but-3-enoico (488,0 mg, 1,888 mmol) acetato de paladio (II) (85 mg, 0,378 mmol)
tri(o-tolil)fosfina (115 mg, 0,378 mmol) y *N,N*-diciclohexilmetilamina (1,0 ml, 4,720 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (15
ml) se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar a temperatura cálida, la reacción se inactivó con ácido
clorhídrico (1 M, 30 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos combinados se
secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se purificó por
cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 50 g eluido con un gradiente continuo de *iso*-
hexanos/acetato de etilo 1:0 a 1:1 para proporcionar el compuesto del título (252,7 mg, 28 %) en forma de un sólido
de color amarillo junto con una mezcla 1:3 de ácido 2-[1-(*tert*-butil-dimetilsilaniloxi)-etil]-2-metil-but-3-enoico y (R)-1-
35 (7-bromo-quinolin-2-il)-etil éster del ácido acético (474,6 mg) que se disolvió en 1,4-dioxano anhidro (10 ml), se trató
con acetato de paladio (II) (85 mg, 0,378 mmol) tri(o-tolil)fosfina (115 mg, 0,378 mmol) y *N,N*-diciclohexilmetilamina
(1,0 ml, 4,720 mmol) y se calentó a reflujo durante 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se
inactivó con ácido clorhídrico (1 M, 20 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos
orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. El
40 resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 50 g eluido con un gradiente
continuo de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 1:1 para proporcionar el compuesto del título (149,6 mg, 17 %) en
forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,12 (s, 3H), 0,15 (s, 3H), 0,93 (s, 9H), 1,25 (d, *J* =
6,0 Hz, 3H), 1,69 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 4,14 (c, *J* = 6,2 Hz, 1H), 6,08 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H),
6,74 (ABc, Δδ_{AB} = 0,12, *J*_{AB} = 16,7 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,64-7,70 (m, 1 H), 7,76 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H),
45 8,03 (s, 1 H), 8,12 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H). CLEM (m/z) 472,2 [M+H], Tr = 3,61 min.

Compuesto 87e. 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2-[1-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-etil]-2-metil-but-3-enoilamino)-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico



5

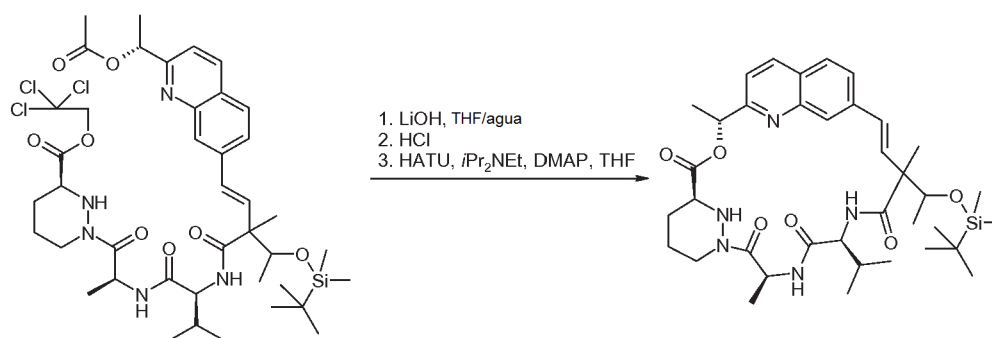
Una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (285,0 mg, 0,536 mmol) en diclorometano (15 ml) a 0 °C se trató con trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (200 μ l, 1,072 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 45 min, la reacción se interrumpió con una solución saturada de bicarbonato sódico. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de un separador de fase y los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. Al sólido de color blanco se le añadió una solución de ácido (E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2-[1-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-etil]-2-metil-but-3-enoico (252,7 mg, 0,536 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 ml) y la solución se enfrió a 0 °C, después se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (380 μ l, 2,144 mmol) y hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (244,6 mg, 0,643 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 h, la reacción se interrumpió con ácido clorhídrico (1 M, 40 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 50 g eluido con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 1:4 para proporcionar el compuesto del título (377,2 mg, 80 %) como una mezcla 1:1 de diastereoisómeros y en forma de una espuma de color blanco. CLEM (m/z) 886,3/884,5 [M+H], Tr = 4,14 min.

10

15

20

25 Compuesto 87f.



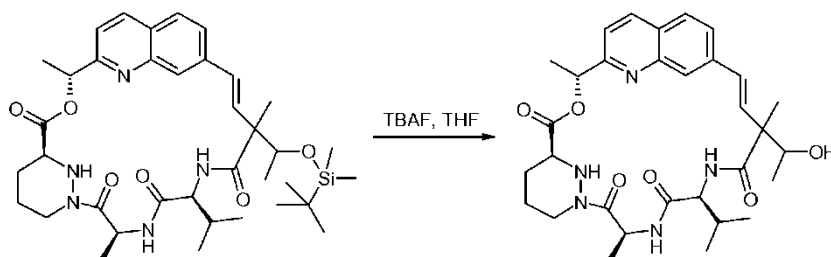
Una solución enfriada (0 °C) de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2-[1-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-etil]-2-metil-but-3-enoilamino)-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (377,2 mg, 0,426 mmol) en tetrahidrofurano/agua (25 ml, 4:1) se trató con monohidrato de hidróxido de litio (89 mg, 2,130 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 2 h, la mezcla de reacción se inactivó con ácido clorhídrico (2 M, 1,1 ml). Los volátiles se retiraron al vacío. El ácido acético residual y el tricloroetanol se retiraron azeotrópicamente con tetrahidrofurano/tolueno (6 x), después se tritararon con éter dietílico y se secaron al vacío. Al sólido de color blanco se le añadieron tetrahidrofurano seco (150 ml), tamices moleculares de 4 Å. Esta solución se enfrió a 0 °C y posteriormente se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (370 μ l, 2,130 mmol) *N,N*-dimetilaminopiridina (5,2 mg, 0,043 mmol) y hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (194,4 mg, 0,511 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 h, los volátiles se retiraron al vacío. El resto se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico (1 M). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 25 g eluido con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/acetona 1:0 a 3:2 para proporcionar el compuesto del título (134,8 mg, 45 %, CLEM (m/z) 694,4 [M+H], Tr = 3,75 min) en forma de un sólido de color blanco y como una mezcla de

30

35

40

diaestereoisómeros junto con el Compuesto 87 (46,1 mg, 19 %, CLEM (m/z) 580,3 [M+H], Tr = 2,02 min) en forma de un sólido de color blanco y como una mezcla de diaestereoisómeros.



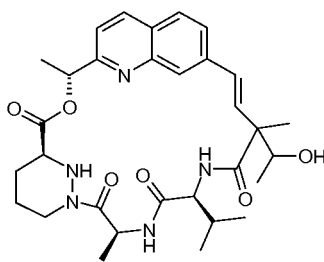
5

Una solución enfriada (0 °C) del Compuesto 87f (121 mg, 0,174 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) se trató con una solución de fluoruro de n-tetrabutilamonio (1 M en tetrahidrofurano, 0,87 ml, 0,871 mmol). Después de agitar durante 4 horas a 0 °C, la solución de color amarillo se trató con fluoruro de n-tetrabutilamonio (1 M en tetrahidrofurano, 0,87 ml, 0,871 mmol). Después de permanecer a 4 °C durante 20 h, la reacción se interrumpió con una solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. El producto en bruto se combinó con el Compuesto 87 sin limpiar obtenido a partir de la etapa previa y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 10 g eluido con un gradiente continuo de iso-hexanos/acetona 1:0 a 1:1, después por HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua 5:95 a 1:0 para proporcionar dos diaestereoisómeros diferentes.

Ejemplo 87, Compuesto 87 Diastereoisómero 1 que eluyó en primer lugar: (3,5 mg, 3,5 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,00-1,07 (m, 6H), 1,58-1,65 (m, 6H), 1,70-1,76 (m, 6H), 1,87-1,97 (m, 4H), 1,98-2,07 (m, 2H), 2,71-2,84 (m, 1 H), 3,76-3,87 (m, 1 H), 4,23 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 4,38-4,47 (m, 1 H), 5,69 (c, J = 7,4 Hz, 1 H), 5,95 (c, J = 6,7 Hz, 1 H), 6,45 (ABc, Δδ_{AB} = 0,05, J_{AB} = 16,5 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,74 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 8,22 (d, J = 8,5 Hz, 1 H). CLEM (m/z) 580,3 [M+H], Tr = 1,94 min.

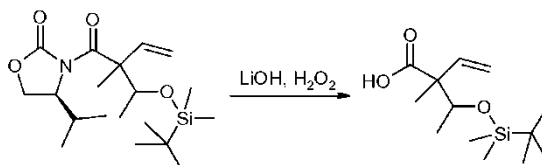
Ejemplo 88, Compuesto 88 Diastereoisómero 2 que eluyó en segundo lugar: (7,6 mg, 7,5 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 1,01-1,11 (m, 6H), 1,62 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,65-1,77 (m, 9H), 1,83-1,96 (m, 4H), 1,98-2,09 (m, 2H), 2,72-2,86 (m, 1 H), 3,76-3,87 (m, 1 H), 4,34 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,38-4,47 (m, 1 H), 5,77 (c, J = 7,1 Hz, 1 H), 5,95 (c, J = 6,9 Hz, 1 H), 6,41 (ABc, Δδ_{AB} = 0,15, J_{AB} = 16,5 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,74-7,87 (m, 2H), 8,22 (d, J = 8,7 Hz, 1 H). CLEM (m/z) 580,3 [M+H], Tr = 2,02 min.

30 Ejemplos 89 y 90: Compuestos 89 y 90



Compuesto 89a. Ácido 2-[1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-2-metil-but-3-enoico

35



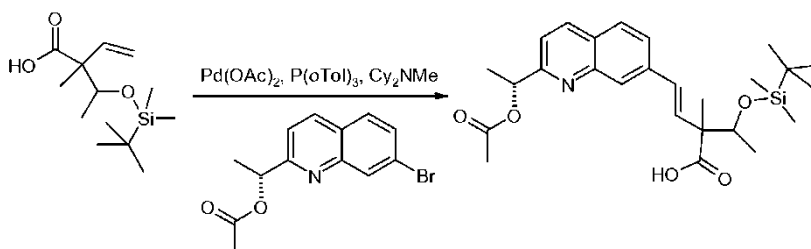
Una solución enfriada (0 °C) de (S)-3-[2-[1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-2-metil-but-3-enoil]-4-isopropil-oxazolidin-2-ona recuperada (431,5 mg, 1,167 mmol) en tetrahidrofurano/agua (15 ml, 2:1) se trató posteriormente con peróxido de hidrógeno (acuoso al 30 %, 600 µl, 5,835 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (98 mg, 2,335 mmol). Después de agitar durante 2 días a temperatura ambiente, se añadieron peróxido de hidrógeno (acuoso al 30 %, 600 µl, 5,835 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (175 mg, 4,171 mmol) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 17 días, la reacción se interrumpió con metabisulfito sódico sólido (4,4 g). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, el pH se ajustó con ácido clorhídrico (1 M) a pH 2 a 0 °C. La capa acuosa se

extraído con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 50 g eluido con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/éter dietílico 1:0 a 7:3 para proporcionar el compuesto del título (115,8 mg, 38 %) en forma de un sólido de color blanco y como un diastereoisómero individual.

5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,14 (s, 3H), 0,16 (s, 3H), 0,92 (s, 9H), 1,20-1,26 (m, 6H), 3,97 (c, *J* = 6,5 Hz, 1H), 5,16-5,26 (m, 2H), 5,88 (dd, *J* = 17,4, 10,7 Hz, 1H), 10,33 (a s, 1H).

Compuesto 89b. Ácido (E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2-[1-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-etil]-2-metil-but-3-enoico

10

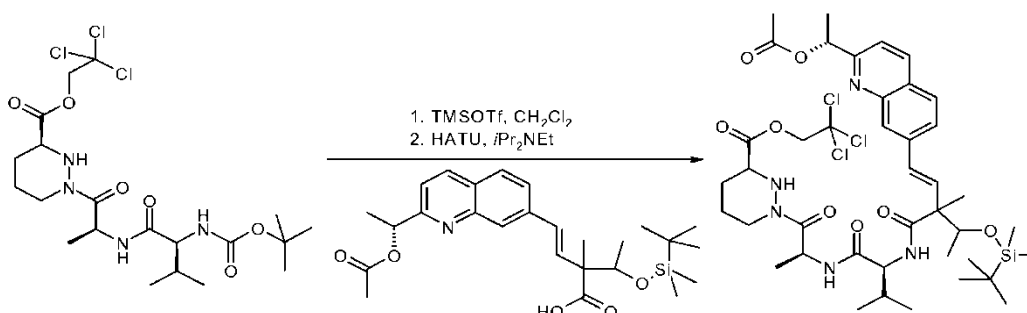


Se preparó el Compuesto 89b se preparó de la misma manera que el Compuesto 87d. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,10 (s, 3H), 0,16 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 1,29 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 2,18 (s, 3H), 4,07-4,19 (m, 1 H), 6,06 (c, *J* = 6,5 Hz, 1 H), 6,44 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 16,5 Hz, 1 H), 7,44 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,57 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 7,75 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,12 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H). CLEM (m/z) 472,2 [M+H], Tr = 3,71 min.

15

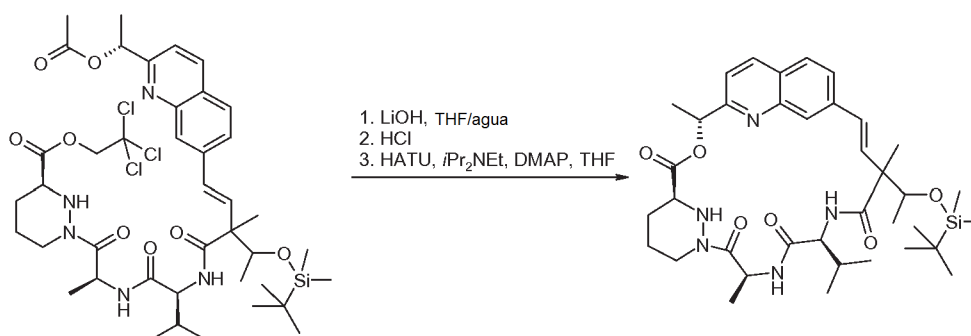
Compuesto 89c. 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2-[1-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-etil]-2-metil-but-3-enoilamino)-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico

20



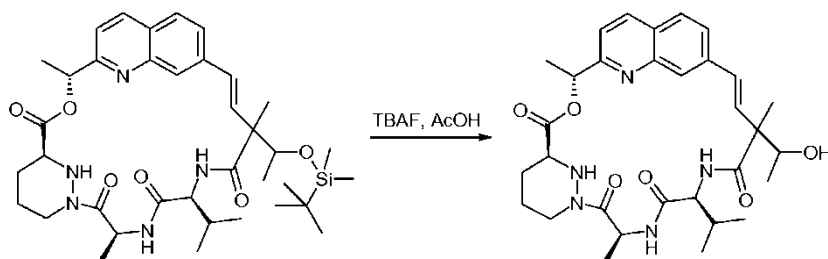
25 Se preparó el Compuesto 89c, como una mezcla de diaestereoisómeros, de la misma manera que el Compuesto 87e con un rendimiento del 63 %. CLEM (m/z) 886,3/884,4 [M+H], Tr = 4,08 min.

Compuesto 89d.

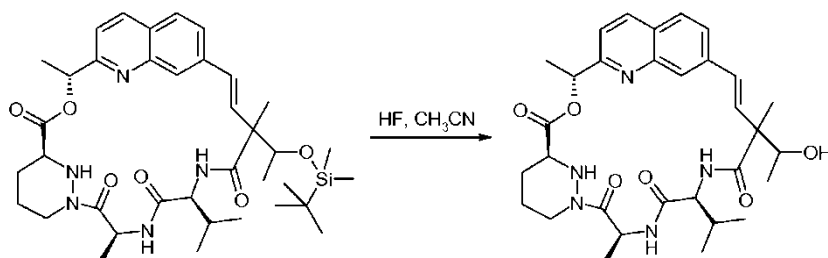


30

Se preparó el Compuesto 89d, como una mezcla de diaestereoisómeros, de la misma manera que el Compuesto 87f con un rendimiento del 42 %. CLEM (m/z) 694,5 [M+H], Tr = 5,61 min.

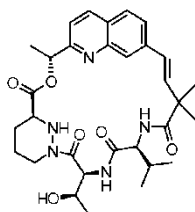


Una solución enfriada (0 °C) del Compuesto 89d (83,0mg, 0,120 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2 ml) se trató con una solución de fluoruro de n-tetrabutilamonio (1 M en tetrahidrofurano, 0,6 ml, 0,600 mmol) y ácido acético (35 μ l, 0,600 mmol). Después de agitar durante 24 horas a 0 °C, la solución de color amarillo se trató con fluoruro de n-tetrabutilamonio (1 M en tetrahidrofurano, 0,6 ml, 0,600 mmol) y ácido acético (35 μ l, 0,600 mmol). Después de permanecer a 4 °C durante 7 días la reacción se interrumpió con una solución saturada de bicarbonato sódico. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 25 g eluido con un gradiente continuo de iso-hexanos/acetona 1:0 a 3:2 para proporcionar el Compuesto 89d (21,7 mg, 26 %) como un diastereómero individual junto con el Compuesto 89 (54,7 mg, 79 %) en forma de un sólido de color blanco que después, se purificó por HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua 5:95 a 1:0 para proporcionar el Compuesto 89 (13,6 mg, 19 %) en forma de un sólido de color blanco y como un diastereoisómero individual. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 1,02 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,04 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,32 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,62-1,75 (m, 8H), 1,86-2,04 (m, 3H), 2,68-2,81 (m, 1 H), 3,77-3,88 (m, 1 H), 3,98 (c, $J = 6,5$ Hz, 1 H), 4,36-4,47 (m, 2H), 5,79 (c, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 5,92 (c, $J = 6,7$ Hz, 1 H), 6,28 (d, $J = 16,5$ Hz, 1 H), 6,58 (d, $J = 16,5$ Hz, 1 H), 7,39 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,78-7,86 (m, 2H), 8,20 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H). CLEM (m/z) 580,2 [M+H], Tr = 2,10 min.

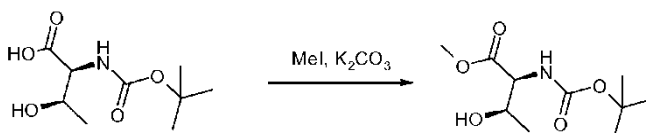


Una solución del Compuesto 89d recuperado a partir de la etapa previa (21,7 mg, 0,031 mmol) en acetonitrilo/tetrahidrofurano (5 ml, 9:1) se trató con ácido hidrofúorídrico (48 % en peso en agua, 120 ml, 3,127 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 6 h, la mezcla se vertió lentamente sobre una solución saturada de bicarbonato sódico. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el Compuesto 90 (5,6 mg, 31 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 0,97 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H), 1,23 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,63-1,76 (m, 8H), 1,87-2,05 (m, 3H), 2,67-2,79 (m, 1H), 3,77-3,87 (m, 1H), 4,19-4,31 (m, 2H), 4,40 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 5,71 (c, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 5,91 (c, $J = 6,9$ Hz, 1 H), 6,37 (s, 2H), 7,41 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,76-7,85 (m, 2H), 8,22 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H). CLEM (m/z) 580,3 [M+H], Tr = 2,03 min.

Ejemplo 91: Compuesto 91

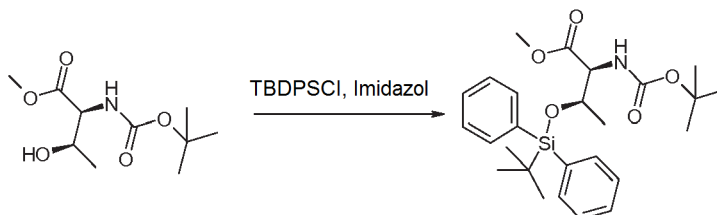


Compuesto 91 a: Éster metílico del ácido (2S,3R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-butírico



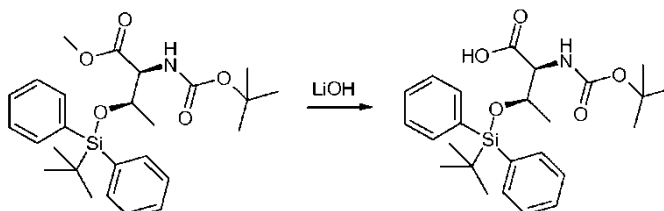
Se disolvió ácido (2S,3R)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-butírico (2 g, 9,12 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml), en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió carbonato de potasio (2,02 g, 14,6 mmol) y la reacción se enfrió usando un baño de hielo. Se añadió yodometano (679 μ L, 10,9 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,85 g, 87 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,26 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,47 (s, 9H), 2,24-2,45 (m, 1 H), 3,78 (s, 3H), 4,15-4,37 (m, 2H), 5,21-5,45 (m, 1 H). CLEM (m/z) 234,0 [M+H], Tr = 1,57 min.

10 Compuesto 91b: Éster metílico del ácido (2S,3R)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(*tert*-butil-difenil-silaniloxi)-butírico



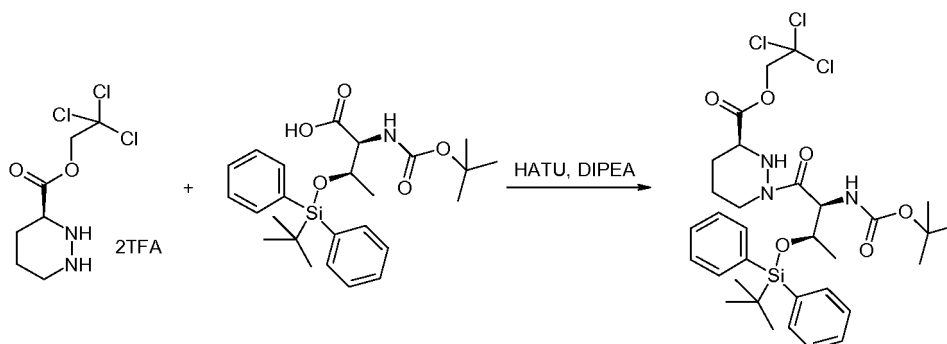
Se disolvió éster metílico del ácido (2S,3R)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-butírico (1,85 g, 7,93 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml), en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió *tert*-butil(cloro)difenilsilano (2,89 ml, 11,1 mmol) seguido de imidazol (1,08 g, 15,9 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 72 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente paso a paso de *iso*-hexanos/acetato de etilo de 1:0 a 4:1 para proporcionar el compuesto del título (3,56 g, 95 %) en forma de un aceite de color verde pálido. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,89 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,04 (s, 9H), 1,10 (s, 9H), 3,64 (s, 3H), 4,18-4,26 (m, 1 H), 4,39-4,50 (m, 1 H), 5,34 (d, $J = 9,9$ Hz, 1 H), 7,36-7,50 (m, 6H), 7,60-7,69 (m, 2H), 7,71-7,77 (m, 2H). CLEM (m/z) 472,2 [M+H], Tr = 4,13 min.

25 Compuesto 91c: Ácido (2S,3R)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(*tert*-butil-difenil-silaniloxi)-butírico



Se recogió éster metílico del ácido (2S,3R)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(*tert*-butil-difenil-silaniloxi)-butírico (3,56 g, 7,55 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (10 ml) y agua (3 ml) y se enfrió usando un baño de hielo. Después, se añadió monohidrato de hidróxido de litio (1,27 g, 30,2 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante una noche. La solución se acidificó usando ácido clorhídrico (2 M) hasta que el pH de la solución fue 2. Después, se extrajo la solución con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (3,41 g, 98 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,02-1,11 (m, 21 H), 4,26-4,35 (m, 1 H), 4,41-4,51 (m, 1 H), 5,34 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,35-7,49 (m, 6H), 7,63-7,77 (m, 4H). CLEM (m/z) 458,1 [M+H], Tr = 3,68 min.

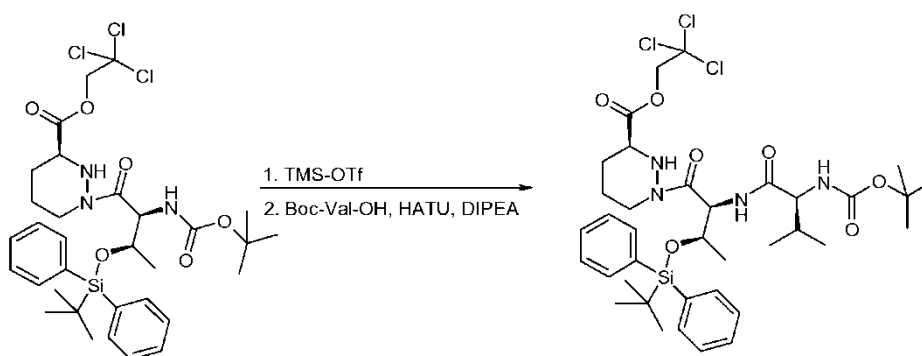
Compuesto 91 d: 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(2S,3R)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(*tert*-butil-difenil-silaniloxi)-butiril]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico



40

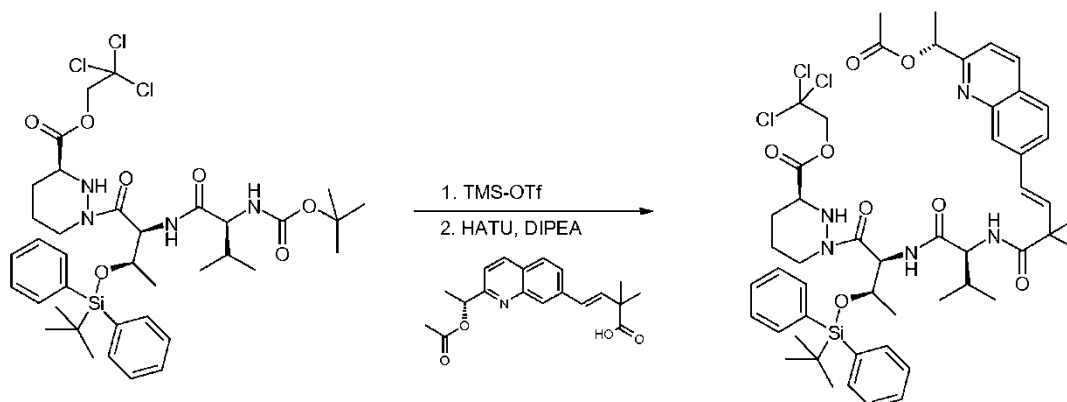
Se disolvieron sal del ácido bis trifluoroacético del 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (4,1 g, 8,33 mmol) y ácido (2S,3R)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(*tert*-butil-difenil-silaniloxi)-butírico (3,4 g, 7,45 mmol) en acetonitrilo anhidro (25 ml), en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió usando un baño de hielo. Después, se añadieron hexafluorofosfato metanamínico de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (3,95 g, 10,4 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (5,2 ml, 29,8 mmol) y la reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se dejó agitar durante 2 h. El disolvente se retiró y el resto se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente paso a paso de *iso*-hexanos/acetato de etilo de 1:0 a 1:1 para proporcionar el compuesto del título (1,95 g, 38 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,07 (s, 9H), 1,14 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,43-1,51 (m, 10H), 1,73-2,01 (m, 3H), 2,68-2,84 (m, 1 H), 3,45 (d, *J* = 11,4 Hz, 1 H), 4,02-4,09 (m, 1 H), 4,19-4,31 (m, 1 H), 4,67 (d, *J* = 11,4 Hz, 1 H), 4,83-4,92 (m, 2H), 5,56 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 7,34-7,47 (m, 6H), 7,58-7,65 (m, 2H), 7,66-7,74 (m, 2H). CLEM (m/z) 702,2 [M+H], Tr = 4,36 min.

- 15 Compuesto 91e: 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(2S,3R)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-(*tert*-butil-difenil-silaniloxi)-butiril]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico



- 20 Se disolvió 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(2S,3R)-2-*tert*-Butoxicarbonilamino-3-(*tert*-butil-difenil-silaniloxi)-butiril]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (1,95 g, 2,79 mmol) en diclorometano (10 ml), en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió usando un baño de hielo antes de añadir trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (379 ml, 4,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h antes de añadir *N,N*-diisopropiletilamina (1,95 ml, 11,2 mmol) y retirar todos los volátiles. El resto se disolvió de nuevo, junto con ácido (S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico (728 mg, 3,35 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 ml). La solución se enfrió usando un baño de hielo, antes de añadir hexafluorofosfato metanamínico de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (1,49 g, 3,91 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,95 ml, 11,2 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se dejó agitar durante una noche. El disolvente se evaporó y el resto restante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente paso a paso de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 1:1 para proporcionar el compuesto del título (1,02 g, 46 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,03 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 1,12 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,21-1,25 (m, 1 H), 1,74-1,94 (m, 2H), 2,12-2,24 (m, 1 H), 2,66-2,86 (m, 2H), 3,48 (d, *J* = 11,1 Hz, 1 H), 4,06-4,29 (m, 4H), 4,76 (ABc, Δδ = 0,24, *J*_{AB} = 11,8 Hz, 2H), 5,16 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 5,25 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 6,72 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,34-7,47 (m, 6H), 7,57-7,65 (m, 2H), 7,66-7,74 (m, 2H). CLEM (m/z) 801,2 [M+H], Tr = 4,31 min.

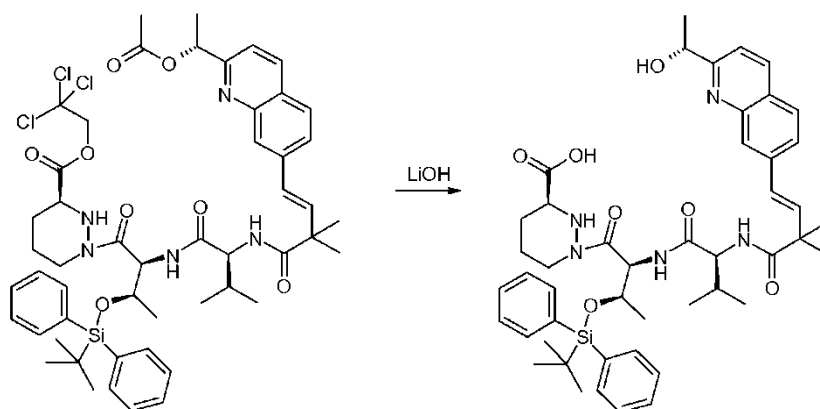
- 35 Compuesto 91f: 2,2,2-Tricloroetil éster del ácido (S)-1-[(2S,3R)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoilamino)-3-metil-butirilamino)-3-(*tert*-butil-difenil-silaniloxi)-butiril]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico



Se disolvió 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(2S,3R)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-(*tert*-butil-difenil-silanilo)-butiril]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (1,02 g, 1,27 mmol) en diclorometano (10 ml), en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió usando un baño de hielo antes de añadir trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (173 ml, 1,91 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h antes de añadir *N,N*-diisopropiletilamina (885 ml, 5,08 mmol) y retirar todos los volátiles. El resto se disolvió de nuevo, junto con ácido (E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoico (498 mg, 1,52 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 ml). La solución se enfrió usando un baño de hielo, antes de añadir hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (677 mg, 1,78 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (885 ml, 5,08 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se dejó agitar durante una noche. El disolvente se evaporó y el resto restante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente paso a paso de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 1:1 para proporcionar el compuesto del título (671 mg, 53 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,00-1,05 (m, 6H), 1,07 (s, 9H), 1,10 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 1,15-1,20 (m, 1 H), 1,51 (s, 6H), 1,61 (s, 3H), 1,69 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,74-1,93 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,64-2,81 (m, 2H), 3,45 (d, *J* = 11,2 Hz, 1 H), 4,02-4,10 (m, 1 H), 4,48 (dd, *J* = 8,0, 5,6 Hz, 1 H), 4,74 (ABc, Δδ = 0,23, *J*_{AB} = 11,8 Hz, 2H), 5,12 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 6,06 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 6,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,59-6,82 (m, 3H), 7,35-7,50 (m, 7H), 7,58-7,66 (m, 3H), 7,67-7,77 (m, 3H), 8,04 (s, 1 H), 8,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H). CLEM (m/z) 1010,5 [M+H], Tr = 3,80 min.

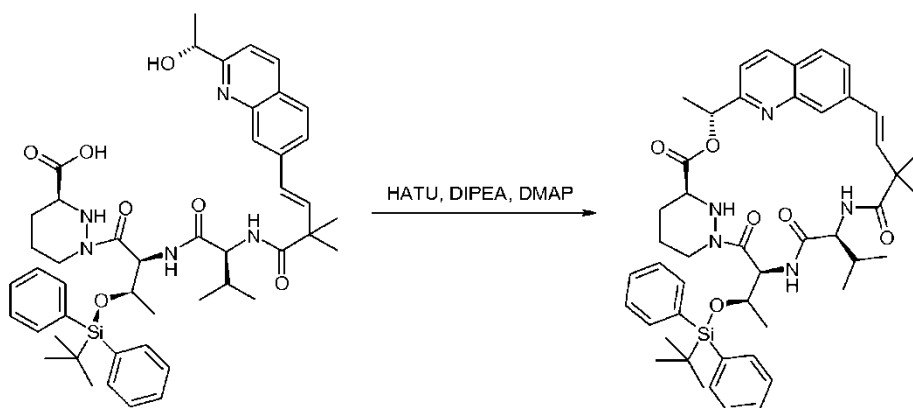
Compuesto 91g: Ácido (S)-1-[(2S,3R)-3-(*tert*-butil-difenil-silanilo)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-hidroxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enilamino)-3-metil-butirilamino)-butiril]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico

20

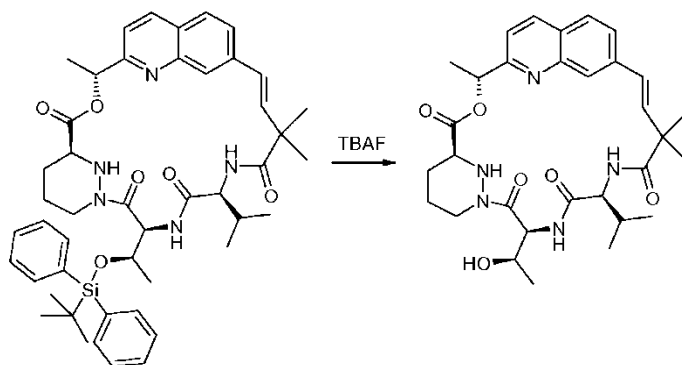


Se recogió 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(2S,3R)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enilamino)-3-metil-butirilamino)-3-(*tert*-butil-difenil-silanilo)-butiril]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (444 mg, 0,440 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (10 ml) y agua (3 ml) y se enfrió usando un baño de hielo. Después, se añadió monohidrato de hidróxido de litio (148 mg, 3,52 mmol) y la reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se dejó agitar durante ochenta minutos. Después, la solución se neutralizó con ácido clorhídrico (2 M) y se concentró hasta que todos los volátiles se habían retirado para proporcionar el compuesto del título (368 mg, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,83 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,87-93 (m, 7H), 0,96 (s, 9H), 1,16-1,61 (m, 13H), 1,63-1,81 (m, 2H), 2,10-2,23 (m, 2H), 2,26-2,33 (m, 1 H), 2,64-2,76 (m, 1 H), 3,98-4,21 (m, 3H), 4,86 (d, *J* = 11,8 Hz, 1 H), 5,08 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,81 (ABc, Δδ = 0,17, *J*_{AB} = 16,2 Hz, 2H), 7,13-7,19 (m, 1H), 7,22-7,29 (m, 1 H), 7,32-7,47 (m, 6H), 7,52-7,63 (m, 4H), 7,72-8,12 (m, 3H). CLEM (m/z) 836,6 [M+H], Tr = 3,03 min.

35 Compuesto 91 h

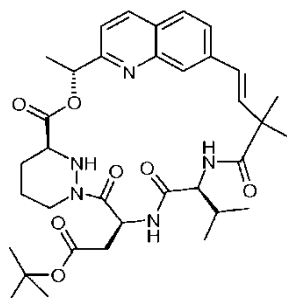


se disolvió ácido (S)-1-[(2S,3R)-3-(*tert*-butil-difenil-silanilo)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-hidroxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoilamino)-3-metil-butirilamino)-butiril]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (368 mg, 0,440 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (150 ml). Después, se añadieron *N,N*-dimetilaminopiridina (5 mg, 0,044 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (383 ml, 2,2 mmol) y hexafluorofosfato metanamio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (201 mg, 0,528 mmol) y la reacción se puso en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó en agitación durante una noche. Todos los volátiles se retiraron y el resto se disolvió en acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico (1 M). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente paso a paso de *iso*-hexanos/acetato de etilo 4:1 a 3:2 proporcionando el compuesto del título (175 mg, 49 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN) δ 0,94-1,06 (m, 6H), 1,09 (s, 9H), 1,15 (s, 9H), 1,55 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,67-1,79 (m, 2H), 1,92-2,00 (m, 6H), 2,49-2,61 (m, 1 H), 2,73-2,86 (m, 1 H), 3,44 (c, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 3,61 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 4,14-4,24 (m, 1H), 4,29-4,39 (m, 1H), 4,43-4,52 (m, 1H), 5,62 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 5,82 (c, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 6,29-6,52 (m, 3H), 7,04 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,34 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,38-7,54 (m, 6H), 7,61 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1 H), 7,71-7,84 (m, 4H), 8,17 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H). CLEM (m/z) 818,5 [M+H], Tr = 4,30 min.

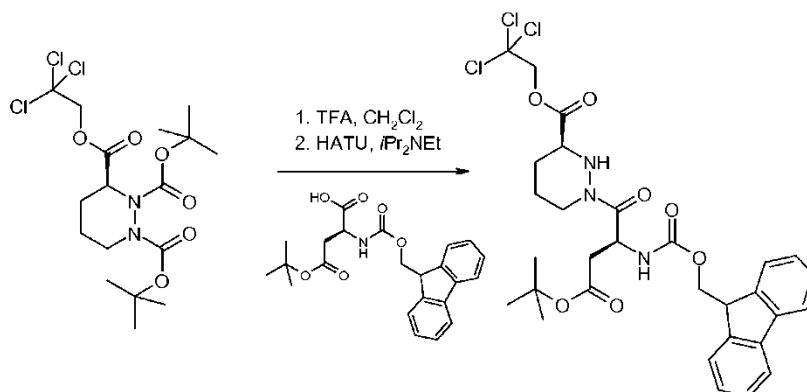


Se disolvió el Compuesto 91h en tetrahidrofurano (1,07 ml) y se enfrió usando hielo en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió *N*-fluoruro de tetrabutilamonio (1,07 ml, 0,903 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 2,5 h. Después, la reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente paso a paso de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:1 a 0:1. El material aislado aún contenía sales de tetrabutilamonio así que el resto se disolvió en diclorometano, se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 1:1 *iso*-hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (17 mg, 14 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,78-1,02 (m, 10H), 1,23 (s, 6H), 1,35-1,42 (m, 3H), 1,69-1,74 (m, 1H), 1,89-2,12 (m, 3H), 2,53-2,78 (m, 1H), 3,63-3,98 (m, 3H), 4,16 (m, 2H), 4,51-4,68 (m, 1H), 5,79-6,12 (m, 2H), 6,17-6,66 (m, 4H), 7,38-7,48 (m, 1 H), 7,53-7,65 (m, 1 H), 7,68-7,80 (m, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,00-8,17 (m, 1 H). CLEM (m/z) 580,2 [M+H], Tr = 2,25 min.

Ejemplo 92: Compuesto 92



Compuesto 92a. 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-3-*terc*-butoxicarbonil-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxi carbonilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico

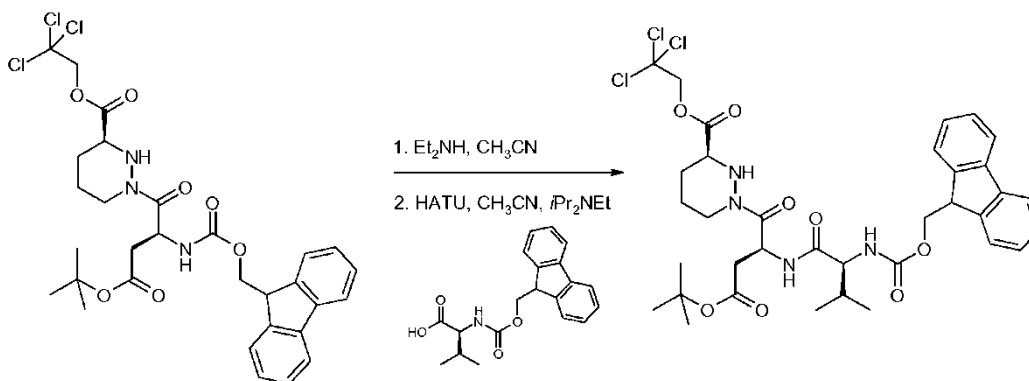


5

A 3-(2,2,2-tricloro-etil) éster del 1,2-di-*terc*-butil éster del ácido (S)-tetrahidro-piridazina-1,2,3-tricarboxílico (2,0 g, 4,3 mmol) en diclorometano anhidro (13 ml) a 0 °C y en una atmósfera de nitrógeno se le añadió ácido trifluoroacético (13 ml, 173 mmol). La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La reacción se concentró al vacío y el resto se evaporó a partir de tolueno (3 x). El aceite viscoso de color pardo resultante se disolvió en acetonitrilo anhidro (5 ml) y se añadió a una solución de 4-*terc*-butil éster del ácido Fmoc-L-aspartico (1,78 g, 4,3 mmol) *N,N*-diisopropiletilamina (3,0 ml, 17,3 mmol) y hexafluorofosfato metanamio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (1,60 g, 4,3 mmol) en acetonitrilo anhidro (25 ml) que se había agitado previamente a 0 °C durante 20 minutos. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h antes de concentrarse al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 2:1 para dar el compuesto del título (2,5 g, 88 %) en forma de un aceite viscoso transparente. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,46 (s, 9H), 1,69-1,83 (m, 2H), 1,87-2,00 (m, 1 H), 2,15-2,27 (m, 1 H), 2,79-2,67 (m, 2H), 2,90-3,02 (m, 1 H), 3,81-3,93 (m, 2H), 4,21-4,29 (m, 1 H), 4,32-4,44, 3H), 4,71 (d, *J* = 12,0 Hz, 1 H), 4,96 (d, *J* = 12,0 Hz, 1 H), 5,31-5,43 (m, 1 H), 5,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,33 (t *ap*, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,41 (t *ap*, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,59-7,66 (m, 2H), 7,78 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H). CLEM (*m/z*) = 654,2 [M+H], Tr = 3,63 min.

20

Compuesto 92b. 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-3-*terc*-butoxicarbonil-2-[(S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-3-metil-butirilamino]-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico

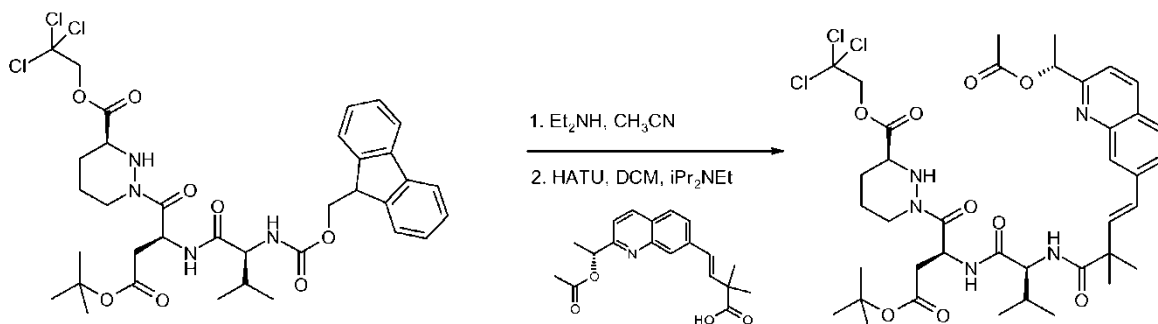


25

A 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-3-*terc*-butoxicarbonil-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (2,5 g, 3,8 mmol) en acetonitrilo anhidro (40 ml) a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno se le añadió dietilamina (7,7 ml, 76,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos antes de concentrarse al vacío. El resto se disolvió en acetonitrilo anhidro (40 ml) a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (2,0 ml, 3,8 mmol), Fmoc-L-valina (1,3 g, 3,8 mmol) y hexafluorofosfato metanamio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (2,0 g, 5,4 mmol). Después de 16 h a temperatura ambiente la reacción se concentró al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 3:1 después 1:1 para dar el compuesto del título (2,0 g, 70 %) en forma de una espuma de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,85-1,05 (m, 6H), 1,43 (s, 9H), 1,67-1,82 (m, 2H), 1,84-1,99 (m, 1 H), 2,09-2,29 (m, 2H), 2,65-2,81 (m, 2H), 2,83-3,03 (m, 1 H), 3,79-3,93 (m, 2H), 4,04-4,13 (m, 1 H), 4,25 (t, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 4,29-4,54 (m, 3H), 4,71 (d, *J* = 12,0 Hz, 1 H), 4,98 (d, *J* = 12,0 Hz, 1 H), 5,40-5,52 (m, 1 H), 6,87 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,34 (t *ap*, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,42 (t *ap*, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,56-7,67 (m, 2H), 7,78 (t *ap*, *J* = 7,4 Hz, 2H). CLEM (*m/z*) = 753,3 [M+H], Tr = 3,63 min.

40

Compuesto 92c. 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoilamino)-3-metil-butirilamino)-3-*terc*-butoxicarbonil-propionil]-hexahidropiridazina-3-carboxílico

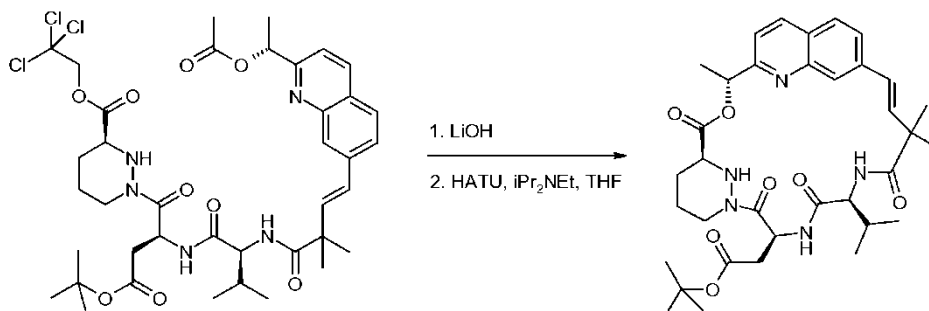


5

Al 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-3-*terc*-butoxicarbonil-2-[(S)-2-(9H-fluoren-9-ilmtoxycarbonilamino)-3-metil-butirilamino]-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (1,5 g, 1,99 mmol) en acetonitrilo anhidro (30 ml) a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió dietilamina (4,1 ml, 39,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos antes de concentrarse al vacío. Este resto se disolvió en diclorometano anhidro (21 ml) y a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno se añadió ácido (E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoico (434 mg, 1,33 mmol) *N,N*-diisopropiletilamina (2,8 ml, 16,0 mmol) y hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (759 mg, 1,99 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se interrumpió con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:1, 1:2 después 0:1 para dar el compuesto del título (550 mg, 33 %) en forma de un aceite viscoso. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,90 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,95 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,48 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,69 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,69-1,79 (m, 2H), 1,83-1,97 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,10-2,25 (m, 2H), 2,68-2,76 (m, 2H), 2,83-2,97 (m, 1 H), 3,77-3,94 (m, 2H), 4,27-4,41 (m, 2H), 4,69 (d, *J* = 11,8 Hz, 1 H), 4,95 (d, *J* = 11,8 Hz, 1 H), 5,36-5,46 (m, 1 H), 6,06 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 6,37 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 6,64, 6,78 (ABc, *J* = 16,3 Hz, 2H), 6,78-6,88 (m, 1 H), 7,44 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,67 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1 H), 7,76 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,12 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H). CLEM (m/z) = 840,4 [M+H], Tr = 3,40 min.

25

Compuesto 92

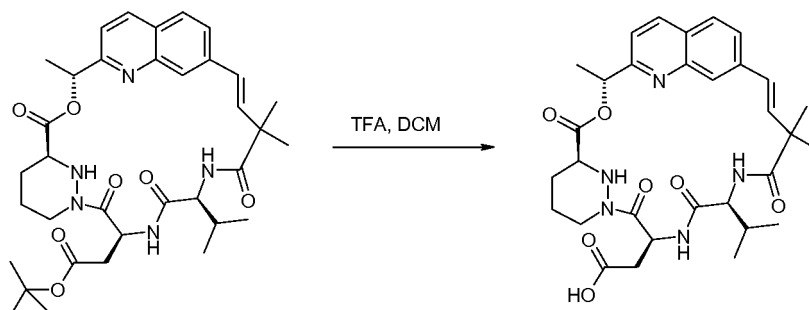


Al 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoilamino)-3-metilbutirilamino)-3-*terc*-butoxicarbonil-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (500 mg, 0,59 mmol) en tetrahidrofurano (23 ml) y agua (5 ml) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (125 mg, 2,97 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 3 h y se interrumpió acidificando a pH 6 con ácido clorhídrico (2 M). La reacción se concentró al vacío, seguido de la coevaporación a partir del tolueno (3 x) y después acetonitrilo (3 x) y se secó a alto vacío durante 16 h. El resto resultante se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (200 ml) y se añadieron temperatura ambiente *N,N*-diisopropiletilamina (523 µl, 2,95 mmol) hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (337 mg, 0,89 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (7 mg, 0,06 mmol). La reacción se agitó durante 16 h. Se añadió una cantidad adicional de hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (300 mg, 0,79 mmol) y la reacción se calentó a 40 °C durante 6 h. La reacción se enfrió y se concentró al vacío. El resto resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:1 después 0:1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite. Este se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:1 después 0:1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (120 mg, 31 %, 2 etapas). Una muestra analítica se purificó adicionalmente por HPLC preparativa de fase inversa. RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN) δ 0,94-0,87 (m, 6H), 1,31 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,58-1,65 (m, 1 H), 1,67 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,80-2,01 (m, 4H), 2,63-2,75 (m, 1H), 2,78 (dd, *J* = 15,4, 5,9 Hz, 1H), 2,91 (dd, *J* = 15,4, 7,8 Hz, 1 H), 3,74-

45

3,87 (m, 1 H), 3,96 (d, $J = 12,3$ Hz, 1 H), 4,21 (t, $J = 9,4$ Hz, 1 H), 4,30-4,40 (m, 1 H), 5,82-5,93 (m, 3H), 6,36 (d, $J = 9,4$ Hz, 1 H), 7,11 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,37 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,68 (dd, $J = 8,5, 1,3$ Hz, 1 H), 7,84 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 8,21 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H). CLEM (m/z) = 650,3 [M+H], Tr = 2,88 min.

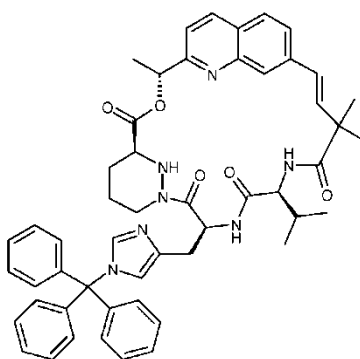
5 Ejemplo 93: Compuesto 93



10 Al Compuesto 92 (70 mg, 0,11 mmol) en diclorometano anhidro (0,5 ml), a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió ácido trifluoroacético (150 ml). La reacción se agitó durante 2 h y se añadió una cantidad adicional de ácido trifluoroacético (300 ml). Después de 2 h más de agitación, la reacción se concentró al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo/metanol 4:1 para proporcionar el
 15 compuesto del título (40 mg, 61 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 0,89-1,01 (m, 6H), 1,37 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,63-1,79 (m, 2H), 1,72 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,84-2,04 (m, 3H), 2,67-2,77 (m, 1 H), 2,88-3,01 (m, 2H), 3,91-4,01 (m, 1 H), 4,16-4,28 (m, 1H), 4,42(d, $J = 12,9$ Hz, 1 H), 5,84-6,00 (m, 2H), 6,47, 6,51 (ABc, $J = 16,7$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,74 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,81 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,85-7,93 (m, 1 H), 8,20 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H). CLEM (m/z) = 594,2 [M+H], Tr = 2,06 min.

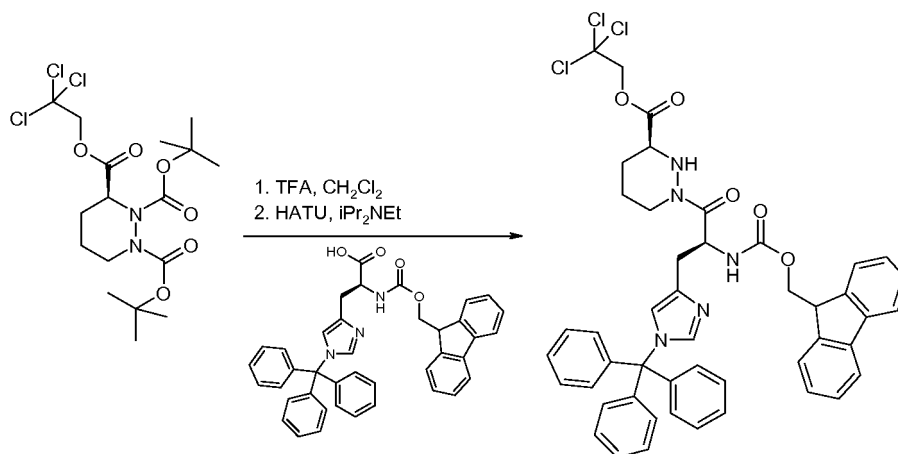
Ejemplo 94: Compuesto 94

20



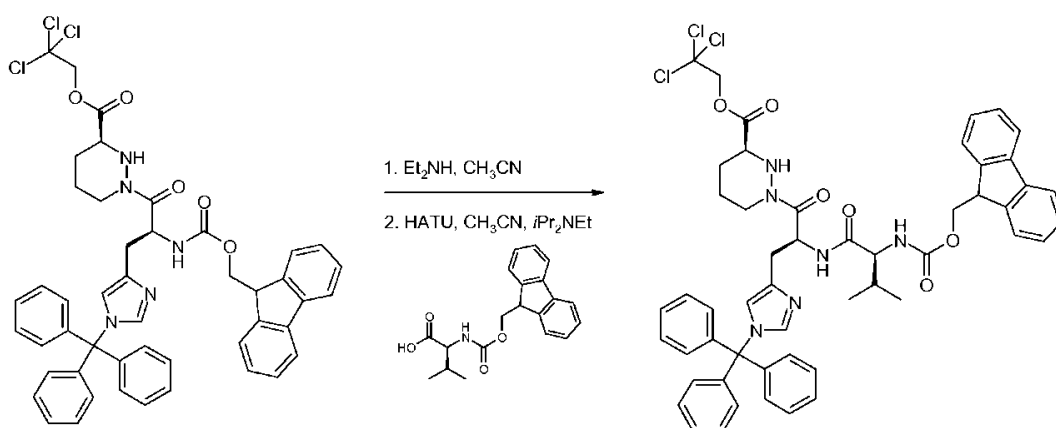
Compuesto 94a. 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico

25



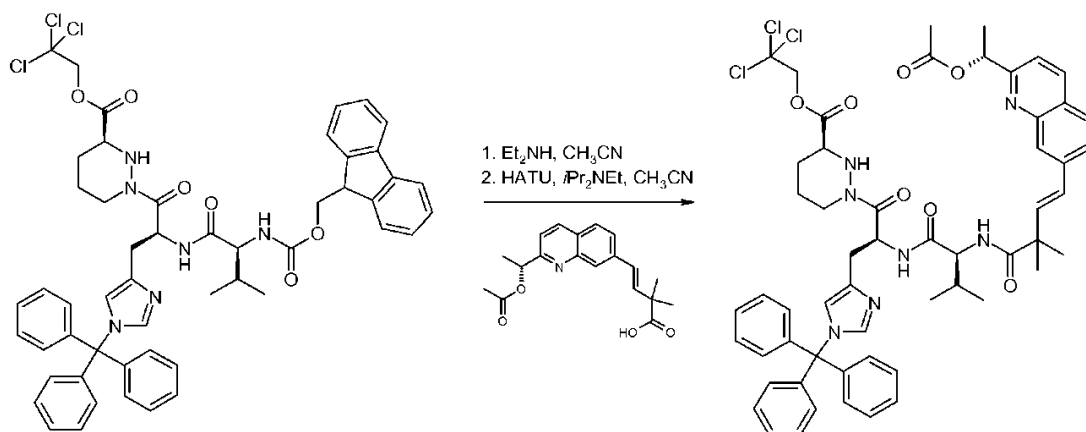
A 3-(2,2,2-tricloro-etil) éster del 1,2-di-*tert*-butil éster del ácido (S)-tetrahidro-piridazina-1,2,3-tricarboxílico (2,5 g, 5,41 mmol) en diclorometano anhidro (16 ml) a 0 °C y en una atmósfera de nitrógeno se le añadió ácido trifluoroacético (16 ml, 217 mmol). La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La reacción se concentró al vacío y el resto se evaporó a partir de tolueno (3 x). El aceite viscoso de color pardo resultante se disolvió en acetonitrilo anhidro (5 ml) y se añadió a una solución de N_{α} -Fmoc- $N_{(im)}$ -tritol-L-histidina (3,4 g, 5,4 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (3,8 ml, 21,6 mmol) y hexafluorofosfato metanamínio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (2,1 g, 5,4 mmol) en acetonitrilo anhidro (25 ml) que se había agitado previamente a 0 °C durante 20 minutos. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 72 h antes de concentrarse al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo para dar el compuesto del título (4,0 g, 86 %) en forma de una espuma de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,52-1,91 (m, 4H), 2,03-2,18 (m, 1 H), 2,93-3,19 (m, 3H), 3,77-3,91 (m, 1 H), 3,99 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H), 4,21-4,37 (m, 3H), 4,63 (d, $J = 12,0$ Hz, 1 H), 4,94 (d, $J = 12,0$ Hz, 1 H), 5,35-5,48 (m, 1 H), 6,04-6,17 (m, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 7,04-7,47 (m, 20H), 7,52-7,63 (2H), 7,72-7,81 (m, 2H). CLEM (m/z) = 862,3 [M+H], Tr = 2,97 min.

- 15 Compuesto 94b. 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-(9H-fluoren-9-ilmtoxycarbonilamino)-3-metil-butirilamino]-3-(1-tritol-1H-imidazol-4-il)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico

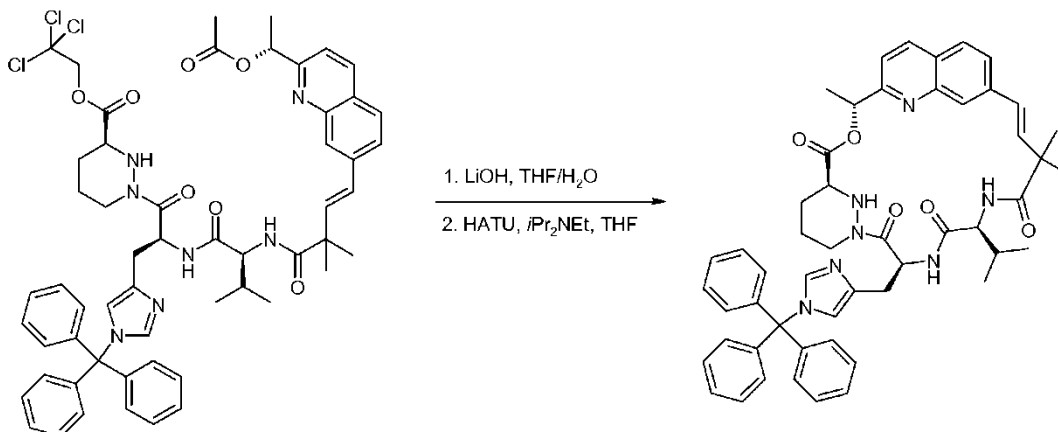


- 20 Al 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-(9H-fluoren-9-ilmtoxycarbonilamino)-3-(1-tritol-1H-imidazol-4-il)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (4,0 g, 4,64 mmol) en acetonitrilo anhidro (50 ml) a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno se le añadió dietilamina (9,4 ml, 92,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos antes de concentrarse al vacío. El resto se disolvió en acetonitrilo anhidro (50 ml) a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (2,4 ml, 13,9 mmol), Fmoc-L-valina (1,6 g, 4,64 mmol) y hexafluorofosfato metanamínio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (2,5 g, 6,5 mmol). Después de 16 h a temperatura ambiente la reacción se concentró al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:1 después 0:1 para dar el compuesto del título (2,5 g, 56 %) en forma de un aceite viscoso. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,88 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,95 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,51-1,91 (m, 4H), 2,07-2,28 (m, 2H), 2,87-3,09 (m, 3H), 3,77-3,99 (m, 2H), 4,01-4,05 (m, 1 H), 4,18-4,52 (m, 4H), 4,65 (d, $J = 12,0$ Hz, 1 H), 4,95 (d, $J = 12,0$ Hz, 1 H), 5,44-5,53 (m, 1 H), 5,58 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 7,03-7,45 (m, 20H), 7,54-7,65 (m, 2H), 7,73-7,81 (m, 2H). CLEM (m/z) = 961,5 [M+H], Tr = 3,02 min.

- 35 Compuesto 94c. 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-[(E)-4-[2-[(R)-1-acetoxi-etil]-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoilamino]-3-metil-butirilamino]-3-(1-tritol-1H-imidazol-4-il)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico

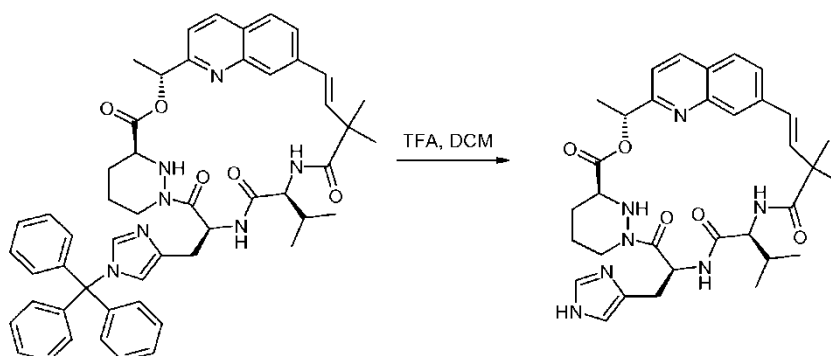


Al 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-3-metil-butirilamino]-3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (2,5 g, 2,60 mmol) en acetonitrilo anhidro (40 ml) a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió dietilamina (5,4 ml, 52,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de concentrarse al vacío. Este resto se disolvió en acetonitrilo anhidro (28 ml) y a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno se añadió ácido (E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoico (567 mg, 1,73 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (3,7 ml, 20,8 mmol) y hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (989 mg, 2,60 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se concentró al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:1 después 0:1 para dar el compuesto del título (1,5 g, 55 %, 2 etapas) en forma de un aceite de color pardo. CLEM (m/z) = 1050,4 [M+H], Tr = 2,86 min.



Al 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-[(E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoilamino]-3-metilbutirilamino)-3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-propionil]-hexahidropiridazina-3-carboxílico (1,5 g, 1,43 mmol) en tetrahidrofurano (55 ml) y agua (12 ml) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (300 mg, 7,15 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 3 h y se interrumpió acidificando a pH 6 con ácido clorhídrico (2 M). La reacción se concentró al vacío, seguido de la coevaporación a partir del tolueno (3 x), después acetonitrilo (3 x) y se secó a alto vacío durante 16 h. El resto resultante se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (477 ml) y se añadieron temperatura ambiente *N,N*-diisopropiletilamina (1,3 ml, 7,15 mmol), hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (816 mg, 2,15 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (17 mg, 0,14 mmol). La reacción se agitó durante 16 h, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. Para producir el compuesto del título en bruto en forma de un aceite de color amarillo (600 mg, 49 %, 2 etapas). Una muestra analítica se obtuvo por HPLC preparativa de fase inversa. RMN ¹H (300 MHz, CD₃CN) δ 0,82-0,97 (m, 6H), 1,30 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,48-1,57 (m, 1H), 1,59 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,63-2,04 (m, 5H), 2,67 (td, J = 12,7, 2,7 Hz, 1H), 3,02-3,21 (m, 2H), 3,68-3,81 (m, 1H), 3,92 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,11-4,20 (m, 1H), 4,26-4,39 (m, 1H), 5,74-5,85 (m, 1H), 5,90 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 6,30-6,40 (m, 1H), 6,44 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,97-7,12 (m, 6H), 7,15-7,32 (m, 8H), 7,34-7,43 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,85-8,01 (m, 1H), 8,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H). CLEM (m/z) = 858,5 [M+H], Tr = 2,44 min.

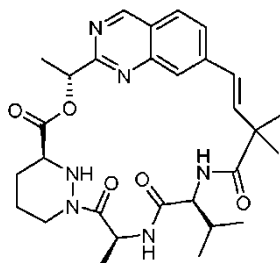
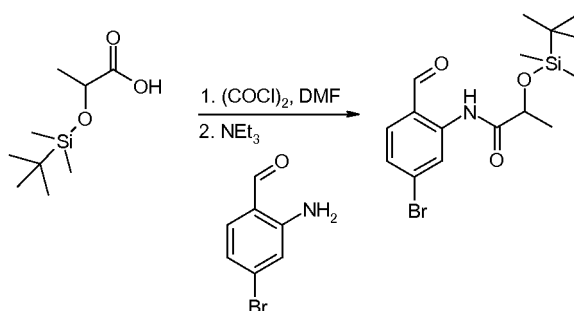
Ejemplo 95: Compuesto 95



Al Compuesto 94 (400 mg, 0,47 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml), a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió ácido trifluoroacético (500 µl). La reacción se agitó durante 1 h y se concentró al vacío. El resto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 4 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,93 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 6,7 Hz, 3H),

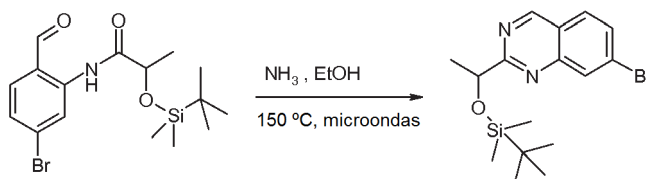
1,33 (s, 3H), 1,50 (s, 1,53-1,73 (m, 2H), 1,79 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,82-2,01 (m, 3H), 2,62-2,75 (m, 1 H), 3,07-3,30 (m, 3H), 4,27 (t, $J = 9,4$ Hz, 1 H), 4,32-4,44 (m, 1 H), 5,99 (c, $J = 6,7$ Hz, 1 H), 6,11-6,20 (m, 1 H), 6,26, 6,31 (ABc, $J = 16,5$ Hz, 2H), 7,12 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1 H), 7,49 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,59 (s, 1 H), 7,67 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,86 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,29 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H). CLEM (m/z) = 616,3 [M+H], Tr = 1,55 min.

5

Ejemplo 96: Compuesto 9610 **Compuesto 96a. *N*-(5-Bromo-2-formil-fenil)-2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-propionamida**

Se preparó una solución de ácido 2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-propiónico (3,11 g, 15,2 mmol) en diclorometano anhidro (40 ml) y se añadió cloruro de oxalilo (2,0 ml, 22,8 mmol) seguido de *N,N*-dimetilformamida (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se evaporó para dar un aceite incoloro. El aceite se disolvió en diclorometano anhidro (40 ml) y se añadieron cloruro de oxalilo (1,0 ml, 11,4 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió más cloruro de oxalilo (0,25 ml, 2,8 mmol). Después de agitar durante 30 minutos la mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El resto se disolvió en diclorometano anhidro (40 ml) y se añadió a una solución agitada de 2-amino-4-bromobenzaldehído (2,54 g, 12,7 mmol) y trietilamina (2,12 ml, 15,2 mmol) en diclorometano (60 ml), se enfrió sobre un baño de hielo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 15 h. La solución resultante se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (80 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (120 ml), después se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar un aceite de color amarillento. El aceite se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 9:1 para producir el compuesto del título (3,64 g, 83 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,20 (s, 6H), 0,99 (s, 9H), 1,49 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 4,39 (c, $J = 6,7$ Hz, 1 H), 7,40 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,54 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 9,10 (s, 1 H), 9,91 (s, 1 H), 11,82-11,98 (a s, 1 H). CLEM (m/z) 386,0, 388,0 [M+H], Tr = 4,01 min.

30

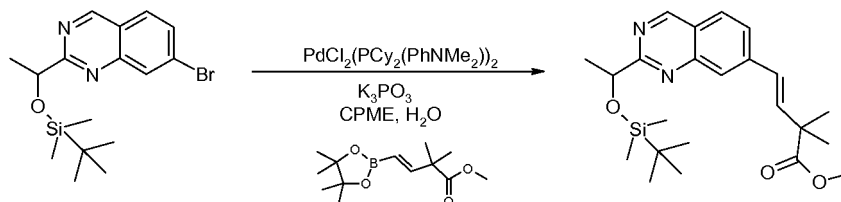
Compuesto 96b. 7-Bromo-2-[1-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-quinazolina

Una solución de amoníaco en etanol (2 M, 14 ml, 28 mmol) se añadió a *N*-(5-bromo-2-formil-fenil)-2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-propionamida (0,5 g, 1,36 mmol). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 150 °C durante 2 h. Se añadió una segunda solución de amoníaco en etanol (2 M, 14 ml, 28 mmol) a *N*-(5-bromo-2-formil-fenil)-2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-propionamida (1,0 g, 2,72 mmol). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 150 °C durante 2 h. Las dos soluciones resultantes se combinaron y se evaporaron y el resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/diclorometano 1:1 a 1:3 a 0:1 para producir el

40

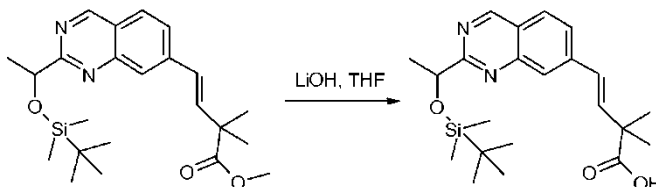
compuesto del título (1,34 g, 94 %) en forma de una goma amarilla. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,08 (s, 6H), 0,91 (s, 9H), 1,64 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 5,22 (c, *J* = 6,5 Hz, 1 H), 7,71-7,83 (m, 2H), 8,26 (s, 1 H), 9,40 (s, 1 H). CLEM (m/z) 367,0, 369,0 [M+H], Tr = 4,00 min.

- 5 Compuesto 96c. Éster metílico del ácido (E)-4-{2-[1-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)xi]-etil}-quinazolín-7-il}-2,2-dimetil-but-3-enoico



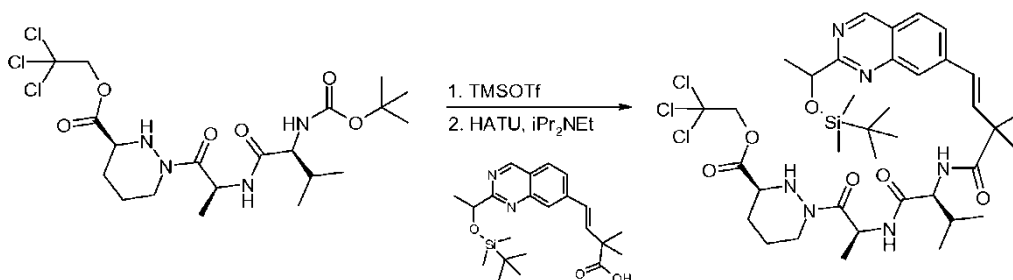
- 10 Una solución de 7-bromo-2-[1-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)xi]-etil-quinazolína (1,0 g, 2,72 mmol) y éster metílico del ácido (E)-2,2-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-but-3-enoico (65 % puro, 1,08 g, 2,75 mmol) en ciclopentil metil éter (20 ml) y agua (10 ml) se preparó y se añadieron fosfato potásico tribásico (1,73 g, 8,16 mmol) y cloruro de bis[(diclohexil)(4-dimetilaminofenil)fosfina]paladio (II) (110 mg, 0,14 mmol). La mezcla agitada se calentó a 80 °C durante 4,5 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar una goma de color rojo. La goma se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 9:1 para producir el compuesto del título (1,07 g, 95 %) en forma de una goma amarilla. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,07 (s, 6H), 0,90 (s, 9H), 1,48 (s, 6H), 1,64 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 3,75 (s, 3H), 5,21 (c, *J* = 6,5 Hz, 1 H), 6,64-6,80 (m, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,86 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 9,35 (s, 1 H). CLEM (m/z) 415,2 [M+H], Tr = 3,97 min.

Compuesto 96d. Ácido (E)-4-{2-[1-(*tert*-Butil-dimetil-silanilo)xi]-etil}-quinazolín-7-il}-2,2-dimetil-but-3-enoico



- 25 Una solución de éster metílico del ácido (E)-4-{2-[1-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)xi]-etil}-quinazolín-7-il}-2,2-dimetil-but-3-enoico (1,07 g, 2,58 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se enfrió a 0 °C antes de añadir una solución acuosa de hidróxido de litio (1 M, 8 ml, 8 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml), después se lavó con éter dietílico (60 ml) antes de acidificarse a pH 2 con una solución saturada de bisulfato potásico. La mezcla resultante se extrajo con éter dietílico (3 x 30 ml). El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó para producir el producto del título (0,605 g, 59 %) en forma de una goma amarilla. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,06 (s, 3H), 0,08 (s, 3H), 0,90 (s, 9H), 1,53 (s, 6H), 1,64 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 5,22 (c, *J* = 6,5 Hz, 1 H), 6,64-6,81 (m, 2H), 7,73, 7,87 (ABc, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,99 (s, 1 H), 9,40 (s, 1 H). CLEM (m/z) 401,2 [M+H], Tr = 3,43 min.

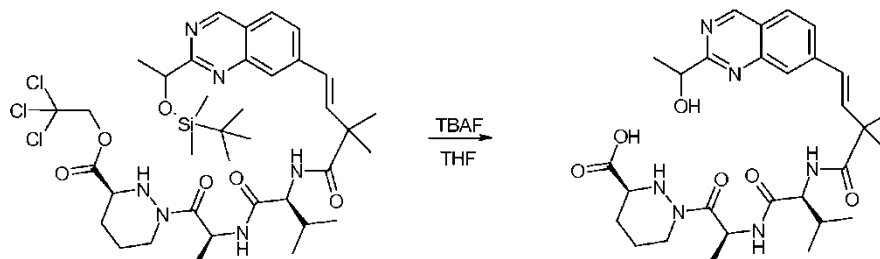
- 35 Compuesto 96e. 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-(E)-4-{2-[1-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)xi]-etil}-quinazolín-7-il)-2,2-dimetil-but-3-enoilamino]-3-metil-butirilamino]-propionil]-hexahidropiridazina-3-carboxílico



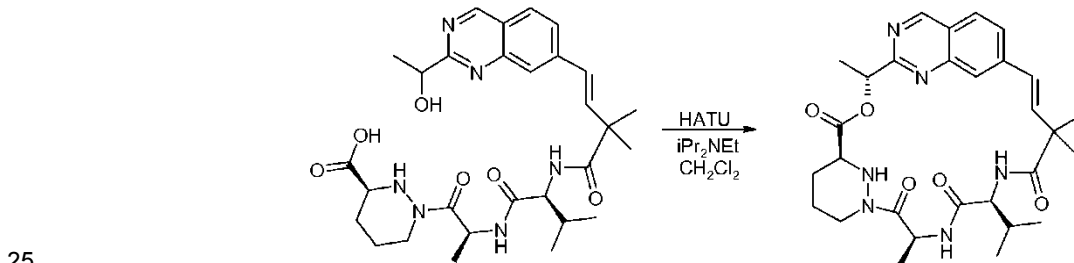
- 40 Una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-(E)-4-{2-[1-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)xi]-etil}-quinazolín-7-il)-2,2-dimetil-but-3-enoilamino]-3-metil-butirilamino]-propionil]-hexahidropiridazina-3-carboxílico (645 mg, 1,49 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) se enfrió a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno antes de añadir trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (345 µl, 3,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, después, se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,03 ml, 5,97 mmol), antes de evaporarse a sequedad para dar la amina en bruto. Ser preparó una solución de ácido (E)-4-{2-[1-(*tert*-butil-dimetil-

silaniloxi-etil]-quinazolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoico (505 mg, 1,26 mmol) en acetonitrilo (40 ml) y se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (1,03 ml, 5,97 mmol) y hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (718 mg, 1,89 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos antes de la adición de una solución de la amina en bruto en acetonitrilo (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La solución se evaporó y el resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando a gradiente de *iso*-hexanos/acetona 4:1 a 3:2 para producir el compuesto del título impuro (1,406 g) en forma de un sólido de color amarillo y como una mezcla 1:1 de diastereoisómeros. CLEM (m/z) 813,4, 815,3, 817,4 [M+H], Tr = 3,98 min.

- 10 Compuesto 96f. Ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-(1-hidroxi-etil)-quinazolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoilamino)-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico



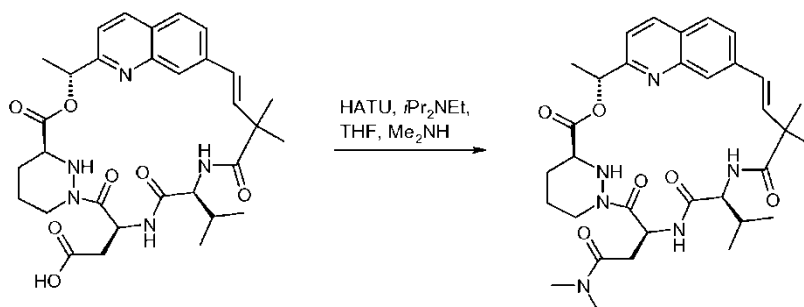
- 15 Se preparó una solución de 2,2,2-tricloroetil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-(1-*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-quinazolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoilamino)-3-metil-butirilamino]-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico en bruto (675 mg, 0,6 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y se añadió una solución de fluoruro de n-tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (1 M, 5 ml, 5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se añadió más solución de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (1 M, 2 ml, 2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h después se evaporó para dar un aceite de color amarillo. Este se purificó por cromatografía sobre sílice usando un gradiente de diclorometano/metanol 1:0 a 19:1 a 4:1 para producir el compuesto del título (76 mg, 22 %) en forma de una goma amarilla y como una mezcla 1:1 de diastereoisómeros. CLEM (m/z) 569,2 [M+H], Tr = 1,80 min.



- 25 Una solución de ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-(1-hidroxi-etil)-quinazolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoilamino)-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (37 mg, 0,065 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) se enfrió a 0 °C antes de añadir *N,N*-diisopropiletilamina (35 µl, 0,195 mmol) y hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (55 mg, 0,145 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando una columna C18 y un gradiente de agua /acetonitrilo 4:1 a 0:1 durante 27 minutos para producir el producto del título (3,8 mg, 11 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,96 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,98 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,62 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,65-1,76 (m, 2H), 1,79 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,84-2,07 (m, 2H), 2,67-2,88 (m, 1 H), 3,77-3,89 (m, 1 H), 4,32 (d, *J* = 10,5 Hz, 1 H), 4,40 (d, *J* = 11,8 Hz, 1 H), 4,49 (d, *J* = 12,3 Hz, 1 H), 5,80 (c, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 5,89 (c, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 6,30 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 9,39 (s, 1 H). CLEM (m/z) 551,2 [M+H], Tr = 2,16 min.

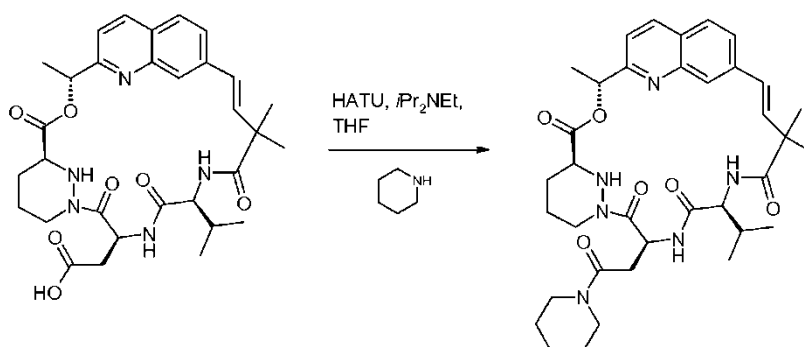
40

Ejemplo 97: Compuesto 97



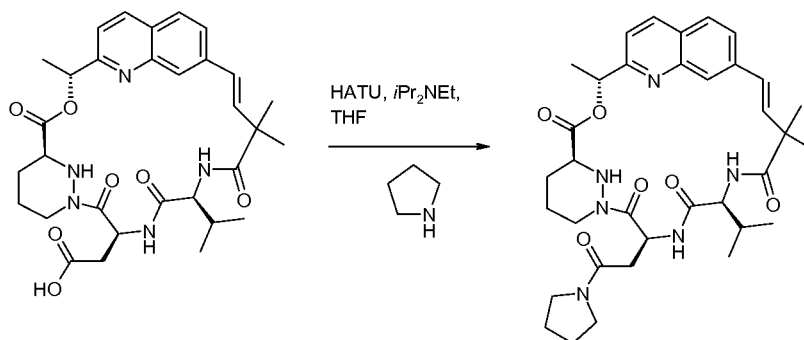
- 5 Al Compuesto 93 (5 mg, 0,008 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 μ l), a 0 $^{\circ}$ C y en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (7,5 μ l, 0,04 mmol), hexafluorofosfato metanamínico de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (4,8 mg, 0,013 mmol) y se agitó durante 2 minutos. Se añadió sal clorhidrato de dimetilamina (1 mg, 0,013 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se puso directamente sobre gel de sílice y se purificó usando acetato de etilo/metanol 4:1 para proporcionar el
- 10 compuesto del título (2,5 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1 H (300 MHz, CD $_3$ OD) δ 0,93 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,73 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,82-2,01 (m, 3H), 2,67-2,82 (m, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,96 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 3,00 (s, 3H), 3,08 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 3,80-3,87 (m, 1 H), 4,27 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 4,39-4,48 (m, 1 H), 5,88 (c, J = 6,7 Hz, 1 H), 6,13 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,49, 6,52 (ABc, J = 16,5 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,71 (dd, J = 8,5, 1,3 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 8,20 (d, J = 8,5 Hz,
- 15 1H). CLEM (m/z) = 621,3 [M+H], Tr = 1,92 min.

Ejemplo 98: Compuesto 98



- 20 Al Compuesto 93 (9 mg, 0,015 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (200 μ l) a 0 $^{\circ}$ C y en una atmósfera de nitrógeno, se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (14 μ l, 0,08 mmol), hexafluorofosfato metanamínico de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (9,0 mg, 0,02 mmol) y se agitó durante 2 minutos. Se añadió piperidina (2 μ l, 0,02
- 25 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se puso directamente sobre gel de sílice y se purificó usando acetato de etilo/metanol 10:1 para proporcionar el compuesto del título (2,5 mg, 25 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1 H (300 MHz, CD $_3$ OD) δ 0,93 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,52-1,65 (m, 7H), 1,66-1,74 (m, 2H), 1,75 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,83-2,01 (m, 3H), 2,71-2,79 (m, 1 H), 2,84-2,96 (m, 1 H), 3,10-3,21 (m, 1 H), 3,46-3,59 (1H), 3,67-3,88 (m, 3H), 4,20-4,31 (m, 1 H), 4,38-4,50 (m, 1 H), 5,90 (c, J = 6,7 Hz, 1 H), 6,07 (t, J = 6,5 Hz, 1 H), 6,49, 6,52 (ABc, J = 16,3 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,72 (dd, J = 8,5, 1,3 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H). CLEM (m/z) = 661,2 [M+H], Tr = 2,14 min.
- 30

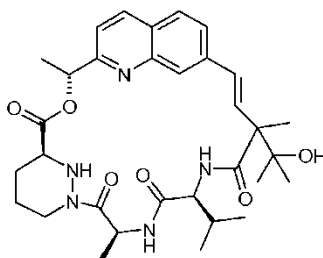
Ejemplo 99: Compuesto 99



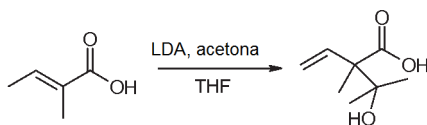
5 Al Compuesto 93 (5 mg, 0,008 mmol) en tetrahydrofurano anhidro (100 ml), a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno, se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (7,5 ml, 0,04 mmol), hexafluorofosfato metanamino de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (4,8 mg, 0,013 mmol) y pirrolidina (1 ml, 0,013 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se puso directamente sobre gel de sílice y se purificó usando acetato de etilo/metanol 10:1 para proporcionar el compuesto del título (3,8 mg, 74 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,93 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,96 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,72 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,72-2,02 (m, 9H), 2,70-2,80 (m, 1 H), 2,89-2,98 (m, 2H), 3,45-3,54 (m, 1H), 3,66-3,78 (m, 1H), 3,83-3,96 (m, 2H), 4,28 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,41-4,50 (m, 1 H), 5,92 (c, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 6,15 (t, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 6,47 (s, 2H), 7,22-7,33 (m, 1 H), 7,39 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,73 (dd, *J* = 8,5, 1,3 Hz, 1 H), 7,82 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,84-7,88 (m, 1 H), 8,20 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H). CLEM (*m/z*) = 647,4 [M+H], Tr = 2,09 min.

15

Ejemplos 100 y 101: Compuestos 100 y 101



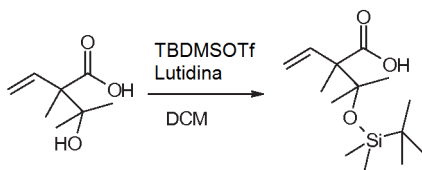
20 Compuesto 100a. Ácido 2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-metil-but-3-enoico



25 Una solución enfriada (-78 °C) de *N,N*-diisopropilamina (12,5 g, 123 mmol) en tetrahydrofurano anhidro (100 ml) se trató con *n*-butilitio (solución 2,5 M en hexanos, 49 ml, 123 mmol). La temperatura se incrementó a 0 °C durante 30 minutos, después se volvió a enfriar hasta -78 °C. Se añadió gota a gota ácido tíglico (5,00 g, 49,4 mmol) en tetrahydrofurano anhidro (100 ml). La temperatura se incrementó a temperatura ambiente durante 1 h, después se volvió a enfriar hasta -78 °C. Se añadió gota a gota acetona (2,86 g, 49,4 mmol) en tetrahydrofurano anhidro (100 ml). Después de agitar durante 3 h, la reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. El pH se ajustó a pH 2 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado y se añadió éter dietílico (400 ml). La capa orgánica se separó, y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se repartió entre éter dietílico (200 ml) y una solución saturada de bicarbonato sódico (300 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico concentrado, después se volvieron a extraer con éter dietílico (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Biotage de 100 g eluido con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/acetona 1:0 a 3:2 para proporcionar el compuesto del título (5,129 g, 66 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,27 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 5,28 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 5,34 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 6,25 (dd, *J* = 17,6, 10,9 Hz, 1 H).

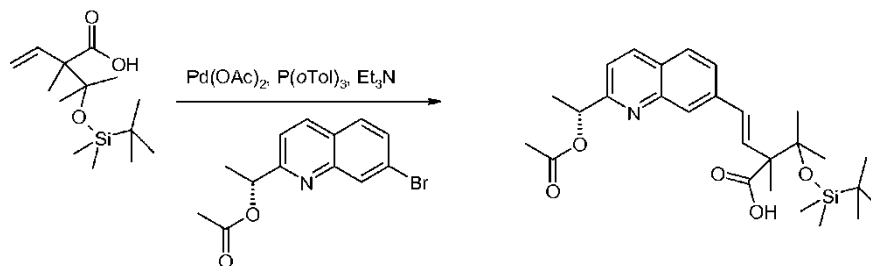
40

Compuesto 100b. Ácido 2-[1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-1-metil-etil]-2-metil-but-3-enoico



- 5 Una solución enfriada (0 °C) de ácido 2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-metil-but-3-enoico (2,0 g, 12,6 mmol) y 2,6-lutidina (13,5 g, 126,4 mmol) en diclorometano (150 ml) se trató con *tert*-butildimetilclorosilano (16,7 g, 63,2 mmol). Después de agitar durante 1 h, los volátiles se retiraron al vacío, el resto se recogió en metanol (100 ml) y agua (50 ml) y se trató con carbonato potásico (20 g). Después de agitar durante 16 h, los volátiles se retiraron al vacío, el resto se diluyó con agua (50 ml), se acidificó a pH 2 con hidrogenosulfato potásico y se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml).
- 10 Todos los orgánicos se combinaron y los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (3,288 g, 95 %) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,24 (s, 3H), 0,25 (s, 3H), 0,94 (s, 9H), 1,34 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 5,29 (m, 2H), 6,17 (dd, *J* = 17,6, 10,9 Hz, 1H), 10,99 (a s, 1H).

15 Compuesto 100c. Ácido (E)-4-[2-((*R*)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2-[1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-1-metil-etil]-2-metil-but-3-enoico

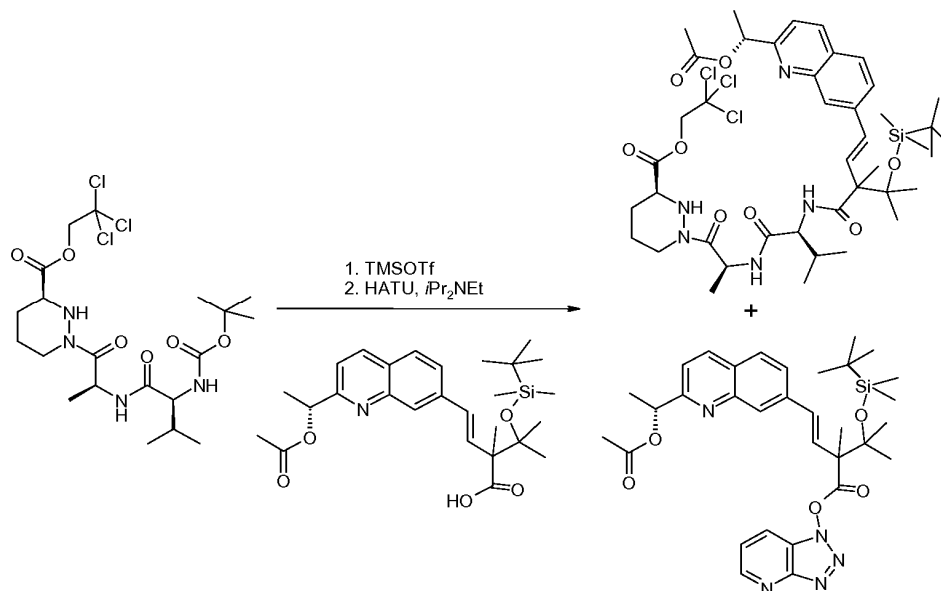


- 20 Una solución de ácido 2-[1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-1-metil-etil]-2-metil-but-3-enoico (258 mg, 0,95 mmol), (*R*)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil éster del ácido acético (279 mg, 0,95 mmol), acetato de paladio (II) (43 mg, 0,19 mmol), tris-(*o*-tolil)fosfina (87 mg, 0,29 mmol) en acetonitrilo anhidro (3 ml) se trató con trietilamina (265 µl, 1,90 mmol). Después de agitar a 100 °C en microondas durante 20 min, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se repartió entre diclorometano y una solución saturada de hidrogenosulfato potásico. Los extractos orgánicos se combinaron y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Biotage de 25 g eluido con un gradiente continuo de iso-
- 25 hexanos / acetato de etilo 1:0 a 0:1 para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 65 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,20 (s, 3H), 0,22 (s, 3H), 0,94 (s, 9H), 1,44 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,68 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 2,17 (s, 3H), 6,06 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 6,76 (m, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,62 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,74 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,11 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H). CLEM (*m/z*) 486,3 [M+H], Tr = 3,64 min.

30

Compuesto 100d y 100e. 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2-[1-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-1-metil-etil]-2-metil-but-3-enoilamino)-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico y [1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il éster del ácido (E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2-[1-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-1-metil-etil]-2-metil-but-3-enoico

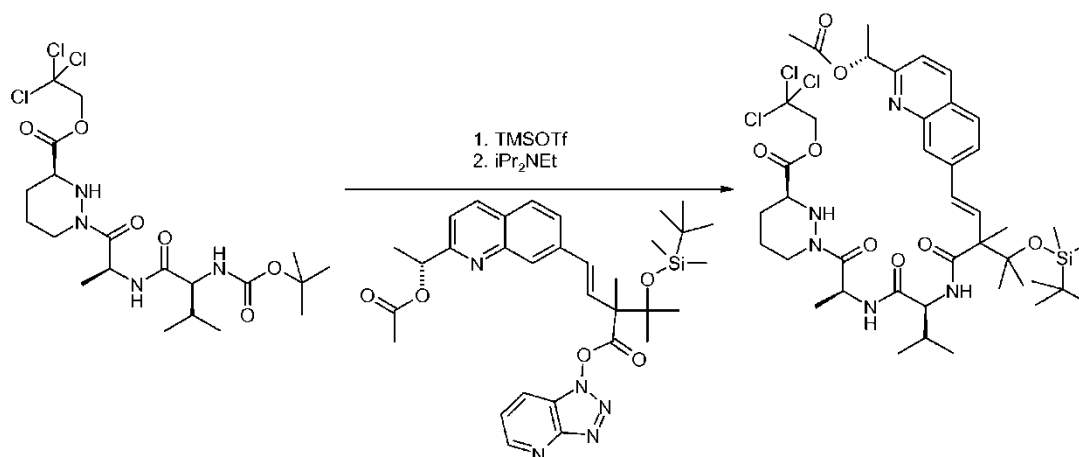
5



El Compuesto 100d y el 100e se prepararon de la misma manera que el Compuesto 82c usando ácido (E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2-[1-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-1-metil-etil]-2-metil-but-3-enoico en lugar de ácido (E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoico con un rendimiento del 21 % durante 100d CLEM (m/z) 898,5, 900,5, 902,5 [M+H], Tr = 4,14 min y rendimiento del 54 % durante 100e. CLEM (m/z) 604,3 [M+H], Tr = 4,13 min.

Compuesto 100f. 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2-[1-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-1-metil-etil]-2-metil-but-3-enoilamino)-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico

15



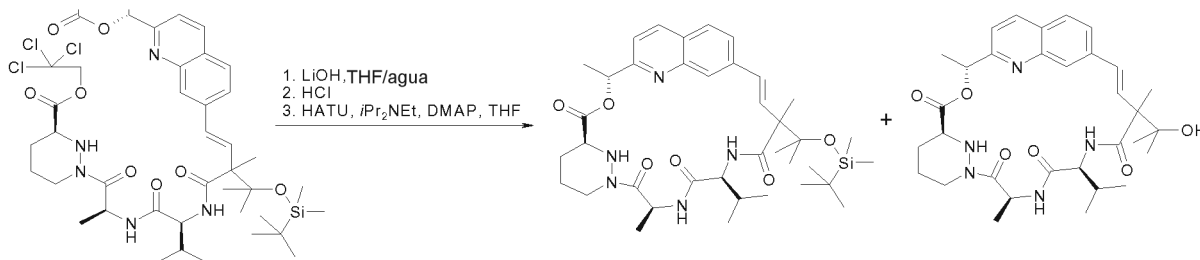
20 Una solución enfriada (0 °C) de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (176,5 mg, 0,332 mmol) en diclorometano (10 ml) se trató con trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (120 µl, 0,664 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 70 min, la reacción se interrumpió con una solución saturada de bicarbonato sódico. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de un separador de fase y los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. Al sólido de color blanco se le añadieron una solución de [1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-1-il éster del ácido (E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2-[1-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-1-metil-etil]-2-metil-but-3-enoico (200,0 mg, 0,332 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (120 µl, 0,664 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 19 h, la reacción se interrumpió a 0 °C con ácido clorhídrico (1 M, 30 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos

25

30

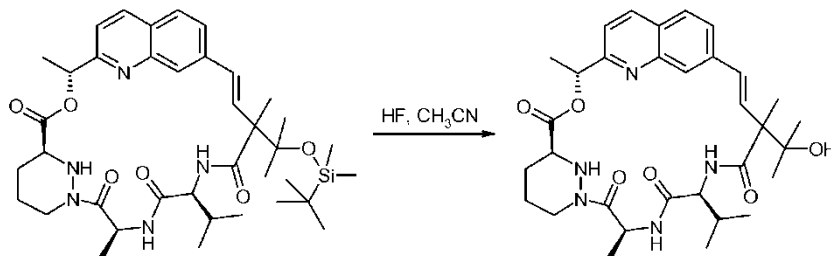
orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. El resto en bruto se combinó con 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2-[1-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-1-metil-etil]-2-metil-but-3-enoilamino)-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico obtenido en la etapa previa y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 50g eluido con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 1:3 para proporcionar el compuesto del título (305,0 mg, 55 %, durante 3 etapas) en forma de un sólido de color blanco y como una mezcla 1:1 de diaestereoisómeros. CLEM (m/z) 898,5/900,5 [M+H], Tr = 4,16 min.

10 Compuesto 100g y Compuesto 100



Una solución enfriada (0 °C) de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2-[1-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-1-metil-etil]-2-metil-but-3-enoilamino)-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (305,0 mg, 0,339 mmol) en tetrahidrofurano/agua (25 ml, 4:1) se trató con monohidrato de hidróxido de litio (72 mg, 1,695 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 2 h, la mezcla de reacción se inactivó con ácido clorhídrico (2 M, 1,0 ml). Los volátiles se retiraron al vacío. El ácido acético residual y el tricloroetanol se retiraron azeotrópicamente con tetrahidrofurano/tolueno (3 x), después el resto se trituró con éter dietílico y se secó al vacío. Al sólido de color blanco se le añadieron tetrahidrofurano seco (120 ml), tamices moleculares de 4 Å. Esta solución se enfrió a 0 °C y posteriormente se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (300 µl, 1,695 mmol), *N,N*-dimetilaminopiridina (4,0 mg, 0,034 mmol) y hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (154,7 mg, 0,407 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 1,5 h y a temperatura ambiente durante 18 h, los volátiles se retiraron al vacío. El resto se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico (1 M, 30 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 25 g eluido con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/acetona 1:0 a 1:1 para proporcionar el Compuesto 100g (59,3 mg, 25 %, CLEM (m/z) 708,5 [M+H], Tr = 3,49 min y 708,5 [M+H], Tr = 3,98 min) en forma de un sólido de color blanco y como una mezcla de diaestereoisómeros junto con el Compuesto 100 que se purificó adicionalmente por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el Compuesto 100 (10,3 mg, 5,1 %) en forma de un sólido de color blanco y como un diastereoisómero individual. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,93-1,05 (m, 6H), 1,33 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,65 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 1,69-1,80 (m, 4H), 1,85-2,07 (m, 4H), 2,68-2,81 (m, 1 H), 3,76-3,86 (m, 1 H), 4,31 (d, J = 10,3 Hz, 1 H), 4,35-4,45 (m, 1 H), 5,74 (c, J = 7,3 Hz, 1 H), 5,93 (c, J = 6,7 Hz, 1 H), 6,43, 6,59 (ABc, J_{AB} = 16,5 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,76-7,86 (m, 2H), 8,22 (d, J = 9,1 Hz, 1 H). CLEM (m/z) 594,3 [M+H], Tr = 2,21 min.

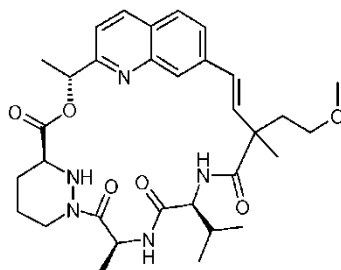
Compuesto 101



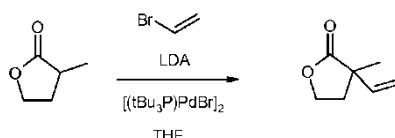
Una solución del Compuesto 100g (49,1 mg, 0,070 mmol) en acetonitrilo/tetrahidrofurano (10 ml, 9:1) se trató con ácido hidrofúorídrico (48 % en peso en agua, 260 ml, 7,062 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla se vertió lentamente sobre una solución saturada de bicarbonato sódico. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el Compuesto 101 (2,6 mg, 12 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,94-1,02 (m, 6H), 1,33 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,60-1,76 (m, 7H), 1,87-1,96 (m, 4H), 1,97-2,07 (m, 2H), 2,68-2,80 (m, 1

H), 3,74-3,86 (m, 1 H), 4,28-4,50 (m, 2H), 5,73 (c, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 5,93 (c, $J = 6,9$ Hz, 1 H), 6,42, 6,58 (ABc, $J = 16,5$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,76-7,86 (m, 2H), 8,22 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H). CLEM (m/z) 594,3 [M+H], Tr = 2,20 min.

5 Ejemplos 102 y 103: Compuestos 102 y 103



Compuesto 102a. 3-Metil-3-vinil-dihidro-furan-2-ona

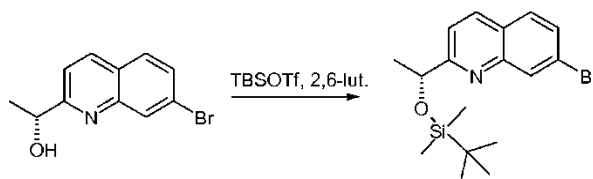


10

Una solución de *N,N*-diisopropiletilamina (1,68 ml, 0,012 mol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) se enfrió a -30 °C en una atmósfera de nitrógeno. Una solución 2,5 M de *n*-butillitio (4,4 ml, 0,011 mol) en hexanos se añadió y la reacción se dejó calentar a -10 °C. La solución se agitó durante 10 minutos antes de añadir 3-metil-dihidrofuran-2-ona (1,0 g, 0,01 mol) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a -5 °C durante 15 minutos antes de añadir di- μ -bromobis(tri-*terc*-butilfosfino) dipaladio (I) (93 mg, 0,12 mmol) y bromuro de vinilo (1 M en tetrahidrofurano, 13 ml, 0,13 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a -10 °C antes de añadir una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml), después ácido clorhídrico (2 M) a pH 1. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico (20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar una goma de color naranja. La goma se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con *iso*-hexanos/éter dietílico 1:1 para producir el producto del título (0,533 g, 42 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,38 (s, 3H), 2,11-2,22 (m, 1 H), 2,31-2,41 (m, 1 H), 4,20-4,36 (m, 2H), 5,16-5,26 (m, 2H), 5,84-5,96 (m, 1 H).

25

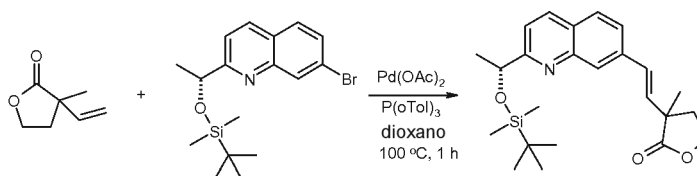
Compuesto 102b. 7-Bromo-2-[(*R*)-1-(*terc*-butil-dimetil-silanilo)-etil]-quinolina



30 Una solución de (*R*)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etanol (2,52 g, 10 mmol) en diclorometano (55 ml) se enfrió a 0 °C antes de añadir trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (2,7 ml, 12 mmol) y 2,6-lutidina (1,75 ml, 15 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, después se trató con una solución saturada de fosfato potásico monobásico en agua. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y los volátiles se evaporaron. Se hizo un segundo lote de la misma manera que del (*R*)-1-(7-bromoquinolin-2-il)-etanol (375 mg, 1,49 mmol) usando las mismas proporciones de reactivos. Después del mismo tratamiento los productos en bruto se combinaron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente paso a paso de *iso*-hexanos/acetato de etilo 99:1 a 24:1 para producir el producto del título (3,96 g, 94 %) en forma de un sólido. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,02 (s, 3H), 0,12 (s, 3H), 0,94 (s, 9H), 1,54 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 5,12 (c, $J = 6,5$ Hz, 1 H), 7,61 (dd, $J = 8,7, 1,8$ Hz, 1 H), 7,69 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,75 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 8,15 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 8,24 (s, 1 H).

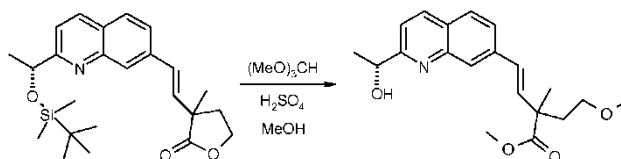
40

Compuesto 102c. 3-((E)-2-{2-[(R)-1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-quinolin-7-il}-vinil)-3-metil-dihidro-furan-2-ona



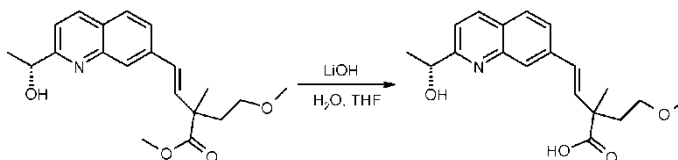
5 Se preparó una solución de 7-bromo-2-[(R)-1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-quinolina (1,26 g, 3,43 mmol) y 3-metil-3-vinil-dihidro-furan-2-ona en 1,4-dioxano (52 ml) y se añadieron tri(*o*-tolil)fosfina (420 mg, 1,37 mmol), acetato de paladio (II) (307 mg, 1,37 mmol) y *N,N*-diciclohexilmetilamina (1,18 ml, 5,5 mmol). La mezcla de reacción agitada se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 3,5 h. Se enfrió brevemente antes de añadir más acetato de paladio (II) (77 mg, 0,34 mmol) y tri(*o*-tolil)fosfina (105 mg, 0,34 mmol). Se recalentó a reflujo y se agitó durante 1 h antes de enfriarse a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con *iso*-hexanos/acetato de etilo 4:1 para producir el producto del título en forma de un semi-sólido de color amarillo. El material se disolvió en diclorometano (50 ml) y se filtró para retirar un sólido insoluble. La solución se evaporó para dar el producto del título (1,25 g, 88 %) en forma de una goma amarilla. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,02 (s, 3H), 0,14 (s, 3H), 0,94 (s, 9H), 1,49 (s, 3H), 1,52 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 2,31-2,43 (m, 1 H), 2,56-2,67 (m, 1 H), 4,32-4,43 (m, 2H), 5,12 (c, *J* = 6,5 Hz, 1 H), 6,65 (d, *J* = 16,3 Hz, 1 H), 6,82 (d, *J* = 16,3 Hz, 1 H), 7,69 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,77 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,89 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 8,30 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H). CLEM (*m/z*) 412,2 [M+H], Tr = 3,47 min.

20 Compuesto 102d. Éster metílico del ácido (E)-4-[2-((R)-1-hidroxi-etil)-quinolin-7-il]-2-(2-metoxi-etil)-2-metil-but-3-enoico



25 Se preparó una solución agitada de 3-((E)-2-{2-[(R)-1-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-quinolin-7-il}-vinil)-3-metil-dihidro-furan-2-ona (1,25 g, 3,03 mmol) en metanol (12 ml) y se añadió ortoformiato de trimetilo (1,33 ml, 12,1 mmol), seguido de ácido sulfúrico concentrado (20 ml). Se calentó a reflujo durante 18 h. Después de enfriarse brevemente se añadieron más ortoformiato de trimetilo (1,33 ml, 12,1 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (20 ml) y se calentó a reflujo durante 4,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se neutralizó mediante la adición de unas gotas de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La solución se evaporó para dar una suspensión espesa, que después se repartió entre agua (25 ml) y diclorometano (25 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 15 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar una goma de color pardo. La goma se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano / metanol 98:2 para producir el producto del título (815 mg, 78 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,50 (s, 3H), 1,59 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,99-2,11 (m, 1 H), 2,16-2,28 (m, 1 H), 3,33 (s, 3H), 3,48 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,98-5,09 (m, 2H), 6,66 (s, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,77 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 8,11 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H). CLEM (*m/z*) 344,2 [M+H], Tr = 1,55 min.

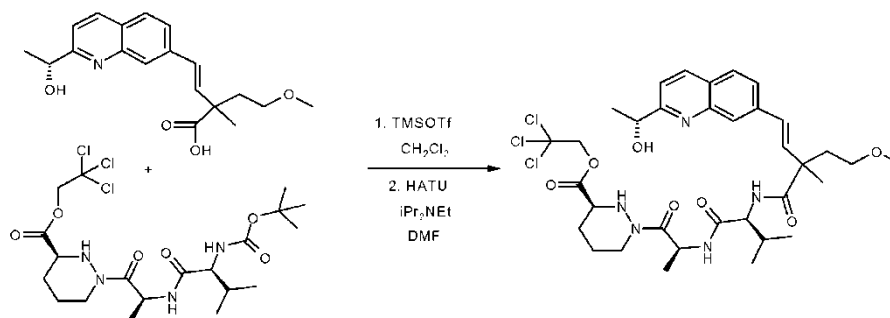
40 Compuesto 102e. Ácido (E)-4-[2-((R)-1-hidroxi-etil)-quinolin-7-il]-2-(2-metoxi-etil)-2-metil-but-3-enoico



45 Se preparó una solución de éster metílico del ácido (E)-4-[2-((R)-1-hidroxi-etil)-quinolin-7-il]-2-(2-metoxi-etil)-2-metil-but-3-enoico (815 mg, 2,37 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) y se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (395 mg, 9,49 mmol) en agua (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico (2 M) antes de evaporarse para dar el producto del título en bruto (2,43 g) en forma de un sólido de color amarillo y como una mezcla de diaestereoisómeros. CLEM (*m/z*) 330,2 [M+H], Tr = 1,21 min.

50

Compuesto 102f. 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-[(E)-4-[2-((R)-1-hidroxi-etil)-quinolin-7-il]-2-(2-metoxi-etil)-2-metil-but-3-enoilamino]-3-metil-butirilamino)-propionil)-hexahidropiridazina-3-carboxílico

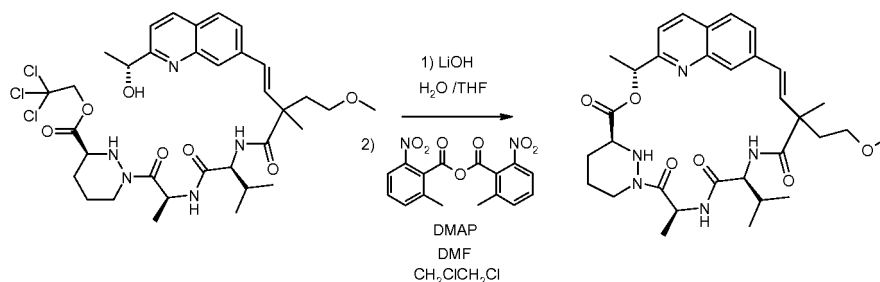


5

Una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-terc-Butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (1,24 g, 2,38 mmol) en diclorometano anhidro (40 ml) se enfrió a 0 °C antes de añadir trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (660 µl, 3,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h antes de la adición de *N,N*-diisopropiletilamina (1,65 ml, 9,47 mmol). La mezcla de reacción después se evaporó a sequedad y el resto se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) y se añadió a una solución agitada de ácido (E)-4-[2-((R)-1-hidroxi-etil)-quinolin-7-il]-2-(2-metoxi-etil)-2-metil-but-3-enoico en bruto (2,43 g) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,65 ml, 9,47 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml). La reacción se trató con 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato metanaminio (1,37 g, 3,78 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se evaporó, después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con *iso*-hexanos/diclorometano/metanol 1:1:0 a 0:1:0 a 0:98:2 a 0:24:1 para producir el producto del título (1,17 g, 66 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido y como una mezcla de diaestereoisómeros. CLEM (m/z) 742,3, 744,2, 746,2 [M+H], Tr = 2,15 min.

20

Compuesto 102 y 103



25

Se preparó una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-[(E)-4-[2-((R)-1-hidroxi-etil)-quinolin-7-il]-2-(2-metoxi-etil)-2-metilbut-3-enoilamino]-3-metil-butirilamino)-propionil)-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (200 mg, 0,242 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (30,5 mg, 0,726 mmol) en agua (2 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La reacción se diluyó con agua (20 ml) y se lavó con éter dietílico (15 ml). El éter se volvió a extraer con agua (15 ml). Las fases acuosas se combinaron y se acidificaron a pH 1 con ácido clorhídrico (2 M). La solución se evaporó para dar una goma de color amarillo que se trituró con éter dietílico, después se secó al vacío durante 24 h para producir un sólido de color amarillo.

30

El sólido se disolvió en *N,N*-dimetilformamida anhidra (3 ml) y se añadió la solución resultante, usando una bomba de jeringa, a una solución agitada de 2-nitro-6-metilbenzoico anhídrido (418 mg, 1,21 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (206 mg, 1,7 mmol) en 1,2-dicloroetano (82 ml) a 50 °C, durante 3 h. Después del final de la adición, la reacción se agitó durante 30 minutos a 50 °C, después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con salmuera helada (50 ml), una solución acuosa al 5 % de ácido cítrico (50 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y salmuera (50 ml). La solución se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó para dar una goma de color blanco (290 mg). La goma se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol 1:0 24:1 para dar una goma incolora (76 mg). La goma se purificó adicionalmente por HPLC usando un Agilent Eclipse XDB/C18 7 micrómetros, columna de 250x 21,2 mm y eluyendo con un gradiente de agua/acetronitrilo 4:1 a 0:1 durante 30 minutos a 20 ml/min para dar los dos diaestereoisómeros separados.

40

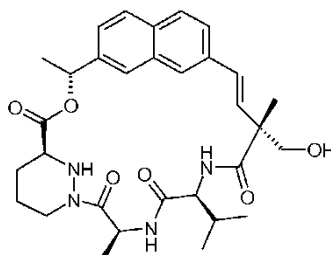
45

Compuesto 102 Diastereoisómero 1 (10,9 mg, 8 %) que eluyó en primer lugar en forma de un sólido de color blanco RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,97 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,98 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,60-1,76 (m, 1 H), 1,64 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,73 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,85-2,05 (m, 4H), 2,09-2,21 (m, 1 H), 2,66-2,81 (m, 1 H), 3,30 (s, 3H), 3,46-3,62 (m, 2H), 3,75-3,87 (m, 1 H), 4,28 (d, J = 10,3 Hz, 1 H), 4,35-4,47 (m, 2H), 5,74 (c, J = 7,1 Hz, 1 H), 5,92 (c,

$J = 6,9$ Hz, 1 H), 6,28 (d, $J = 16,5$ Hz, 1 H), 6,46 (d, $J = 16,5$ Hz, 1 H), 7,41 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,74-7,85 (m, 2H), 8,21 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H). CLEM (m/z) 594,3 [M+H], Tr = 2,21 min.

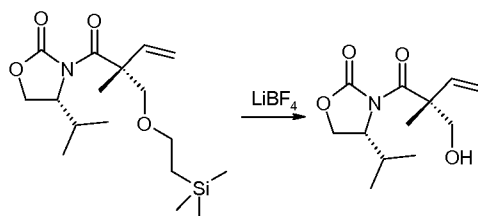
Compuesto 103 Diastereoisómero 2 (24,2 mg, 17 %) que eluyó en segundo lugar en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 0,99 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H), 1,36 (s, 3H), 1,68-1,75 (m, 1 H), 1,64 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,73 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,84-2,04 (m, 4H), 2,05-2,28 (m, 2H), 2,66-2,81 (m, 1 H), 3,30 (s, 3H), 3,46-3,63 (m, 2H), 3,76-3,89 (m, 1H), 4,31 (d, $J = 10,3$ Hz, 1 H), 4,36-4,46 (m, 2H), 5,77 (c, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 5,92 (c, $J = 6,7$ Hz, 1 H), 6,26 (d, $J = 16,5$ Hz, 1 H), 6,54 (d, $J = 16,5$ Hz, 1 H), 7,41 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,79-7,82 (m, 2H), 8,21 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H). CLEM (m/z) 594,3 [M+H], Tr = 2,27 min.

10 Ejemplos 104 y 105: Compuestos 104 y 105



Compuesto 104a. (R)-3-((R)-2-Hidroximetil-2-metil-but-3-enoil)-4-isopropil-oxazolidin-2-ona.

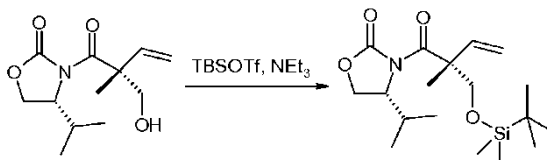
15



A una solución agitada de (R)-4-isopropil-3-[(R)-2-metil-2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-but-3-enoil]-oxazolidin-2-ona (2,93 g, 8,58 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (86 ml) y agua (1,72 ml) se le añadió tetrafluoroborato de litio (1 M en acetonitrilo, 42,9 ml, 42,9 mmol). La mezcla se calentó a reflujo en nitrógeno durante 5 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió más tetrafluoroborato de litio (1 M en acetonitrilo, 8,6 ml, 8,6 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante unos 75 minutos más y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua/éter dietílico (2:3, 100 ml) y la capa orgánica se separó y se lavó con agua. Los lavados acuosos combinados se volvieron a extraer con éter dietílico y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título (1,89 g, 91 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,89 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,95 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,35 (s, 3H), 2,36-2,47 (m, 1 H), 2,56-2,70 (a s, 1 H), 3,47-3,54 (m, 1 H), 3,91 (d, $J = 11,6$ Hz, 1 H), 4,22-4,31 (m, 2H), 4,47-4,53 (m, 1H), 4,97 (d, $J = 17,8$ Hz, 1H), 5,17 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H), 6,09 (dd, $J = 17,8, 10,7$ Hz, 1 H). CLEM (m/z) 242,2 [M+H], Tr = 1,82 min.

25

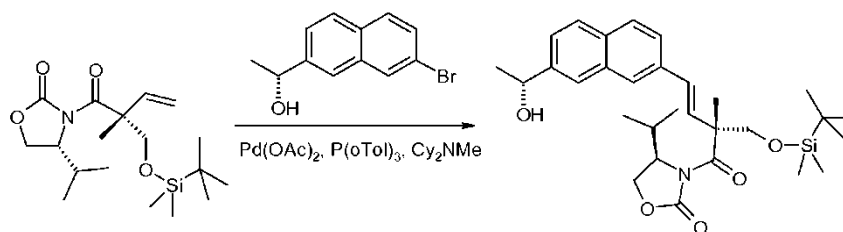
30 Compuesto 104b. (R)-3-[(R)-2-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloximetil)-2-metil-but-3-enoil]-4-isopropil-oxazolidin-2-ona



A una solución agitada de (R)-3-((R)-2-hidroximetil-2-metil-but-3-enoil)-4-isopropil-oxazolidin-2-ona (660 mg, 2,74 mmol) y cloruro de *tert*-butildimetilsililo (533 mg, 3,56 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió en una porción imidazol (821 mg, 12,1 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos y después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La mezcla se concentró y después se repartió entre una solución saturada de cloruro de amonio y éter. La capa orgánica se separó y se lavó con agua (3 x), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporaron. El resto se purificó sobre cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 19:1 para proporcionar el compuesto del título (316 mg, 32 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,05 (s, 3H), 0,06 (s, 3H), 0,86-0,94 (m, 6H), 0,89 (s, 9H), 1,45 (s, 3H), 2,27-2,40 (m, 1 H), 3,71 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 4,10-4,30 (m, 2H), 4,43 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 4,49-4,55 (m, 1 H), 4,99 (d, $J = 17,8$ Hz, 1 H), 5,10 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 6,17 (dd, $J = 17,8, 10,9$ Hz, 1 H). CLEM (m/z) 356,2 [M+H], Tr = 4,02 min

45

Compuesto 104c. (R)-3-[(E)-(R)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-4-[7-((R)-1-hidroxi-etil)-naftalen-2-il]-2-metil-but-3-enoil]-4-isopropil-oxazolidin-2-ona

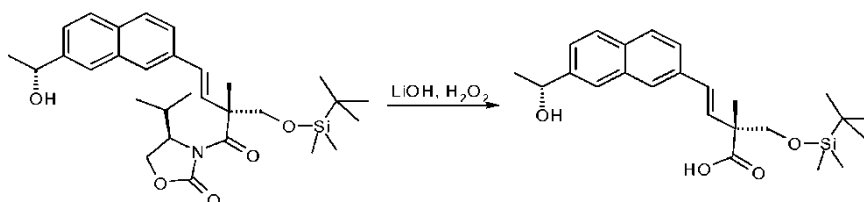


5

Una solución de (R)-1-(7-bromo-naftalen-2-il)-etanol (121,5 mg, 0,484 mmol) (R)-3-[(R)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-2-metil-but-3-enoil]-4-isopropil-oxazolidin-2-ona (172,0 mg, 0,484 mmol), acetato de paladio (II) (22 mg, 0,097 mmol), tri(*o*-tolil)fosfina (29,5 mg, 0,097 mmol) y *N,N*-diciclohexilmetilamina (0,26 ml, 1,210 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (10 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 h. La mezcla se trató con acetato de paladio (II) (22 mg, 0,097 mmol) y tri(*o*-tolil)fosfina (29,5 mg, 0,097 mmol). Después de agitar a reflujo durante 24 h y enfriarse a temperatura cálida la reacción se interrumpió con ácido clorhídrico (1 M, 20 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 25 g eluido con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 4:1 para proporcionar el compuesto del título (116,7 mg, 46 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,07 (s, 6H), 0,91 (s, 9H), 1,15-1,30 (m, 6H), 1,55-1,65 (m, 6H), 2,29-2,46 (m, 1 H), 3,83 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 4,10-4,33 (m, 2H), 4,50-4,60 (m, 2H), 5,00-5,15 (m, 1 H), 6,47 (d, *J* = 16,5 Hz, 1 H), 6,70 (d, *J* = 16,5 Hz, 1 H), 7,11-7,22 (m, 2H), 7,40-7,50 (m, 2H), 7,72-7,82 (m, 2H). CLEM (*m/z*) 526,3 [M+H], Tr = 4,03 min.

10

Compuesto 104d. Ácido (E)-(R)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-4-[7-((R)-1-hidroxi-etil)-naftalen-2-il]-2-metilbut-3-enoico

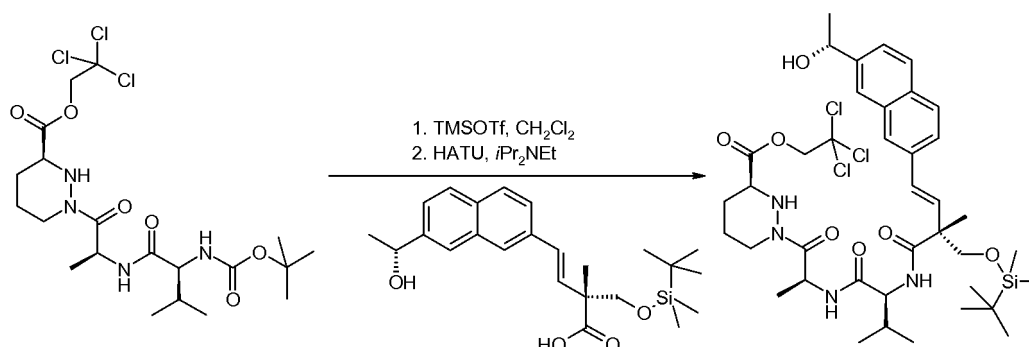


25

Una solución enfriada (0 °C) de (R)-3-[(E)-(R)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-4-[7-((R)-1-hidroxi-etil)-naftalen-2-il]-2-metil-but-3-enoil]-4-isopropil-oxazolidin-2-ona (116,7 mg, 0,222 mmol) en tetrahidrofurano/agua (12 ml, 5:1) se trató posteriormente con peróxido de hidrógeno (acuoso al 30 %, 120 µl, 1,110 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (18,6 mg, 0,444 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 3,5 h, la mezcla de reacción se trató con peróxido de hidrógeno (acuoso al 30 %, 120 µl, 1,110 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (18,6 mg, 0,444 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 2,5 h la reacción se interrumpió con metabisulfito sódico sólido (850 mg). Después de agitar a temperatura ambiente durante 45 min la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico (1 M, 20 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x). Los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de un separador de fase y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 25 g eluido con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 3:2 para proporcionar el compuesto del título (77,1 mg, 84 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,15 (s, 6H), 0,94 (s, 9H), 1,47 (s, 3H), 1,60 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 3,79, 3,92 (ABc, *J*_{AB} = 9,6 Hz, 2H), 5,08 (c, *J* = 6,5 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 7,06-7,22 (m, 2H), 7,40-7,60 (m, 2H), 7,70-7,84 (m, 2H). CLEM (*m/z*) 415,2 [M+H], Tr = 3,40 min.

40

Compuesto 104e. 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-(E)-(R)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-4-[2-((R)-1-hidroxi-etil)-naftalen-7-il]-2-metil-but-3-enoilamino)-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico



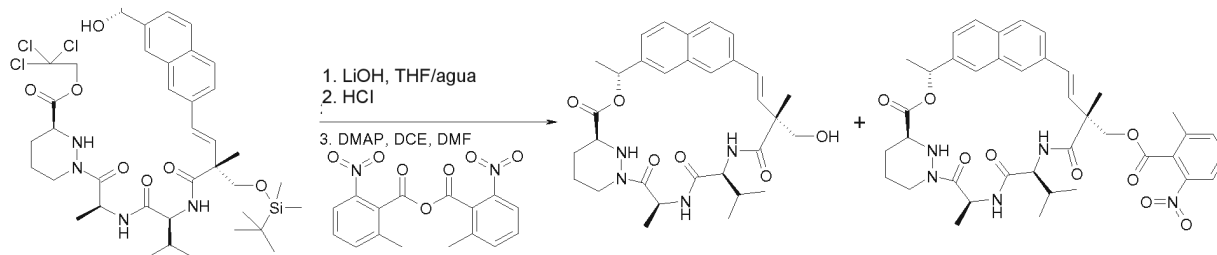
5

Una solución enfriada (0 °C) de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (98,9 mg, 0,186 mmol) en diclorometano (10 ml) se trató con trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (70 µl, 0,372 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 60 min, la reacción se interrumpió con una solución saturada de bicarbonato sódico. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se filtraron a través de un separador de fase y los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. Al sólido de color blanco se le añadió una solución de ácido (E)-(R)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-4-[7-((R)-1-hidroxi-etil)-naftalen-2-il]-2-metil-but-3-enoico (77,1 mg, 0,186 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 ml) y la solución se enfrió a 0 °C, después se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (130 µl, 0,744 mmol) y hexafluorofosfato metanamínio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (85 mg, 0,223 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 h, la reacción se interrumpió con ácido clorhídrico (1 M, 20 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 25 g eluido con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 1:4 para proporcionar el compuesto del título (48,0 mg, 31 %) en forma de una goma amarilla. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,11-0,16 (m, 6H), 0,95 (s, 9H), 1,20-1,35 (m, 9H), 1,43 (s, 3H), 1,60 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,66-1,79 (m, 2H), 1,88-1,97 (m, 1H), 2,13-2,29 (m, 2H), 3,63-3,73 (m, 1H), 3,78-3,85 (m, 2H), 3,92 (d, *J* = 10,0 Hz, 1 H), 4,30-4,44 (m, 2H), 4,72 (d, *J* = 12,0 Hz, 1 H), 4,95 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 5,02-5,13 (m, 1H), 5,25-5,36 (m, 1H), 6,56 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 6,69-6,78 (m, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,48 (dd, *J* = 8,5, 1,3 Hz, 1 H), 7,59 (dd, *J* = 8,7, 1,6 Hz, 1 H), 7,69-7,83 (m, 4H). CLEM (*m/z*) 829,4/827,4 [M+H], Tr = 3,88 min.

25

30

Compuesto 104 y 105



35

40

45

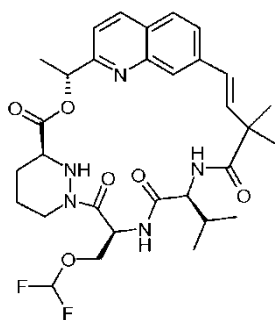
Una solución enfriada (0 °C) de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-(E)-(R)-2-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloximetil)-4-[2-((R)-1-hidroxi-etil)-naftalen-7-il]-2-metil-but-3-enoilamino)-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (48,0 mg, 0,058 mmol) en tetrahidrofurano/agua (6 ml, 5:1) se trató con monohidrato de hidróxido de litio (31,2 mg, 0,743 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 1,6 h, la reacción se interrumpió con ácido clorhídrico (2 M, 380 µl, 0,743 mmol). Los volátiles se retiraron al vacío y el ácido acético residual y el tricloroetanol se retiraron azeotrópicamente con tolueno/tetrahidrofurano (6 x). Después, el sólido se trituro con éter dietílico para proporcionar ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-(E)-(R)-4-[7-((R)-1-hidroxi-etil)-naftalen-2-il]-2-hidroximetil-2-metil-but-3-enoilamino)-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*) 583,3 [M+H], Tr = 1,97 min. En un matraz de fondo de 3 bocas de 100 ml se introdujeron tamices moleculares de 4 Å, 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (50 mg, 0,145 mmol), *N,N*-dimetilaminopiridina (53,1 mg, 0,435 mmol) y 1,2-dicloroetano (20 ml). La mezcla se mantuvo a 50 °C mientras que se añadió una solución de ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-(E)-(R)-4-[7-((R)-1-hidroxi-etil)-naftalen-2-il]-2-hidroximetil-2-metil-but-3-enoilamino)-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidropiridazina-3-carboxílico en *N,N*-dimetilformamida (1,5 ml)

mediante una bomba de jeringa durante 2 h. El matraz se aclaró con *N,N*-dimetilformamida (1,5 ml) que después se añadió a la misma velocidad a la mezcla de reacción. Después de agitar a 50 °C durante 2 h, se añadieron 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (50 mg, 0,145 mmol) y *N,N*-dimetilaminopiridina (53,1 mg, 0,435 mmol). Después de agitar a 50 °C durante 1 h, el calentamiento se detuvo y la reacción se dejó en reposo a temperatura ambiente durante una noche. Los volátiles se retiraron al vacío y la *N,N*-dimetilformamida residual se destiló azeotrópicamente con tolueno. El resto se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico (1 M). Después, los orgánicos se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se purificó primero por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Isolute de 10 g eluido con acetato de etilo, después por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el Compuesto 104 (2,9 mg, 8,8 %) en forma de un sólido de color blanco y el Compuesto 105 (3,7 mg) en forma de un sólido de color blanco.

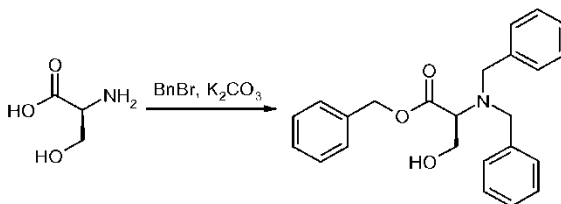
Ejemplo 104, Compuesto 104. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,96 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,01 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,61-1,81 (m, 7H), 1,86-2,03 (m, 3H), 2,67-2,79 (m, 1 H), 3,69 (d, *J* = 10,9 Hz, 1 H), 3,74-3,85 (m, 2H), 4,32-4,44 (m, 2H), 4,63 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 5,64 (c, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 6,02 (c, *J* = 6,5 Hz, 1 H), 6,25, 6,46 (ABc, *J*_{AB} = 16,5 Hz, 2H), 7,36 (dd, *J* = 8,5, 1,8 Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,60 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,75-7,85 (m, 3H). CLEM (m/z) 565,3 [M+H], Tr = 2,31 min.

Compuesto 105. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,84 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,96 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,33 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,64-1,78 (m, 5H), 2,08-2,19 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,37 (septete *ap*, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 2,81-2,94 (m, 1 H), 3,52-3,62 (m, 1 H), 4,21-4,31 (m, 1 H), 4,36-4,44 (m, 2H), 4,62-4,77 (m, 2H), 5,20 (d, *J* = 10,9 Hz, 1 H), 6,35 (c, *J* = 6,5 Hz, 1 H), 6,77 (d, *J* = 16,5 Hz, 1 H), 7,04 (d, *J* = 16,5 Hz, 1 H), 7,52-7,62 (m, 2H), 7,66 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 7,76 (dd, *J* = 8,7, 1,3 Hz, 1 H), 7,83-7,95 (m, 4H), 8,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H). CLEM (m/z) 728,4 [M+H], Tr = 3,08 min.

Ejemplo 106: Compuesto 106

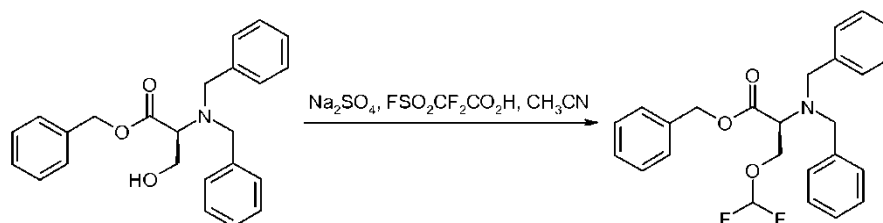


Compuesto 106a. Éster bencilico del ácido (S)-2-dibencilamino-3-hidroxi-propiónico



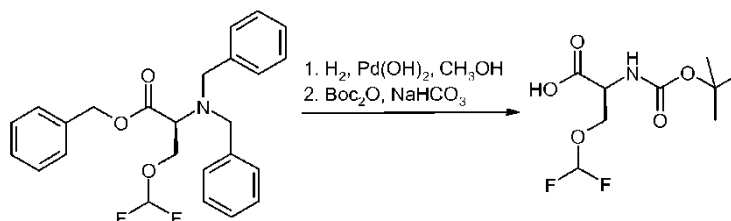
Una solución de L-serina (2,1 g, 20 mmol) en acetonitrilo/agua (52 ml, 25:1) se añadió a carbonato potásico sólido (13,8 g, 100 mmol) y la mezcla se trató con bromuro de bencilo (8,92 ml, 75 mmol). Después de agitar durante 20 h a 55 °C la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró se diluyó con acetato de etilo y los orgánicos se lavaron con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente paso a paso de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 4:1 para proporcionar el compuesto del título (3,9 g, 52 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,52 (dd, *J* = 7,3, 4,5 Hz, 1 H), 3,61 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 3,67 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H), 3,75-3,85 (m, 2H), 3,92 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H), 5,23, 5,32 (ABc, *J*_{AB} = 12,0 Hz, 2H), 7,22-7,37 (m, 10H), 7,38-7,48 (m, 5H). CLEM (m/z) 376,2 [M+H], Tr = 3,25 min.

Compuesto 106b. Éster bencilico del ácido (S)-2-dibencilamino-3-difluorometoxi-propiónico



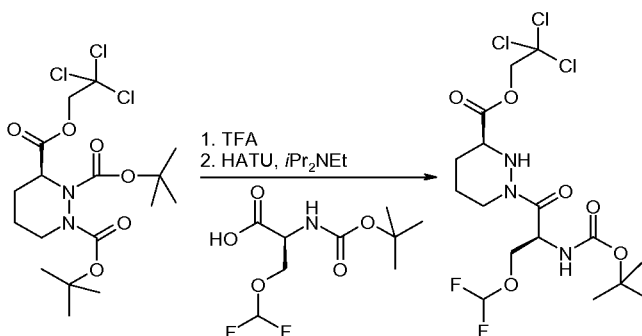
Una solución de éster bencilico del ácido (S)-2-dibencilamino-3-hidroxi-propiónico (4,9 g, 13,1 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se trató con sulfato sódico anhidro (466 mg, 3,28 mmol) y se calentó a 40 °C. Después, se añadió ácido difluoro(fluorosulfonil)acético (1,62 ml, 19,7 mmol) durante 90 minutos usando una bomba de jeringa. Después del final de la adición, los volátiles se retiraron al vacío y el resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 95:5 para proporcionar (760 mg, 14 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,64 (d, *J* = 13,8 Hz, 2H), 3,73 (t *ap*, *J* = 6,5 Hz, 1 H), 3,87 (d, *J* = 13,8 Hz, 2H), 4,09 (dd, *J* = 10,3, 6,2 Hz, 1 H), 4,22 (dd, *J* = 10,3, 6,9 Hz, 1 H), 5,21, 5,32 (ABc, *J*_{AB} = 12,3 Hz, 2H), 6,16 (t, *J* = 74,7 Hz, 1 H), 7,21-7,37 (m, 10H), 7,38-7,47 (m, 5H). CLEM (m/z) 426,1 [M+H], Tr = 3,76 min.

10 Compuesto 106c. Ácido (S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-difluorometoxi-propiónico



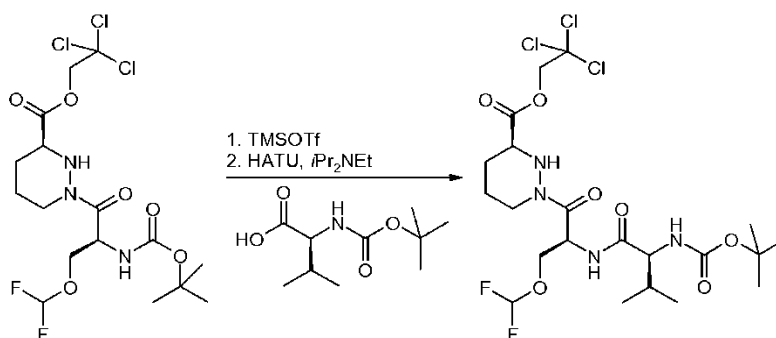
15 Una solución de éster bencilico del ácido (S)-2-dibencilamino-3-difluorometoxi-propiónico (760 mg, 1,79 mmol) en metanol (10 ml) se trató con hidróxido de paladio sobre carbono (20 % en peso de carga, soporte húmedo, 30 mg) y la atmósfera se purgó de oxígeno, se lavó abundantemente con nitrógeno y la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 16 h. La mezcla se filtró sobre Celite y se añadió hidróxido de paladio reciente sobre carbono (20 % en peso de carga, soporte húmedo, 30 mg). La atmósfera se purgó de oxígeno, se lavó abundantemente con nitrógeno y la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 40 h. La mezcla se filtró sobre Celite y los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar una mezcla 1:1 de ácido (S)-2-amino-3-difluorometoxi-propiónico y ácido (S)-2-bencilamino-3-difluorometoxi-propiónico (208 mg) en forma de un sólido de color gris que se disolvió después en metanol/agua (10 ml, 4:1) y la mezcla se trató posteriormente con bicarbonato sódico (225 mg, 2,68 mmol) y di-*tert*-butil-dicarbonato (351 mg, 1,61 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, los volátiles se retiraron al vacío y el resto se repartió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico (1 M). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (170 mg, 50 %) en forma de un aceite de color amarillo y como un complejo mezcla de rotámeros. CLEM (m/z) 254,0 [M-H], Tr = 2,59 min.

30 Compuesto 106d. 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-difluorometoxi-propionil)-hexahidro-piridazina-3-carboxílico



35 Una solución enfriada (0 °C) de 3-(2,2,2-tricloro-etil) éster del 1,2-di-*tert*-butil éster del ácido (S)-tetrahidro-piridazina-1,2,3-tricarboxílico (923 mg, 2,0 mmol) en diclorometano (3 ml) se trató con ácido trifluoroacético (3 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 h, los volátiles se retiraron al vacío y el ácido trifluoroacético residual se destiló azeotrópicamente con tolueno. El resto se combinó con ácido (S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-difluorometoxi-propiónico (260 mg, 1,02 mmol) y se disolvió en acetonitrilo anhidro (10 ml). La mezcla enfriada (0 °C) se trató posteriormente con hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinium 3-oxid (543 mg, 1,43 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,71 ml, 4,08 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 días, los volátiles se retiraron al vacío y el resto se repartió entre acetato de etilo y agua. Los orgánicos se separaron, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente paso a paso de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 7:3 para proporcionar el compuesto del título (143 mg, 28 %) en forma de una goma de color verde pálido y como un complejo mezcla de rotámeros. CLEM (m/z) 498,0, 500,0 [M+H], Tr = 2,91 min.

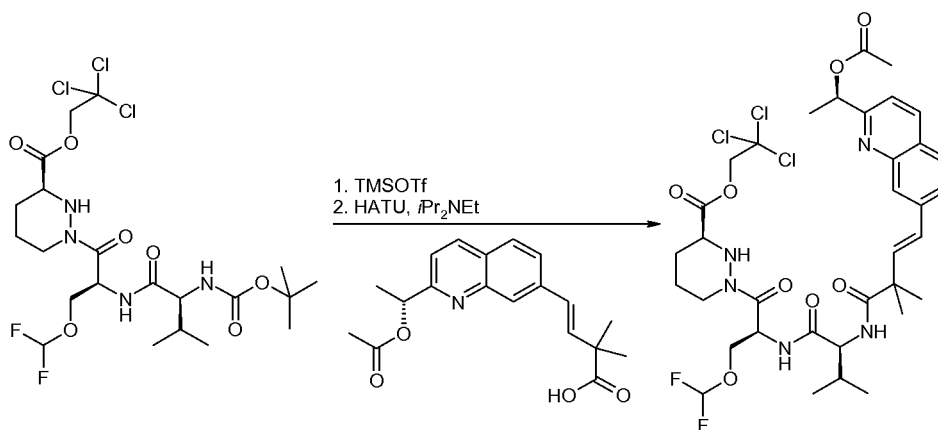
Compuesto 106e. 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-difluorometoxi-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico



5

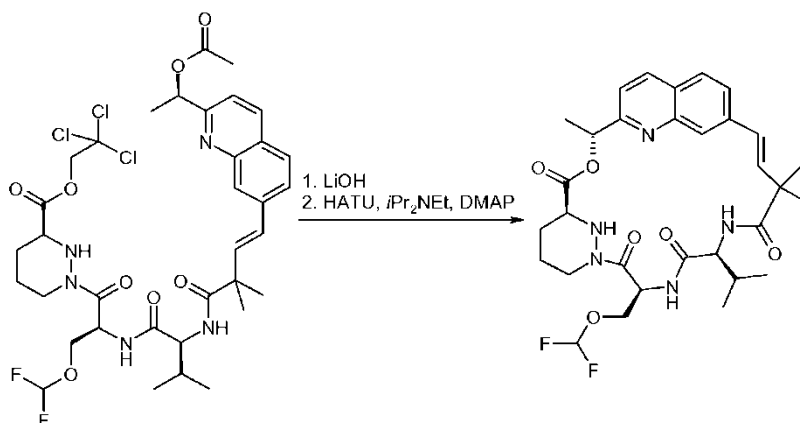
Una solución enfriada (0 °C) de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-difluorometoxi-propionil)-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (143 mg, 0,287 mmol) en diclorometano (5 ml) se trató con trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (72 μ l, 0,431 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 30 minutos la mezcla de reacción se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (0,2 ml, 1,15 mmol) y los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar un sólido de color pardo que después se disolvió en acetonitrilo anhidro (5 ml) y esta mezcla se trató posteriormente con *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-L-valina (75 mg, 0,344 mmol), hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridiniom 3-oxid (153 mg, 0,402 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina. Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, los volátiles se retiraron al vacío y el resto se repartió entre acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente paso a paso de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 1:1 para proporcionar el compuesto del título (105 mg, 61 %) en forma de una goma de color amarillo pálido y como un complejo mezcla de rotámeros. CLEM (m/z) 597,0, 599,0 [M+H], Tr = 3,18 min.

20 Compuesto 106f. 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoilamino)-3-metil-butirilamino)-3-difluorometoxi-propionil]-hexahidropiridazina-3-carboxílico



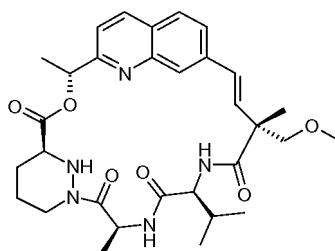
25 Se preparó el Compuesto 106f de la misma manera que el Compuesto 82c usando 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-difluorometoxi-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico en lugar de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-(*tert*-butil-difenil-silanilo)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico con un rendimiento del 41 %. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,81-0,98 (m, 6H), 1,17 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,34-1,60 (m, 4H), 1,68 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,71-1,81 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,90-3,05 (m, 1H), 3,66-3,81 (m, 1H), 3,92 (d, *J* = 10,7 Hz, 1 H), 4,05-4,20 (m, 1 H), 4,21-4,39 (m, 3H), 4,69 (d, *J* = 12,0 Hz, 1 H), 4,95 (d, *J* = 12,0 Hz, 1 H), 5,46-5,54 (m, 1 H), 6,06 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 6,21 (t, *J* = 73,8 Hz, 1 H), 6,34 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 6,63, 6,79 (ABc, *J*_{AB} = 16,0 Hz, 2H), 6,95 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,43 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,66 (dd, *J* = 8,5, 1,3 Hz, 1 H), 7,76 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,12 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H). CLEM (m/z) 806,4, 808,4 [M+H], Tr = 3,19 min.

35

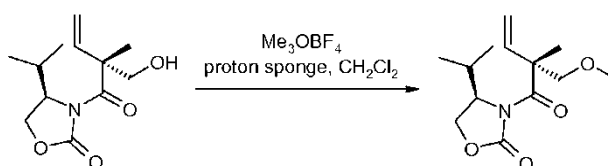


Se preparó el Compuesto 106 de la misma manera que el Compuesto 82d usando 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoilamino)-3-metil-butirilamino)-3-difluorometoxi-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico en lugar de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoilamino)-3-metil-butirilamino)-3-(*tert*-butil-difenil-silanilo)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico con un rendimiento del 9 %. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,77-0,91 (m, 1 H), 0,96 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,02 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,17-1,36 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,65-1,79 (m, 4H), 1,88-2,13 (m, 3H), 2,60-2,74, 1H), 3,56-3,82 (m, 2H), 4,20-4,35 (m, 2H), 4,48-4,60 (m, 2H), 5,94 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 5,99-6,08 (m, 1 H), 6,16 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 6,33, 6,43 (ABc, *J*_{AB} = 16,5 Hz, 2H), 6,47 (t, *J* = 73,8 Hz, 1 H), 6,52-6,60 (m, 1 H), 7,58 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H). CLEM (m/z) 616,3 [M+H], Tr = 2,63 min.

Ejemplo 107: Compuesto 107

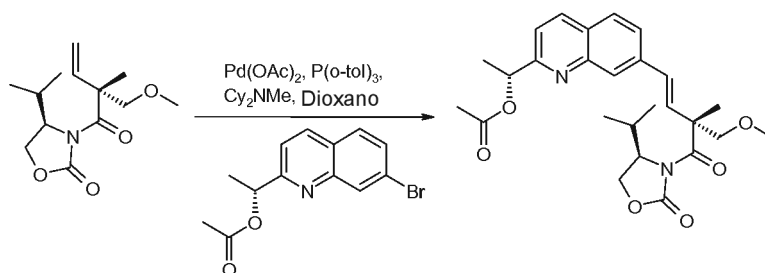


Compuesto 107a. (R)-4-Isopropil-3-((R)-2-metoximetil-2-metil-but-3-enoil)-oxazolidin-2-ona



A una solución agitada de (R)-3-((R)-2-hidroximetil-2-metil-but-3-enoil)-4-isopropil-oxazolidin-2-ona (724 mg, 3,00 mmol) y *N,N,N',N'*-tetrametil-1,8-naftalenodiamina (2,57 g, 11,0 mmol) en diclorometano (15 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (1,33 g, 9,00 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos y después 4,5 h a temperatura ambiente. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio y la mezcla se diluyó con diclorometano. La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano y los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución de cloruro de amonio, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron. El resto se suspendió en éter dietílico y se filtró, los sólidos se lavaron con éter dietílico y el filtrado se evaporó. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 4:1 seguido de purificación en un cartucho SCX eluyendo con metanol para dar el compuesto del título (263 mg, 34 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,91 (*ap* t, *J* = 7,0 Hz, 6H), 1,50 (s, 3H), 2,32-2,43 (m, 1 H), 3,35 (s, 3H), 3,46 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 4,19 (dd *ap.*, *J* = 9,1, 3,6 Hz, 1 H), 4,27 (t *ap.*, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 4,50-4,57 (m, 1 H), 5,00 (d, *J* = 17,9 Hz, 1 H), 5,12 (d, *J* = 10,7 Hz, 1 H), 6,19 (dd, *J* = 17,9, 10,7 Hz, 1 H). CLEM (m/z) 256,2 [M+H], Tr = 2,53 min.

Compuesto 107b: (R)-1-{7-[(E)-(R)-4-((R)-4-Isopropil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-3-metoximetil-3-metil-4-oxo-but-1-enil]-quinolin-2-il}-etil éster del ácido acético

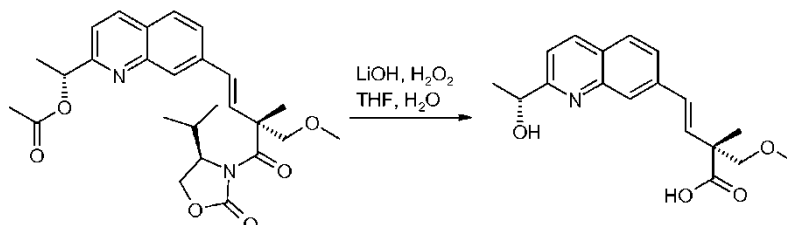


5

A una mezcla de (R)-4-isopropil-3-((R)-2-metoximetil-2-metil-but-3-enoil)-oxazolidin-2-ona (226 mg, 0,769 mmol), (R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil éster del ácido acético (196 mg, 0,666 mmol), acetato de paladio (II) (35 mg, 0,154 mmol) y tri(o-tolil)fosfina (47 mg, 0,154 mmol) se suspendieron en 1,4-dioxano anhidro (15 ml) y se añadió *N,N*-dodiclohexilmetilamina (222 mg, 244 μ l, 1,14 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 90 minutos en nitrógeno y se añadieron más acetato de paladio (II) (35 mg, 0,154 mmol) y tri(o-tolil)fosfina (47 mg, 0,154 mmol) y la mezcla se calentó durante 2 h. Se añadieron más acetato de paladio (II) (18 mg, 0,077 mmol) y tri(o-tolil)fosfina (24 mg, 0,077 mmol) y se continuó calentando durante 45 minutos. La reacción se dejó enfriar y se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio (2 x), salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporaron. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 4:1 a 7:3 para dar el compuesto del título (227 mg, 73 %) en forma de una espuma de color amarillo. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,90 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,94 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,68 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,36-2,48 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,59 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 4,19 (dd, $J = 9,1, 3,1$ Hz, 2H), 4,23-4,32 (m, 2H), 4,55-4,61 (m, 1 H), 6,05 (c, $J = 6,7$ Hz, 1 H), 6,49 (d, $J = 16,3$ Hz, 1 H), 6,79 (d, $J = 16,3$ Hz, 1 H), 7,42 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,65 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1 H), 7,73 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 8,11 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H). CLEM (m/z) 469,2 [$\text{M}+\text{H}$], Tr = 2,91 min.

20

Compuesto 107c. Ácido (E)-(R)-4-[2-((R)-1-hidroxi-etil)-quinolin-7-il]-2-metoximetil-2-metil-but-3-enoico

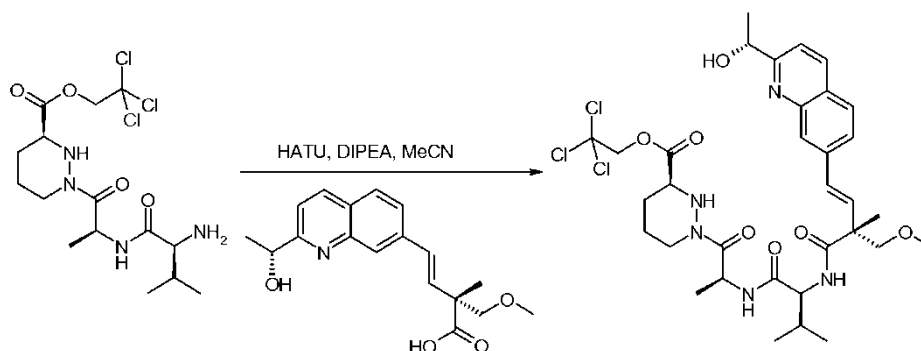


25

Una solución agitada de (R)-1-{7-[(E)-(R)-4-((R)-4-isopropil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-3-metoximetil-3-metil-4-oxo-but-1-enil]-quinolin-2-il}-etil éster del ácido acético (183 mg, 0,391 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) y agua (2 ml) se enfrió a 0 °C y se añadieron peróxido de hidrógeno (30 % en agua, 222 mg, 201 μ l, 1,96 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (49 mg, 1,17 mmol). Después de un minuto, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h, después de lo cual se enfrió a 0 °C. Se añadió metabisulfito sódico hasta que la solución se saturó y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y después se acidificó a pH 1 con ácido clorhídrico (2 M) y se extrajo con diclorometano (3 x). La capa acuosa se saturó con cloruro sódico y se extrajo con 1:9 metanol:diclorometano y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporaron. El resto se purificó por un cartucho SCX eluyendo con metanol y después con amoníaco metanólico y la fracción básica se recogió y se evaporó para dar el compuesto del título (101 mg, 82 %) en una película de color amarillo. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,53 (s, 3H), 1,60 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,62 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 3,75 (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 5,06 (c, $J = 6,5$ Hz, 1 H), 6,64, 6,78 (ABc, $J = 16,5$ Hz, 2H), 7,34 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,64 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1 H), 7,78 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 8,13 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H). CLEM (m/z) 316,2 [$\text{M}+\text{H}$], Tr = 1,28 min.

40

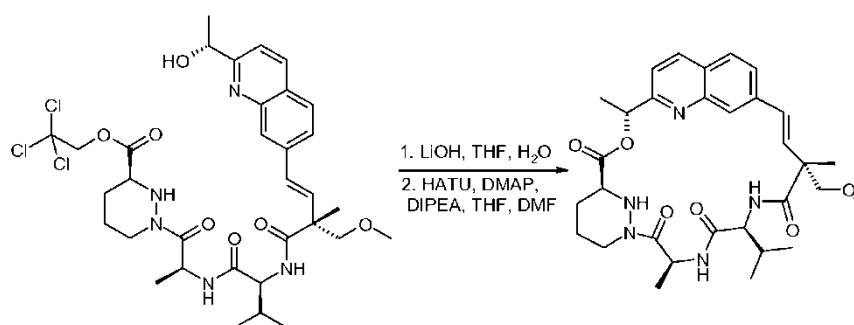
Compuesto 107d. 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-(R)-4-[2-((R)-1-hidroxi-etil)-quinolin-7-il]-2-metoximetil-2-metil-but-3-enoilamino)-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidropiridazina-3-carboxílico



5 A 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico recién preparado (139 mg, 0,321 mmol) en diclorometano (25 ml) se le añadió ácido (E)-(R)-4-[2-((R)-1-hidroxi-etil)-quinolin-7-il]-2-metoximetil-2-metil-but-3-enoico (101 mg, 0,321 mmol) y la mezcla se evaporó. El resto se
10 disolvió en acetonitrilo anhidro (6,4 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C con agitación en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridiniom 3-oxid (146 mg, 0,38 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (168 µl, 0,963 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos y después se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 19 h y se evaporó y el resto se disolvió en
15 diclorometano y se lavó sucesionalmente con una solución saturada de bicarbonato sódico, agua solución saturada de cloruro de amonio, salmuera, después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporaron. El resto se purificó sobre sílice eluyendo con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título (123 mg, 53 %) en forma de una goma amarilla. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,91 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,97 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,33 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,59 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,67-1,78 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 1 H), 2,15-2,33 (m, 2H), 2,82-2,91 (m, 1 H), 3,47-3,54 (m, 1 H), 3,51 (s, 3H), 3,60 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 3,68-3,76 (m, 1H), 3,73 (d, *J* = 11,4 Hz, 1 H), 3,85 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 4,33-4,45 (m, 2H), 4,72 (d, *J* = 12,0 Hz, 1 H), 4,96 (d, *J* = 12,0 Hz, 1 H), 4,99-5,08 (m, 2H), 5,27-5,37 (m, 1 H), 6,70 (ABc, *J* = 16,5 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 16,5 Hz, 1 H), 6,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,31 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 7,66 (dd, *J* = 8,6, 1,2 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,3Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H). CLEM (*m/z*) 728,3, 730,3 [M+H], Tr = 2,25 min.

Compuesto 107

25

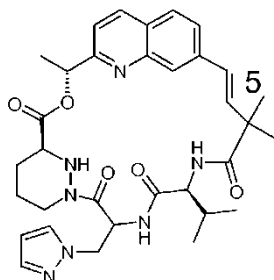


A una solución agitada de 2,2,2-tricloroetil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-(R)-4-[2-((R)-1-hidroxi-etil)-quinolin-7-il]-2-metoximetil-2-metil-but-3-enoilamino)-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidropiridazina-3-carboxílico (23 mg, 0,032 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (2 mg, 0,047 mmol) y agua (0,75 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió ácido clorhídrico (2 M, 0,032 ml) a la
30 mezcla se agitó durante 5 minutos después se evaporó y el tricloroetanol residual se destiló azeotrópicamente con tolueno. El resto se disolvió en *tert*-butanol y acetonitrilo y se evaporó (2 x), después se sometió a azeotropía con acetonitrilo/tolueno (2 x). El resto se disolvió en tetrahidrofurano (10,5 ml) y se enfrió a 0 °C con agitación. Se añadieron hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridiniom 3-oxid (14 mg, 0,038 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,4mg, 0,003 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (10 ml, 0,063 mmol) y la reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió *N,N*-dimetilformamida (1 ml) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se evaporó y después se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando un
35 gradiente de acetonitrilo/agua 4:1 a 1:4 para proporcionar el compuesto del título (6,3 mg, 35 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,97 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,98 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,66 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,67-1,72 (m, 2H), 1,73 (d, *J* = 6,7 H, 3H), 1,87-2,04 (m, 3H), 2,69-2,80 (m, 1 H), 3,39 (s, 3H), 3,46 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 3,75 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 3,78-3,86 (m, 1 H), 4,27 (d, *J* = 10,5 Hz, 1 H), 4,36-4,47 (m, 1 H), 5,74 (c, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 5,92 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 6,37, 6,40 (ABc, *J*_{AB} = 16,6 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 8,22 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H). CLEM (*m/z*) 580,3

40

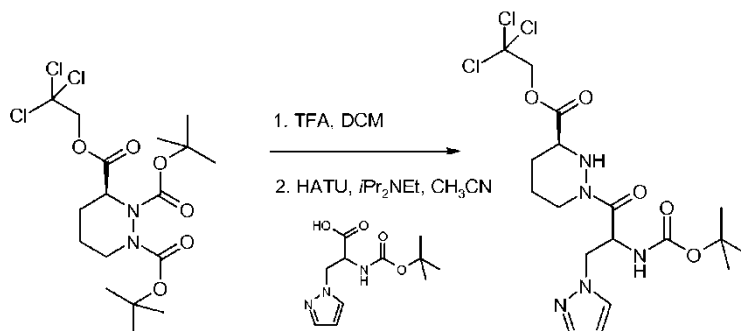
[M+H], Tr = 2,22 min.

Ejemplos 108 y 109: Compuestos 108 y 109



5

Compuesto 108a: 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-pirazol-1-il-propionil)-hexahidro-piridazina-3-carboxílico

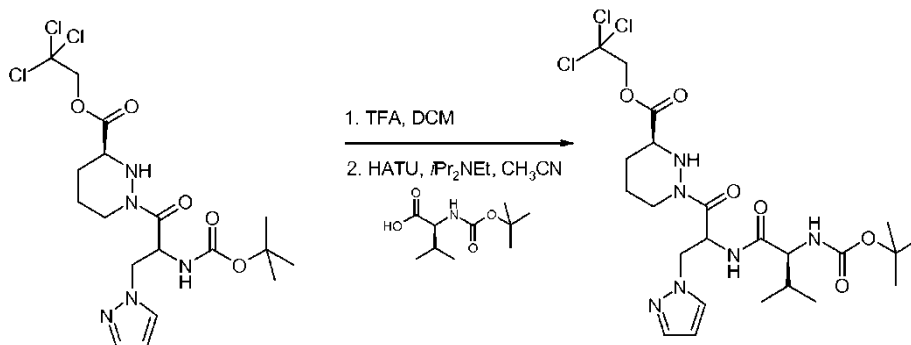


10

A 3-(2,2,2-tricloro-etil) éster del 1,2-di-*tert*-butil éster del ácido (S)-tetrahydro-piridazina-1,2,3-tricarboxílico (909 mg, 1,97 mmol) en diclorometano anhidro (6 ml) a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno se añadió ácido trifluoroacético (6 ml, 173 mmol). La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La reacción se concentró al vacío y el resto se evaporó a partir de tolueno (3 x). El aceite viscoso de color pardo resultante se disolvió en acetonitrilo anhidro (2 ml) y se añadió a una solución de L-*N*-Boc-3-pirazol-1-il-alanina (500 mg, 1,97 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (1,4 ml, 7,87 mmol) y hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (747 mg, 1,97 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 ml) que se había agitado previamente a 0 °C durante 20 minutos. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La reacción se enfrió a 0 °C, se diluyó con acetato de etilo y se interrumpió con ácido clorhídrico 1 M. La capa orgánica se separó y se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (2 x) y salmuera (1 x). Después, la capa orgánica se secó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:1 después 2:1 para dar el compuesto del título (999 mg, 95 %) en forma de una espuma de color blanco, como una mezcla 2:1 de diaestereoisómeros. CLEM (m/z) 500,1 [M+H], Tr = 2,71 min.

25

Compuesto 108b: 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-pirazol-1-il-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico

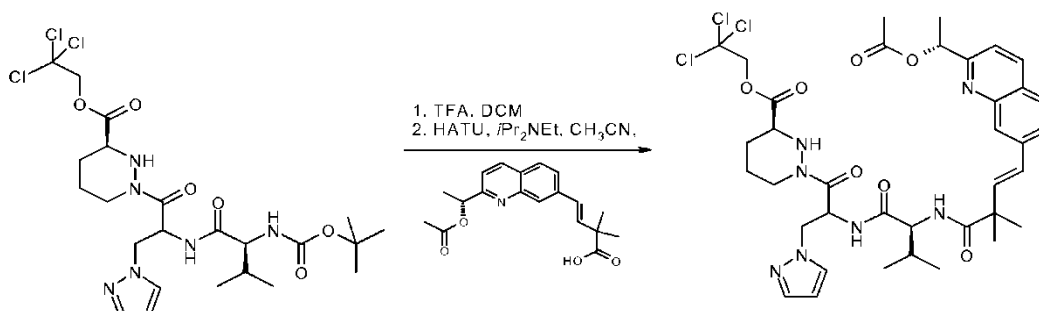


30

A 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-pirazol-1-il-propionil)-hexahidropiridazina-3-carboxílico (730 mg, 1,47 mmol) en diclorometano anhidro (3 ml) a 0 °C y en una atmósfera de nitrógeno se le añadió ácido trifluoroacético (1,1 ml, 14,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se

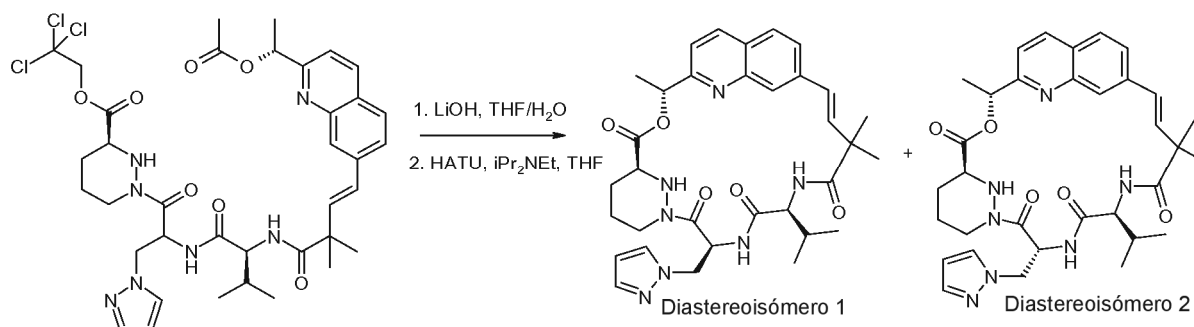
agitó durante 3 h antes de concentrarse al vacío. El resto se disolvió en acetonitrilo anhidro (7 ml) a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,3 ml, 7,3 mmol), *N*-(terc-Butoxicarbonil)-*L*-valina (319 mg, 1,5 mmol) y hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (782 mg, 2,1 mmol). Después de 16 h a temperatura ambiente la reacción se enfrió a 0 °C, se diluyó con acetato de etilo y se interrumpió con ácido clorhídrico 1 M. La capa orgánica se separó y se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (2 x) y salmuera (1 x). Después, la capa orgánica se secó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:2 después 1:3 para dar el compuesto del título (460 mg, 52 %) en forma de un aceite viscoso transparente, como una mezcla 2:1 de diaestereoisómeros. CLEM (*m/z*) 599,1 [M+H], Tr = 2,83 min.

Compuesto 108c: 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoilamino)-3-metil-butirilamino)-3-pirazol-1-il-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico



A 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino)-3-metil-butirilamino)-3-pirazol-1-il-propionil]-hexahidropiridazina-3-carboxílico (450 mg, 0,75 mmol) en diclorometano anhidro (1 ml) a 0 °C y en una atmósfera de nitrógeno se le añadió ácido trifluoroacético (0,58 ml, 7,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h antes de concentrarse al vacío y la co-evaporación a partir de tolueno. Este resto se disolvió en acetonitrilo anhidro (7,5 ml) y a 0 °C y en una atmósfera de nitrógeno se añadió ácido (E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoico (246 mg, 0,75 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,66 ml, 3,76 mmol) y hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1 H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (401 mg, 1,05 mmol). La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se enfrió a 0 °C, se diluyó con acetato de etilo y se interrumpió con ácido clorhídrico 1 M. La capa orgánica se separó y se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (2 x) y salmuera (1 x). Después, la capa orgánica se secó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:1 después 0:1 para dar el compuesto del título (433 mg, 72 %) en forma de un aceite viscoso transparente, como una mezcla 2:1 de diaestereoisómeros. CLEM (*m/z*) = 806,3 [M+H], Tr = 2,91 min.

Compuesto 108 y 109



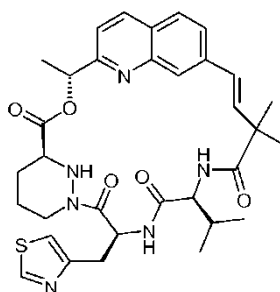
Al 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoilamino)-3-metil-butirilamino)-3-pirazol-1-il-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (200 mg, 0,25 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y agua (2 ml) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (52 mg, 1,24 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h, antes de acidificarse a pH 2 con ácido clorhídrico 2 M. La reacción se concentró al vacío, seguido de la co-evaporación a partir de tolueno (3 x) y después acetonitrilo (3 x). El resto resultante se trituró con éter dietílico para producir un polvo de color blanquecino. Este polvo se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (200 ml) y se enfrió a 0 °C, en una atmósfera de nitrógeno. Después, se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (216 µl, 1,24 mmol), hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (132 mg, 0,35 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (3 mg, 0,03 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La

reacción se concentró al vacío. El resto resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 1 M (1 x), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x) y salmuera (1 x). La capa orgánica después se secó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío para producir un aceite viscoso de color amarillo (189 mg). El resto se purificó por HPLC preparativa usando y Agilent Eclipse XDB/C18 7 micrómetros, columna de 250x 21,2 mm

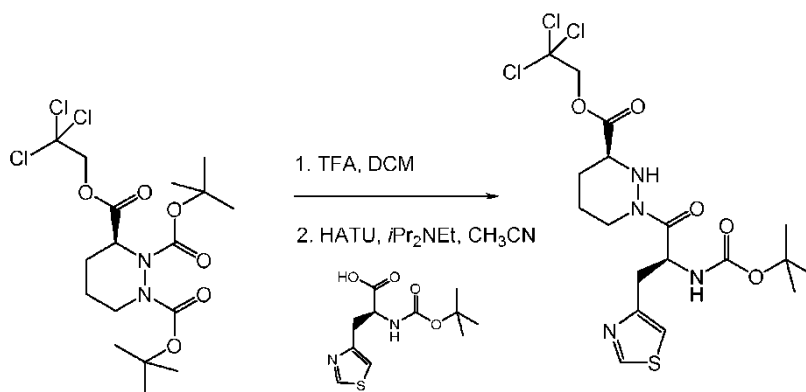
5 para proporcionar dos diaestereoisómeros en forma de un sólido de color blanco.
Ejemplo 108, Compuesto 108. Diastereoisómero 1 que eluyó en primer lugar: (20,0 mg, 13 %): RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,92 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,59-1,73 (m, 3H), 1,75 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,81-1,94 (m, 3H), 2,63-2,77 (m, 1 H), 3,55-3,62 (m, 1 H), 4,28 (t, J = 9,4 Hz, 1 H), 4,32-4,41 (m, 1 H), 4,59-4,78 (m, 2H), 5,93 (c, J = 6,7 Hz, 1 H), 6,27-6,37 (m, 4H), 7,10 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,65 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 8,40 (d, J = 2,2 Hz, 1 H). CLEM (m/z) 616,3 [M+H], Tr = 2,17 min.

10 Ejemplo 109, Compuesto 109. Diastereoisómero 2 que eluyó en segundo lugar: (4,0 mg, 3 %): RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,75 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,43-1,51 (m, 1 H), 1,53 (s, 3H), 1,69 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,74-2,13 (m, 5H), 2,37-2,50 (m, 1 H), 2,65-2,86 (m, 1H), 3,97-4,14 (m, 1H), 4,26-4,53 (m, 4H), 5,81-5,91 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 6,07-6,21 (m, 1 H), 6,58, 6,71 (ABc, J = 16,1 Hz, 2H), 7,06-7,20 (m, 1 H), 7,27-7,50 (m, 3H), 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,28 (d, J = 8,9 Hz, 1 H). CLEM (m/z) 616,3 [M+H], Tr = 2,54 min.

20 Ejemplo 110: Compuesto 110



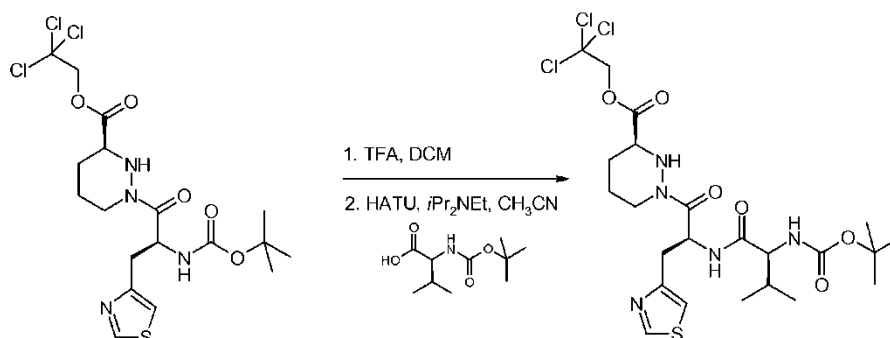
25 Compuesto 110a: 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-tiazol-4-il-propionil)-hexahidro-piridazina-3-carboxílico



30 Se preparó el Compuesto 110a se preparó de manera similar al Compuesto 106d, reemplazando ácido L-N-(S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-difluorometoxi-propiónico con ácido (S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-tiazol-4-il-propiónico (500 mg, 1,84 mmol) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (750 mg, 79 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,43 (s, 9H), 1,61-1,79 (m, 3H), 1,85-1,97 (m, 1 H), 2,01-2,20 (m, 1 H), 2,84-2,97 (m, 1 H), 3,21-3,28 (m, 2H), 3,56-3,68 (m, 1 H), 3,88 (d, J = 10,9 Hz, 1 H), 4,32 (d, J = 12,9 Hz, 1 H), 4,76, 4,93 (ABc, J = 12,1 Hz, 2H), 5,38-5,60 (m, 1 H), 7,12 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 1,8 Hz, 1 H). CLEM (m/z) 516,9 [M+H], Tr = 2,68 min.

35

Compuesto 110b: 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-tiazol-4-il-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico

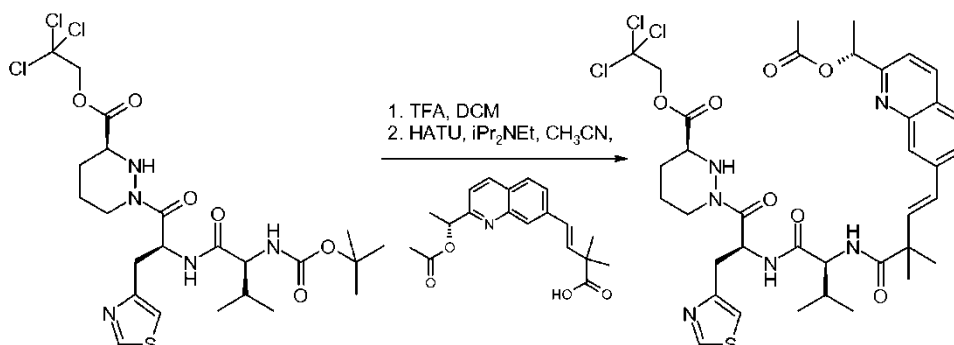


5

Se preparó el Compuesto 110b de la misma manera que el Compuesto 106e, reemplazando 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-difluorometoxi-propionil)-hexahidro-piridazina-3-carboxílico con 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-tiazol-4-il-propionil)-hexahidro-piridazina-3-carboxílico para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color pardo claro (730 mg, 81 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,91 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,95 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,66-1,96 (m, 4H), 2,09-2,28 (m, 2H), 2,84-3,00 (m, 1 H), 3,22-3,42 (m, 2H), 3,80-4,00 (m, 2H), 4,21-4,33 (m, 1 H), 4,72, 4,97 (ABc, *J* = 11,9 Hz, 2H), 5,06-5,15 (m, 1H), 5,57-5,65 (m, 1H), 6,87 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H). CLEM (m/z) 616,2 [M+H], Tr = 2,78 min.

10

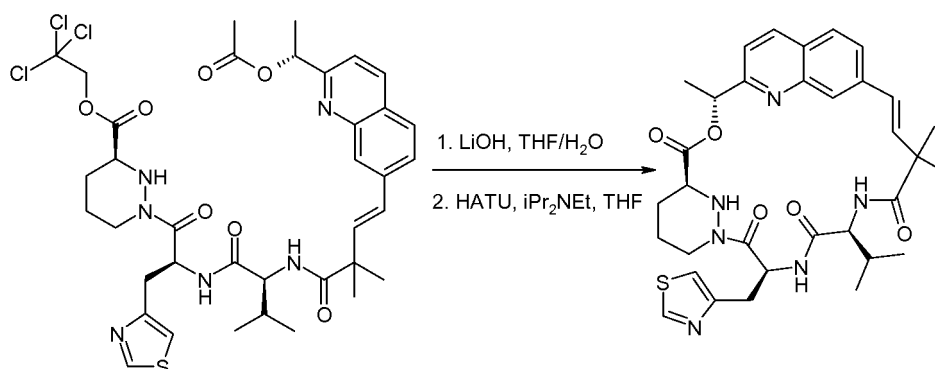
15 Compuesto 110c: 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoilamino)-3-metil-butirilamino)-3-tiazol-4-il-propionil]-hexahidropiridazina-3-carboxílico



20 Se preparó el Compuesto 110c de la misma manera que el Compuesto 82c, reemplazando 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-(*terc*-butil-difenil-silaniloxi)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico con 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-tiazol-4-il-propionil]-hexahidropiridazina-3-carboxílico (730 mg, 1,19 mmol), para proporcionar el compuesto del título como un aceite viscoso transparente (500 mg, 51 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,88 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,69 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,71-1,97 (m, 5H), 2,06 (s, 3H), 2,07-2,15 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,86-3,00 (m, 1H), 3,18-3,37 (m, 2H), 3,75-3,89 (m, 1H), 3,93 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 4,27 (dd, *J* = 6,3, 2,2 Hz, 1 H), 4,70, 4,95 (ABc, *J* = 11,9 Hz, 2H), 5,59 (c, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 6,06 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 6,35 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 6,63, 6,77 (ABc, *J* = 16,2 Hz, 2H), 6,89 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1 H), 7,76 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,13 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 8,69 (s, 1 H). CLEM (m/z) 825,3 [M+H], Tr = 2,97 min.

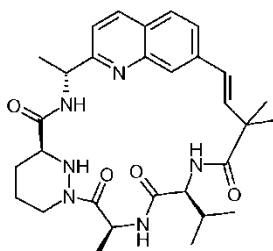
25

30

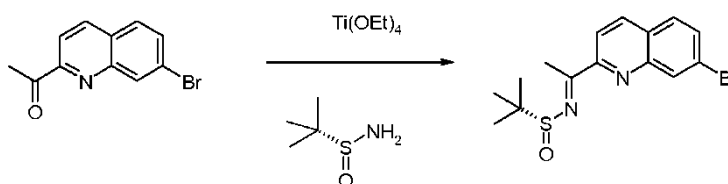


Se preparó el Compuesto 110 de la misma manera que el Compuesto 82d, reemplazando 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoilamino)-3-metil-butirilamino)-3-(*tert*-butil-difenil-silanilo)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico con 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoilamino)-3-metil-butirilamino)-3-tiazol-4-il-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (500 mg, 0,61 mmol), para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (35 mg, 9 %). RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,94 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,97 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,55-1,73 (m, 3H), 1,75 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,81-2,03 (m, 3H), 2,66-2,80 (m, 1 H), 3,36-3,61 (m, 3H), 4,31 (t, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 4,40 (d, *J* = 13,4 Hz, 1 H), 4,53 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 5,91 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 6,18 (dd, *J* = 8,3, 6,0 Hz, 1 H), 6,23, 6,33 (ABC, *J* = 16,4 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 7,39 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,66 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1 H), 7,79 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 8,03 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 8,19 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 8,90 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H). CLEM (m/z) 633,2 [M+H], Tr = 2,23 min.

15 Ejemplo 111: Compuesto 111

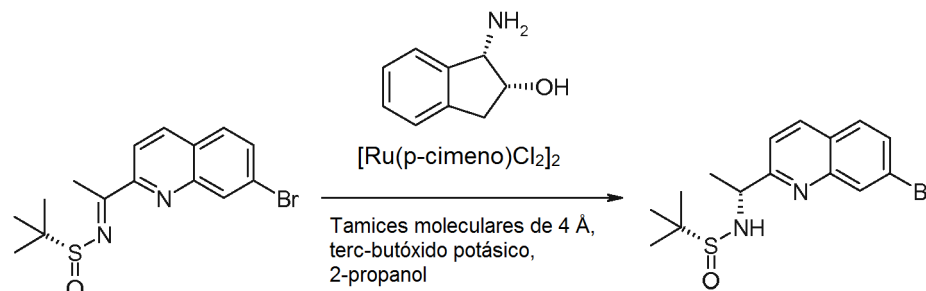


20 Compuesto 111 a [1-(7-bromo-quinolin-2-il)-et-(E)-ilideno]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico



A una solución de 1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etanaona (1,42 g, 5,68 mmol) en THF (28 ml) se le añadió etóxido de titanio (IV) (2,6 g, 2,35 ml, 11,4 mmol, grado tec.) seguido de (R)-(+)-2-metil-propanosulfonimida (825 mg, 6,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C en nitrógeno durante 6 horas y se dejó enfriar. Se añadió salmuera seguido de acetato de etilo y la suspensión se filtró a través de celite y el lecho de filtro se lavó con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporaron. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de iso-hexano /acetato de etilo 9:1 a 3:1 para dar el compuesto del título (448 mg, 22 %) en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,38 (s, 9H), 2,99 (s, 3H), 7,71 (m, 2H), 8,16 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 8,24 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,37 (s, 1 H). CLEM (m/z) 352,9/354,9 [M+H], Tr 3,14 minutos.

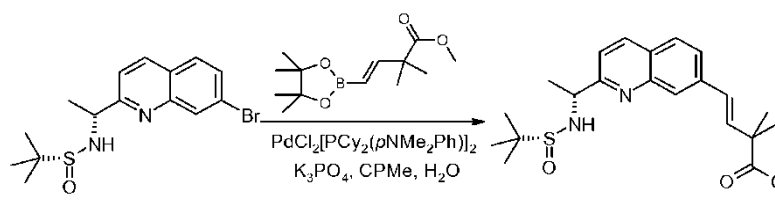
Compuesto 111 b [(R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico.



- 5 Una mezcla de (1S, 2R)-(-)-*cis*-1-amino-2-indanol (19 mg, 0,13 mmol), [Ru (*p*-cimen) Cl₂]₂ (39 mg, 0,064 mmol) y tamices moleculares de 4 Å en polvo (0,7 g) se suspendieron en 2-propanol anhidro (3 ml) y se agitaron en atmósfera de nitrógeno. La suspensión se calentó a 90 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 40 °C y se añadió una solución de [1-(7-bromo-quinolin-2-il)-et-(E)-ilideno]-amida del ácido (R)-2- metil-propano-2-sulfínico (448 mg, 1,27 mmol) en 2-propanol (9 ml) seguido de una solución de *tert*-butóxido potásico (36 mg, 0,32 mmol) en 2-propanol (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 40 °C y después se dejó enfriar. La mezcla se vertió directamente en un cartucho sobre gel de sílice y eluyó con acetato de etilo. Después de la concentración el resto se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de iso-hexano /acetato de etilo 1:1 a 0:1 para dar el compuesto del título (287 mg, 64 %) en forma de una goma de color pardo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,33 (s, 9H), 1,60 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 4,80 (m, 1 H), 5,42 (a d, *J* = 4,2 Hz, 1 H), 7,42 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,62 (dd, *J* = 8,5, 1,2 Hz, 1 H), 7,68 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 8,12 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H). CLEM (m/z) 354,9/356,8 [M+H], Tr 2,49 min

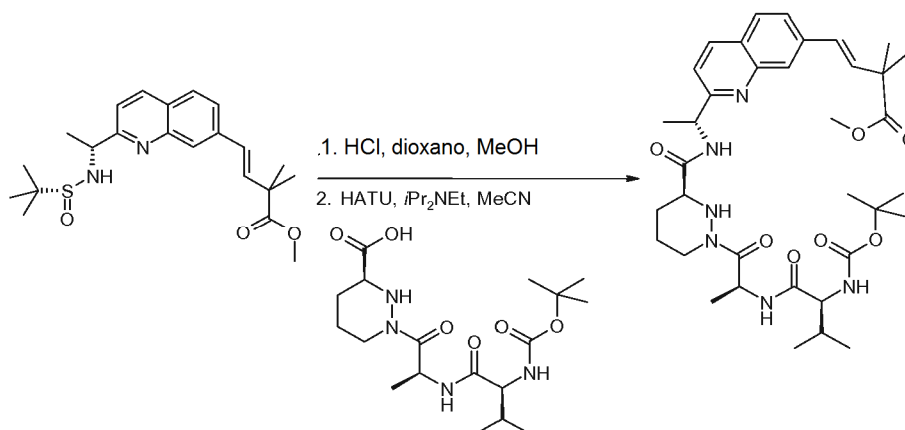
Compuesto 111c. Éster metílico del ácido (E)-2,2-dimetil-4-{2-[(R)-1-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-etil]-quinolin-7-il}-but-3-enoico

20



- 25 Se preparó el Compuesto 111 c de la misma manera que el Compuesto 49b usando [(R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil]-amida del ácido 2-metilpropano-2-sulfínico 111 b en lugar de (R)-1-(3-cloro-isoquinolin-6-il)-etanol con un rendimiento del 93 %. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,33 (s, 9H), 1,48 (s, 6H), 1,59 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,74-4,85 (m, 1 H), 5,48 (d, *J* = 4,0 Hz, 1 H), 6,63 (s, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,62 (dd, *J* = 8,5, 1,8 Hz, 1 H), 7,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 8,08 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H). CLEM (m/z) 403,2 [M+H], Tr = 2,56 min.

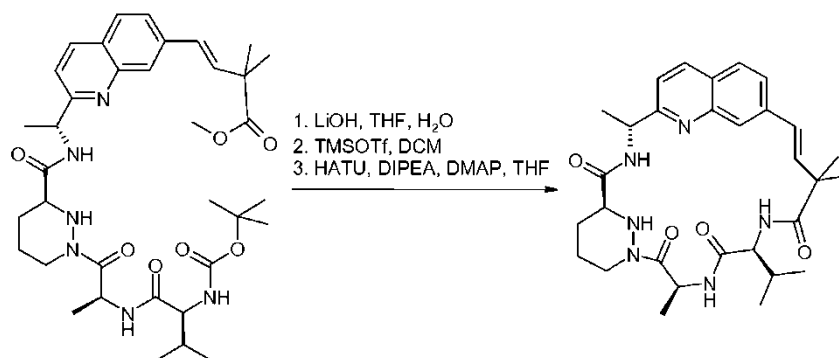
30 Compuesto 111 d. Éster metílico del ácido (E)-4-{2-[(R)-1-((S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino)-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carbonil]-amino)-etil]-quinolin-7-il}-2,2-dimetil-but-3-enoico



Una solución de éster metílico del ácido (E)-2,2-dimetil-4-{2-[(R)-1-((R)-2-metil-propano-2-sulfinilamino)-etil]-quinolin-7-il}-but-3-enoico (700 mg, 1,74 mmol) en metanol (20 ml) se trató con ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (4 M, 10 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, los volátiles se retiraron al vacío. El disolvente residual se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 x 15 ml) para dar clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-4-[2-((R)-1-amino-etil]-quinolin-7-il)-2,2-dimetil-but-3-enoico.

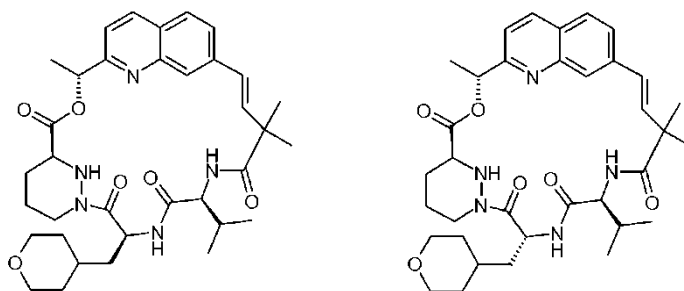
Una solución enfriada (0 °C) de ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (696 mg, 1,74 mmol) y clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-4-[2-((R)-1-amino-etil]-quinolin-7-il)-2,2-dimetil-but-3-enoico en acetonitrilo (20 ml) se trató posteriormente con *N,N*-diisopropil-etilamina (1,52 ml, 8,71 mmol) y hexafluorofosfato metanamínio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (861 mg, 2,26 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, los volátiles se retiraron al vacío. El resto se disolvió en acetato de etilo, y posteriormente se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio y una solución de hidrogenocarbonato sódico. Los extractos orgánicos se combinaron y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Biotage de 100 g eluido con un gradiente continuo de *isohexanos*/acetona 1:0 a 1:1 para proporcionar el compuesto del título (868 mg, 73 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,82-0,97 (m, 6H), 1,36 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,48 (s, 6H), 1,61 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,66-1,76 (m, 2H), 1,83-2,12 (m, 3H), 2,78-2,92 (m, 1 H), 3,52-3,61 (m, 1 H), 3,74 (s, 3H), 3,82-3,95 (m, 1 H), 4,25-4,35 (m, 1 H), 5,23 (c, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 5,36 (c, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 6,36-6,51 (m, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,25 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H). CLEM (m/z) 681,4 [M+H], Tr = 2,62 min.

Compuesto 111

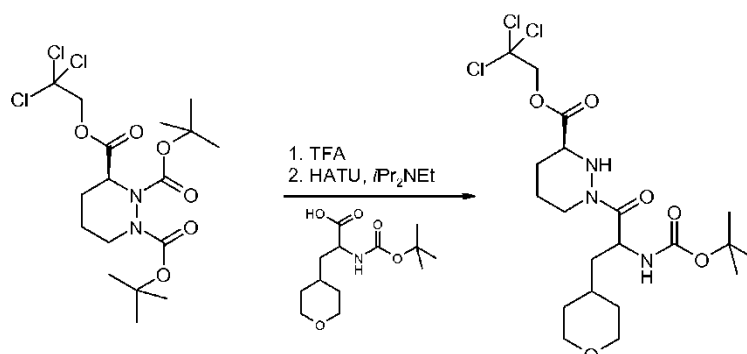


Una solución de éster metílico del ácido (E)-4-[2-[(R)-1-((S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carbonil)-amino)-etil]-quinolin-7-il)-2,2-dimetil-but-3-enoico (868 mg, 1,28 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se trató con una solución de monohidrato de hidróxido de litio (306 mg, 12,8 mmol) en agua (20 ml). Después de agitar a 65 °C durante 1 h, los volátiles se retiraron al vacío. El resto se repartió entre agua y éter dietílico. La capa acuosa se acidificó a pH 2 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado, después se extrajo con acetato de etilo (3 x). Los extractos orgánicos se combinaron y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se disolvió en diclorometano (20 ml) y se trató con trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (503 mg, 2,26 mmol) a 0 °C durante 1 h. Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,5 ml) y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se disolvió en tetrahidrofurano (850 ml), se trató con 4-dimetilaminopiridina catalítica (30 mg) y hexafluorofosfato metanamínio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (515 mg, 1,36 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, los volátiles se retiraron al vacío. El resto se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico saturado, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Biotage de 100 g eluido con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/acetona 1:0 a 1:3 para proporcionar el compuesto del título (420 mg, 60 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,96 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,05 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,59 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,64 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,85-2,00 (m, 2H), 2,20-2,35 (m, 1 H), 2,60-2,75 (m, 1H), 3,55-3,65 (m, 1H), 4,35-4,48 (m, 2H), 4,95-5,15 (m, 2H), 5,78 (c, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 6,25-6,60 (m, 2H), 7,12 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 7,44 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,67 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,85 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 8,25 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H). CLEM (m/z) 549,2 [M+H], Tr = 2,21 min.

Ejemplos 112 y 113: Compuestos 112 y 113

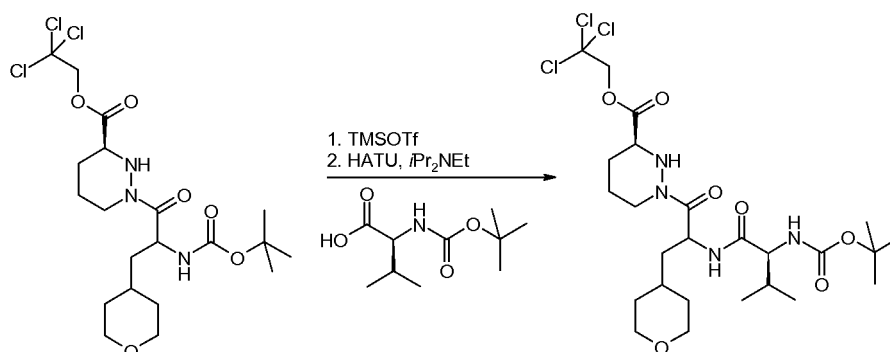


- 5 Compuesto 112a: 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico



- 10 Se preparó el Compuesto 112a de la misma manera que el Compuesto 106d, reemplazando ácido L-N-(S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-difluorometoxi-propiónico con 2-Boc-3-(tetrahidropiran-4-il)-DL-alanina (500 mg, 1,83 mmol) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite viscoso transparente (940 mg, 100 %) y como una 1:1 de diaestereoisómeros. CLEM (m/z) 516,3 [M+H], Tr = 2,75 min.

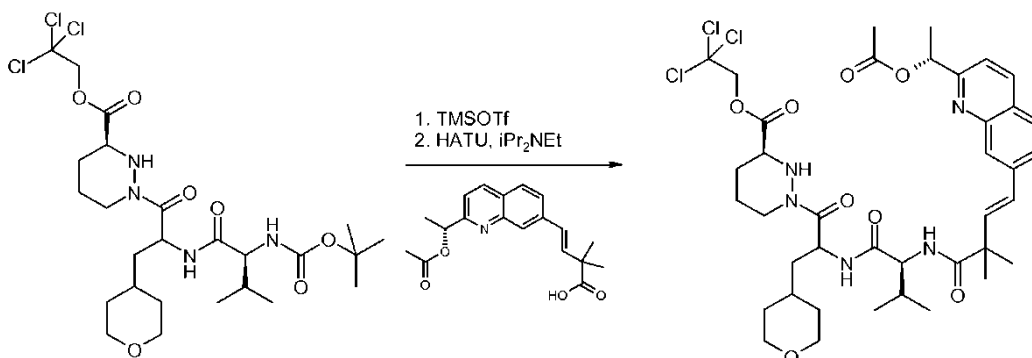
- 15 Compuesto 112b: 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[2-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico



- 20 Se preparó el Compuesto 112b de la misma manera que el Compuesto 106e, reemplazando 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-difluorometoxi-propionil)-hexahidro-piridazina-3-carboxílico con 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(tetrahidropiran-4-il)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (940 mg, 1,83 mmol) para proporcionar el compuesto del título como un aceite viscoso transparente (1,0 g, 90 %) y como una mezcla 1:1 de diaestereoisómeros. CLEM (m/z) 615,7 [M+H], Tr = 2,78 min.

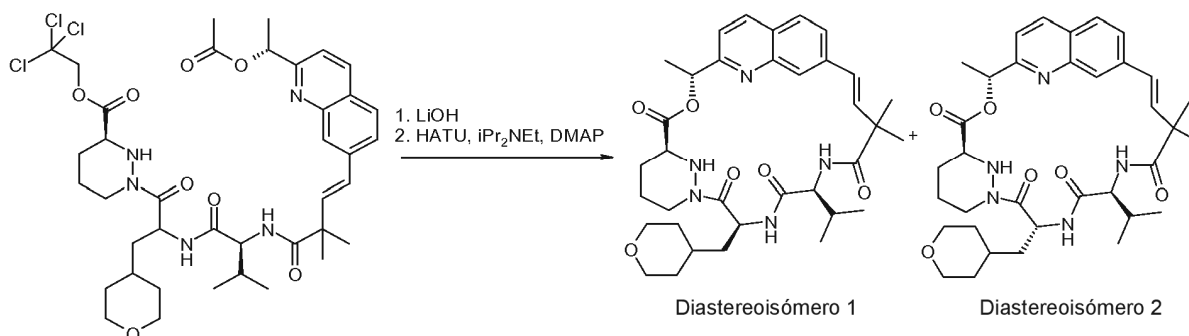
25

Compuesto 112c: 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[2-((S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-(terc-butil-difenil-silanilo)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico



5 Se preparó el Compuesto 112c de la misma manera que el Compuesto 82c, reemplazando 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-(terc-butil-difenil-silanilo)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico con 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[2-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-(tetrahidropiran-4-il)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (1,0 g, 1,63 mmol), para
10 proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color blanquecino (620 mg, 46 %) y como una mezcla 1:1 de diaestereoisómeros. CLEM (m/z) 824,3 [M+H], Tr = 3,04 min.

Compuestos 112 y 113

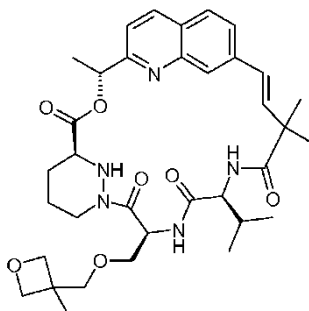
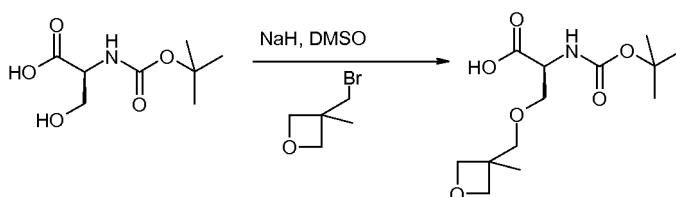


15 Los Compuestos 112 y 113 se preparó de la misma manera que el Compuesto 108 y el 109, reemplazando 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoilamino)-3-metil-butirilamino)-3-pirazol-1-il-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico con 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido
20 (S)-1-[2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoilamino)-3-metil-butirilamino)-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (600 mg, 0,73 mmol), para proporcionar dos diaestereoisómeros en forma de un sólido de color blanco, después del aislamiento por HPLC de fase inversa usando un Agilent Eclipse XDB/C18 7 micrómetros, columna 250x 21,2 mm y eluyendo con acetonitrilo/agua.

25 Ejemplo 112, Compuesto 112 Diastereoisómero1 que eluyó en primer lugar (20,0 mg, 4 %); RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,96 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,98 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,25-1,49 (m, 4H), 1,52 (s, 3H), 1,71 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,73-2,10 (m, 9H), 2,19-2,31 (m, 1 H), 2,68-2,82 (m, 1 H), 3,14-3,44 (m, 2H), 3,62-3,71 (m, 1 H), 3,74-3,90 (m, 2H), 4,31 (t, J = 9,6 Hz, 1 H), 4,43 (d, J = 13,2, 1 H), 5,92 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 6,01-6,16 (m, 1H), 6,40, 6,46 (ABc, J = 16,4 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,75-7,84 (m, 2H), 8,19 (d, J = 8,5 Hz, 1 H). CLEM (m/z) 634,3 [M+H], Tr = 2,50 min.

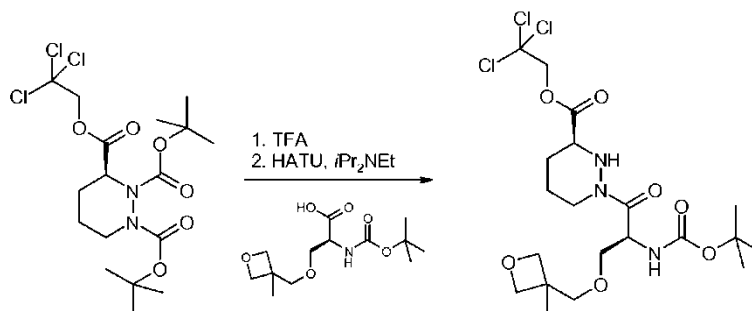
30 Ejemplo 113, Compuesto 113 Diastereoisómero 2 que eluyó en segundo lugar (20,0 mg, 4 %); RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,82 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,05-1,25 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,44-1,61 (m, 5H), 1,70 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,74-2,19 (m, 6H), 2,41-2,54 (m, 1H), 2,71-2,84 (m, 1H), 2,92-3,06 (m, 1H), 3,13-3,25 (m, 2H), 3,47-3,58 (m, 1H), 3,69-3,84 (m, 1H), 3,99-4,14 (m, 1H), 4,34-4,42 (m, 1H), 4,42-4,53 (m, 1H), 5,72-5,81 (m, 1H), 6,07-6,19 (m, 1H), 6,65, 6,83 (ABc, J = 15,9 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1 H),
35 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,26 (d, J = 8,5 Hz, 1 H). CLEM (m/z) 634,3 [M+H], Tr = 2,55 min.

Ejemplo 114: Compuesto 114

5 Compuesto 114a: Ácido (S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-propiónico

10 A N-(*tert*-butoxicarbonil)-L-serina (1,2 g, 6,06 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (20 ml) a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno se añadió hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 363 mg, 9,1 mmol) en tres porciones. La reacción se agitó durante 1 h después de que se añadiera oxetano de 3-bromometil-3-metil (obtenido de Fluorochem Ltd., UK), 1 g, 6,06 mmol) y una cantidad adicional de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 363 mg, 9,1 mmol). La reacción se agitó durante 16 h y se interrumpió mediante la adición cuidadosa de agua. La solución se lavó con éter dietílico (1 x) y se acidificó a pH 2 con ácido clorhídrico 2 M. La solución se extrajo con acetato de etilo (2 x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera. La capa orgánica se secó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío para producir el compuesto del título (1,1 g, 63 %) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,30 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 3,50, 3,53 (ABc, J = 9,4 Hz, 2H), 3,77 (dd, J = 9,4, 3,8 Hz, 1 H), 3,98 (dd, J = 9,4, 2,9 Hz, 1 H), 4,37 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,47-4,55 (m, 1 H), 4,57 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 5,47 (d, J = 8,3 Hz, 1 H). CLEM (m/z) 289,3 [M+H], Tr = 1,67 min.

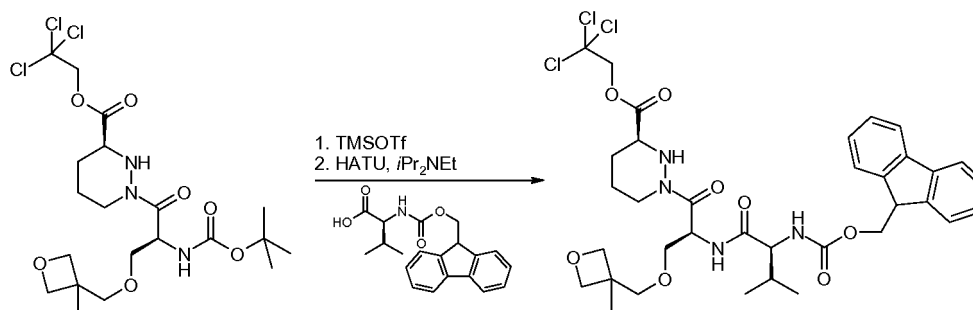
20 Compuesto 114b: 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico



25 A 3-(2,2,2-tricloro-etil) éster del 1,2-di-*tert*-butil éster del ácido (S)-tetrahydro-piridazina-1,2,3-tricarboxílico (1,76 g, 3,81 mmol) en diclorometano anhidro (12 ml) a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno se añadió ácido trifluoroacético (12 ml, 152 mmol). La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La reacción se concentró al vacío y el resto se evaporó a partir de tolueno (3 x). El resto resultante se disolvió en acetonitrilo anhidro (5 ml) y se añadió a una solución de ácido (S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-propiónico (1,1 mg, 3,81 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (2,7 ml, 15,2 mmol) y hexafluorofosfato metanamino de 2-(1 H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (1,40 g, 3,81 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 ml) que se había agitado previamente a 0 °C durante 20 minutos. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La reacción se enfrió a 0 °C, se diluyó con acetato de etilo y se interrumpió con ácido clorhídrico 1 M. La capa orgánica se separó y se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (2 x) y salmuera (1 x). Después, la capa orgánica se secó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:1 para dar el compuesto del título (1,2 g, 59 %) en forma de un aceite viscoso transparente. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,27 (s, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,63-2,18 (m, 5H), 3,13-3,27 (m, 1H), 3,45-3,60 (m, 3H), 3,73-3,87 (m, 2H), 4,05-4,17 (m, 1 H), 4,38 (d, J = 5,6

H_z, 2H), 4,57 (dd, *J* = 7,8, 5,6 Hz, 2H), 4,79 (d, *J* = 11,8 Hz, 1 H), 4,91 (d, *J* = 11,8 Hz, 1 H), 5,33-5,60 (m, 2H). CLEM (*m/z*) 532,3 [M+H], Tr = 2,75 min.

5 Compuesto 114c: 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-(9H-fluoren-9-ilmtoxycarbonilamino)-3-metil-butirilamino]-3-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico



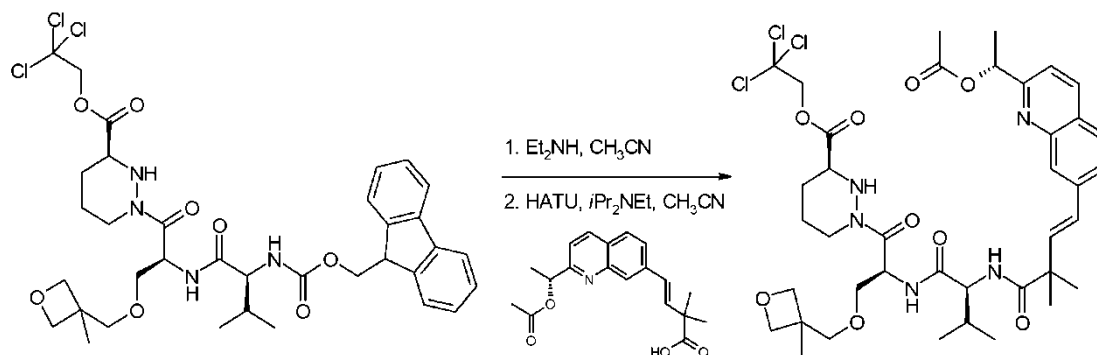
10 A 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (1,2 g, 2,26 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml) a 0 °C y en una atmósfera de nitrógeno se le añadió ácido trifluoroacético (1,7 ml, 22,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h antes de concentrarse al vacío y la co-evaporación a partir del tolueno (1 x). El resto se disolvió en acetonitrilo anhidro (24 ml) a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (2,0 ml, 11,3 mmol), *N*-(9-fluorenilmetoxycarbonil)-*L*-valina (767 mg, 2,26 mmol) y hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (1,2 g, 3,2 mmol). Después de 2 h a temperatura ambiente la reacción se enfrió a 0 °C, se diluyó con acetato de etilo y se interrumpió con ácido clorhídrico 1 M. La capa orgánica se separó y se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (2 x) y salmuera (1 x). Después, la capa orgánica se secó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:1 después 1:2 para dar el compuesto del título (1,4 g, 82 %)

15 en forma de un aceite viscoso y transparente. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,89-1,07 (m, 6H), 1,23 (s, 3H), 1,54-1,95 (m, 5H), 2,10-2,23 (m, 1 H), 3,29-3,48 (m, 3H), 3,52-3,62 (m, 1 H), 3,72-4,00 (m, 3H), 4,20-4,30 (m, 2H), 4,31-4,44 (m, 4H), 4,48 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 4,54 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 4,69 (d, *J* = 12,3 Hz, 1 H), 4,94 (d, *J* = 12,3 Hz, 1 H), 5,44-5,54 (m, 1 H), 5,71-5,82 (m, 1 H), 6,76 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,30-7,37 (m, 2H), 7,38-7,46 (m, 2H), 7,57-7,67 (m, 2H), 7,75-7,82 (m, 2H). CLEM (*m/z*) 753,2 [M+H], Tr = 3,34 min.

20

25

Compuesto 114d: 2,2,2-Tricloroetil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-[(E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoilamino]-3-metil-butirilamino)-3-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico

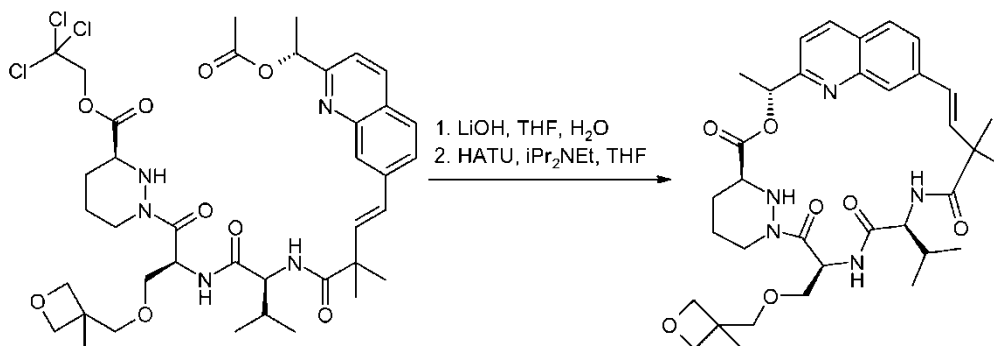


30 A 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-[(S)-2-(9H-fluoren-9-ilmtoxycarbonilamino)-3-metil-butirilamino]-3-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (1,1 g, 1,46 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 ml) a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno se le añadió dietilamina (3,0 ml, 29,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h antes de concentrarse al vacío y la co-evaporación a partir del diclorometano. Este resto se disolvió en acetonitrilo anhidro (10 ml) y a 0 °C y en una atmósfera de nitrógeno se añadieron ácido (E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoico (478 mg, 1,46 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (1,3 ml, 7,30 mmol) y hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (778 mg, 2,05 mmol). La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se interrumpió con ácido clorhídrico 1 M. La capa orgánica se separó y se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (2 x) y salmuera (1 x). Después, la capa orgánica se secó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:1 después 0:1 para dar el compuesto del título (650 mg, 53 %) en forma de un aceite viscoso y transparente. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,89 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,95 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,22 (s, 3H),

35

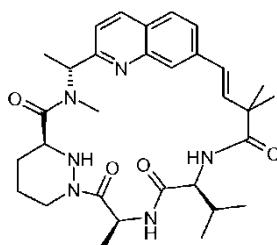
40

1,49 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,69 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,63-1,95 (m, 4H), 2,08-2,14 (m, 1 H), 2,18 (s, 3H), 3,26-3,45 (m, 3H), 3,48-3,60 (m, 1 H), 3,71-3,87 (m, 2H), 3,89-4,03 (m, 1 H), 4,23 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 4,27-4,41 (m, 3H), 4,47 (d, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 4,51 (d, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 4,67 (d, $J = 11,8$ Hz, 1 H), 4,92 (d, $J = 11,8$ Hz, 1 H), 5,69-5,80 (m, 1 H), 6,06 (c, $J = 6,5$ Hz, 1H), 6,39 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,67 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 6,64, 6,78 (ABc, $J = 16,3$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,63-7,71 (m, 1 H), 7,77 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,13 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H). CLEM (m/z) 842,4 [M+H], Tr = 3,02 min.

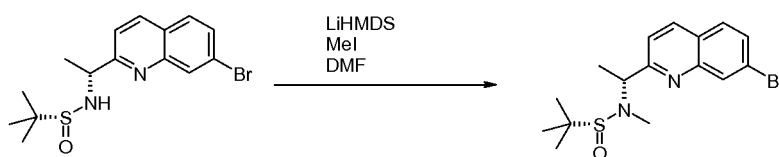


10 Al 2,2,2-tricloroetil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoilamino)-3-metil-butirilamino)-3-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (600 mg, 0,71 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) y agua (6 ml) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (150 mg, 3,56 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h, antes de neutralizarse a pH 7 con ácido clorhídrico 2 M. La reacción se concentró al vacío, seguido de la co-evaporación a partir de tolueno (3 x) y después acetonitrilo (3 x). El resto resultante se trituró con éter dietílico para producir un polvo de color blanquecino. Este polvo se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (238 ml) y se enfrió a 0 °C, en una atmósfera de nitrógeno. *N,N*-diisopropiletilamina (621 μ l, 3,56 mmol), hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (379 mg, 1,00 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (9 mg, 0,07 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. A la reacción se le añadió una cantidad adicional de hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (271 mg, 0,71 mmol) y la solución se calentó a 40 °C durante 5 h. La reacción se concentró al vacío y el resto resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 0,5 M frío (1 x), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x) y salmuera (1 x). Después, la capa orgánica se secó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El resto se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 6 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1 H (300 MHz, CD $_3$ OD) δ 0,91 -1,01 (m, 6H), 1,28 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,71 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,59-1,80 (m, 3H), 1,84-2,09 (m, 3H), 2,69-2,83 (m, 1 H), 3,68, 3,84 (ABc, $J = 9,1$ Hz, 2H), 3,88-3,98 (m, 2H), 4,04 (dd, $J = 9,6, 5,1$ Hz, 1 H), 4,15 (d, $J = 5,8$ Hz, 1 H), 4,23 (d, $J = 5,8$ Hz, 1 H), 4,30-4,38 (m, 1 H), 4,38-4,46 (m, 1 H), 4,52 (d, $J = 12,3$ Hz, 1 H), 4,58, 4,59 (ABc, $J = 3,9$ Hz, 2H), 5,91 (c, $J = 6,7$ Hz, 1 H), 6,12-6,20 (m, 1 H), 6,35, 6,47 (ABc, $J = 16,5$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 7,38 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,73 (dd, $J = 8,5, 1,0$ Hz, 1 H), 7,80 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 8,18 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H). CLEM (m/z) 650,3 [M+H], Tr = 2,46 min.

Ejemplo 115: Compuesto 115



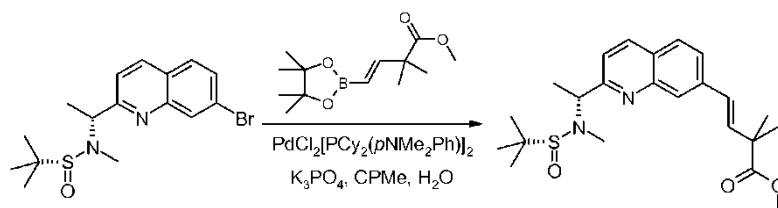
Compuesto 115a. (R)-[(R)-1-(7-Bromo-quinolin-2-il)-etil]-metil-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico



Una solución enfriada (-20 °C) de [(R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (100 mg, 0,28 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se trató con bis(trimetilsilil)amida de litio (0,28 ml, 0,28 mmol, 1 M en

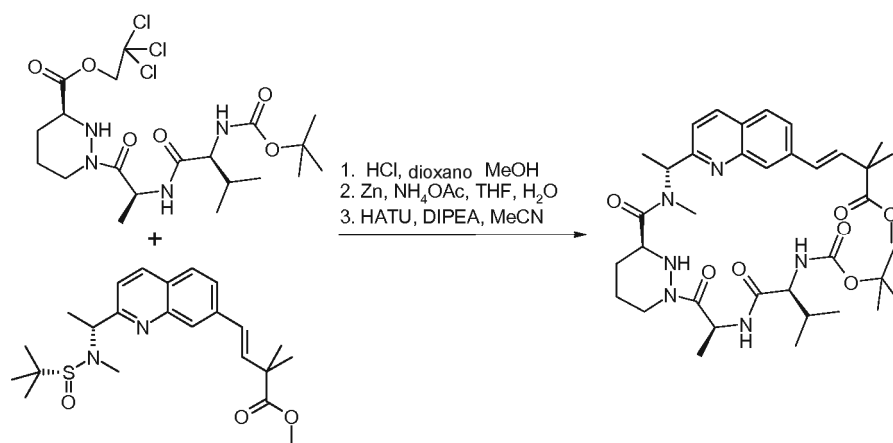
hexano). Después de agitar a esta temperatura durante 1 h, se añadió yodometano (0,035 ml, 0,56 mmol) y la temperatura se incrementó a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (10 ml). La mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Biotage de 10 g eluido con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 1:1 para proporcionar el compuesto del título (149 mg, 62 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,25 (s, 9H), 1,74 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 2,53 (s, 3H), 4,81 (c, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 7,55-7,70 (m, 3H), 8,11 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 8,27 (s, 1 H). CLEM (*m/z*) 369,0, 371,0 [M+H], Tr = 2,91 min.

- 10 Compuesto 115b. Éster metílico del ácido (E)-2,2-dimetil-4-(2-((R)-1-[metil-((R)-2-metil-propano-2-sulfinil)-amino]-etil)-quinolin-7-il)-but-3-enoico



- 15 Se preparó el Compuesto 115b de la misma manera que el Compuesto 49b usando (R)-[(R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil]-metil-amida del ácido 2-metilpropano-2-sulfinico lugar de (R)-1-(3-cloro-isoquinolin-6-il)-etanol con un rendimiento del 46 %. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,26 (s, 9H), 1,47 (s, 6H), 1,76 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,80 (c, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 6,63 (s, 2H), 7,52-7,65 (m, 2H), 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,01 (s, 1 H), 8,10 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H). CLEM (*m/z*) 417,1 [M+H], Tr = 2,70 min.

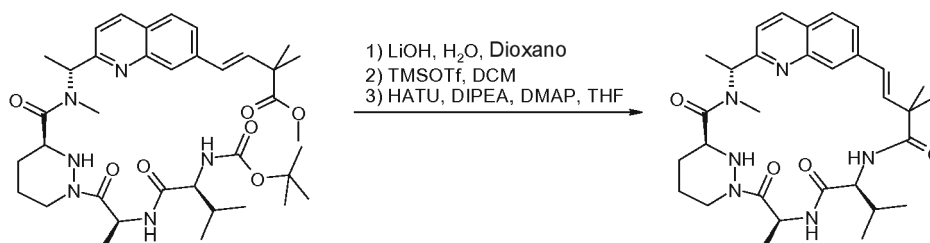
- 20 Compuesto 115c. Éster metílico del ácido (E)-4-[2-[(R)-1-((S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carbonil)-metil-amino)-etil]-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoico



- 25 Una solución de éster metílico del ácido (E)-2,2-dimetil-4-(2-((R)-1-[metil-((R)-2-metil-propano-2-sulfinil)-amino]-etil)-quinolin-7-il)-but-3-enoico (77 mg, 0,19 mmol) en metanol (10 ml) se trató con ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (4 M, 5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, los volátiles se retiraron al vacío. El disolvente residual se retiró azeotrópicamente con tolueno (3 x 10 ml) para dar clorhidrato del éster metílico del ácido (E)-2,2-dimetil-4-[2-((R)-1-metilamino-etil)-quinolin-7-il]-but-3-enoico en bruto.

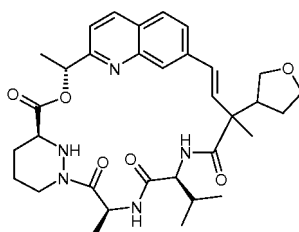
- 35 Se añadió polvo de cinc (273 mg, 4,18 mmol) a una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (98 mg, 0,19 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml). Esta suspensión se trató con una solución de acetato amónico (220 mg, 2,85 mmol) en agua (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, los restos de cinc se retiraron por filtración y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se repartió entre acetato de etilo y una solución saturada de hidrogenosulfato potásico y los volátiles se retiraron al vacío. El ácido acético residual se retiró azeotrópicamente con tolueno (3 x 10 ml) para dar ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico en bruto que se combinó con el éster metílico del ácido (E)-2,2-dimetil-4-[2-((R)-1-metilamino-etil)-quinolin-7-il]-but-3-enoico en bruto en acetonitrilo anhidro (10 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,165 ml, 0,95 mmol). Después, esta solución se trató con hexafluorofosfato metanamínico de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (94 mg, 0,25 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, los volátiles se retiraron al vacío. El resto se disolvió en acetato de etilo, y posteriormente se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio y una solución de bicarbonato sódico. Los extractos orgánicos se combinaron y los volátiles se

retiraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un cartucho Biotage de 10 g eluido con un gradiente continuo de *iso*-hexanos/acetona 1:0 a 1:1 para proporcionar el compuesto del título (90 mg, 68 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,82-1,00 (m, 6H), 1,28-1,40 (m, 3H), 1,50-1,55 (m, 15H), 1,69 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,73-2,12 (m, 5H), 2,76-2,92 (m, 5H), 3,74 (s, 3H), 3,84-4,00 (m, 1 H), 4,25-4,45 (m, 1 H), 5,22-5,40 (m, 1 H), 6,25 (c, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 6,57-6,74 (m, 2H), 7,35-7,48 (m, 1 H), 7,69-7,77 (m, 1 H), 7,80-7,88 (m, 1 H), 7,90-8,00 (m, 2H), 8,18-8,30 (m, 1 H). CLEM (m/z) 695,4 [M+H], Tr = 3,00 min.

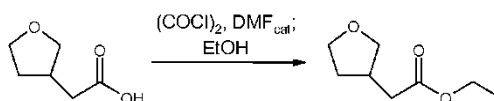


10 Una solución de éster metílico del ácido (E)-4-[2-[(R)-1-[(S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carbonil]-metil-amino)-etil]-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoico (90 mg, 0,13 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se trató con una solución de monohidrato de hidróxido de litio (31 mg, 1,30 mmol) en agua (5 ml). Después de agitar a 65 °C durante 1 h, los volátiles se retiraron al vacío. El resto se repartió entre agua y éter dietílico. La capa acuosa se acidificó a pH 2 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado, después se extrajo con acetato de etilo (3 x). Los extractos orgánicos se combinaron y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se disolvió en diclorometano (10 ml) y se trató con trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (58 mg, 0,26 mmol) a 0 °C durante 1 h. Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,079 ml, 0,45 mmol) y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se disolvió en tetrahidrofurano (150 ml), se trató con 4-dimetilaminopiridina catalítica (5 mg) y hexafluorofosfato metanamínio de 2-(1 H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (59 mg, 0,16 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, los volátiles se retiraron al vacío. El resto se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico saturado, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. El resto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (7 mg, 10 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,96 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,00 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,57 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,72 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,85-2,00 (m, 5H), 2,65-2,80 (m, 1 H), 3,37 (s, 3H), 4,10-4,25 (m, 1 H), 4,27-4,50 (m, 3H), 5,87 (c, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 6,30-6,48 (m, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,62-7,82 (m, 3H), 8,17 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H). CLEM (m/z) 563,3 [M+H], Tr = 2,25 min.

Ejemplo 116: Compuesto 116

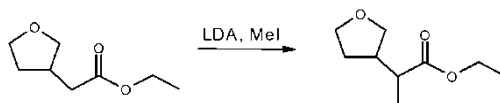


Compuesto 116a. Éster etílico del ácido (tetrahidro-furan-3-il)-acético



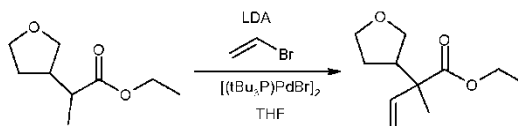
Se preparó una solución de ácido (tetrahidrofuran-3-il)acético (1,03 g, 7,91 mmol) en diclorometano (20 ml) y se añadió cloruro de oxalilo (1340 µl, 15,4 mmol) seguido de *N,N*-dimetilformamida (5 µl). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h después se evaporó a sequedad. El resto se disolvió en diclorometano (10 ml) y se añadió etanol anhidro (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se evaporó para dar el producto del título (1,23 g, 98 %) en forma de un aceite de color pardo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,50-1,64 (m, 1 H), 2,05-2,18 (m, 1 H), 2,40 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,54-2,71 (m, 1H), 3,37-3,45 (m, 1H), 3,71-3,98 (m, 3H), 4,14 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H).

Compuesto 116b. Éster etílico del ácido 2-(tetrahidro-furan-3-il)-propiónico



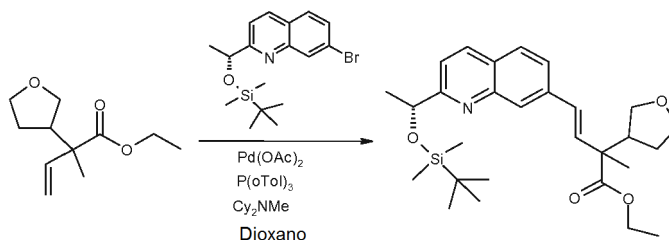
- 5 Una solución agitada de *N,N*-diisopropilamina (2,38 ml, 17,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml) se enfrió a -20 °C antes de añadir *n*-butillitio (6,3 ml, 15,8 mmol, 2,5 M en hexanos). La reacción se dejó calentar a -10 °C durante 10 minutos, después se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota una solución de (tetrahidro-furan-3-il)-acético éster etílico del ácido (1,23 g, 7,77 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). La reacción se agitó durante 2,5 h a -78 °C y después yoduro de metilo (3,92 ml, 63,2 mmol). La reacción se agitó durante 15 h calentándose gradualmente a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con una solución acuosa de cloruro de amonio (60 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporaron. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 4:1 para producir el producto del título (0,87 g, 65 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,13-1,30 (m, 6H), 1,51-1,69 (m, 1 H), 1,96-2,11 (m, 1 H), 2,29-2,51 (m, 2H), 3,39-3,48 (m, 1 H), 3,67-3,80 (m, 1 H), 3,81-3,95 (m, 2H), 4,08-4,20 (m, 2H).

Compuesto 116c. Éster etílico del ácido 2-metil-2-(tetrahidro-furan-3-il)-but-3-enoico



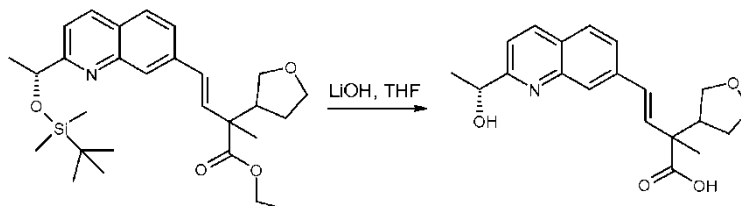
- 20 Una solución de *N,N*-diisopropilamina (1,28 ml, 9,1 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml) se enfrió a -30 °C antes de añadir *n*-butillitio (3,22 ml, 8,08 mmol, 2,5 M en hexanos). La mezcla de reacción se agitó a -30 °C durante 15 minutos antes de añadir una solución de éster etílico del ácido 2-(tetrahidro-furan-3-il)-propiónico (0,87 g, 5,05 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) gota a gota durante 3 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante unos 15 minutos más a -30 °C antes de añadir dibromobis(tributilfosfina)paldio (II) (40 mg, 50 μmol) y después una solución de bromuro de vinilo (9,0 ml, 9,0 mmol, 1 M en tetrahidrofurano). La mezcla de reacción se agitó a -30 °C durante 30 minutos, después se calentó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se trató con ácido clorhídrico (2 M, 20 ml). La mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporaron. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/éter dietílico 3:2 para producir el producto del título (237 mg, 24 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,14-1,30 (m, 6H), 1,61-1,75 (m, 1H), 1,84-1,99 (m, 1H), 2,68-2,82 (m, 1H), 3,52-3,95 (m, 4H), 4,10-4,21 (m, 2H), 5,09-5,23 (m, 2H), 5,95-6,07 (m, 1 H). CLEM (m/z) 199,2 [M+H], Tr = 2,17 min.

- 35 Compuesto 116d. Éster etílico del ácido (E)-4-[2-((R)-1-hidroxi-etil)-quinolin-7-il]-2-metil-2-(tetrahidrofurano-3-il)-but-3-enoico



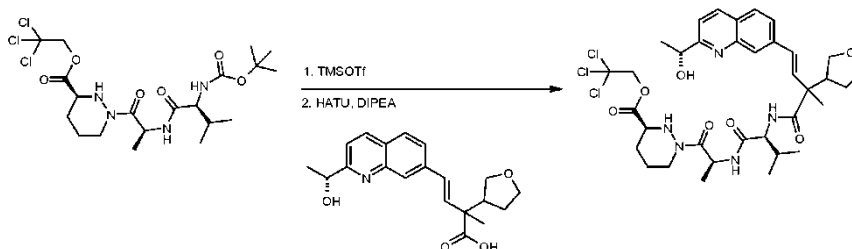
- 40 Se preparó una solución de éster etílico del ácido 2-metil-2-(tetrahidro-furan-3-il)-but-3-enoico (187 mg, 0,94 mmol) en 1,4-dioxano (4,5 ml) y acetonitrilo (0,5 ml) y se añadió 7-bromo-2-[(R)-1-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)-etil]-quinolina 102b (344 mg, 0,94 mmol) seguido de *N,N*-diciclohexilmetilamina (403 μl, 1,88 mmol), acetato de paladio (II) (85 mg, 0,38 mmol) y tri(*o*-tolil)fosfina (116 mg, 0,38 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 140 °C en un tubo cerrado herméticamente en un microondas durante 4 h después se evaporó a sequedad. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 4:1 para producir el producto del título (312 mg, 68 %) en forma de una goma amarilla y como un complejo mezcla de diaestereoisómeros. CLEM (m/z) 484,2 [M+H], Tr = 4,11 min.

Compuesto 116e. Ácido (E)-4-[2-((R)-1-Hidroxi-etil)-quinolin-7-il]-2-metil-2-(tetrahidrofurano-3-il)-but-3-enoico

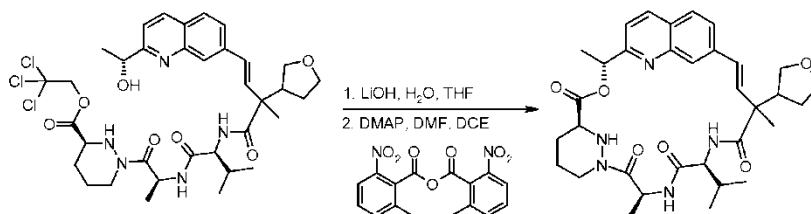


- 5 Se preparó una solución de éster etílico del ácido (E)-4-[2-((R)-1-hidroxi-etil)-quinolin-7-il]-2-metil-2-(tetrahydro-furan-3-il)-but-3-enoico (312 mg, 0,645 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (108 mg, 2,58 mmol) en agua (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió más monohidrato de hidróxido de litio (108 mg, 2,58 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 20 h. La mezcla de reacción se trató con metanol (2 ml) y se calentó a reflujo durante 3 h.
- 10 La mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo antes de acidificarse con ácido clorhídrico (2 M) a pH 1. La solución resultante se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 1 h y se evaporó a sequedad. El resto se disolvió en un mínimo de metanol y se cargó en un cartucho Isolute SCX de 25 g. El cartucho se lavó abundantemente con metanol, con una solución de amoníaco en metanol (7 M, 4 x 10 ml). La solución se evaporó y se dejó secar al vacío durante 16 h para producir el producto del título (174 mg, 79 %) en forma de una goma amarilla y como un complejo mezcla de diaestereoisómeros. CLEM (m/z) 342,1 [M+H], Tr = 2,06 min.
- 15

Compuesto 116f. 2,2,2-Tricloroetil éster del ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-[(E)-4-[2-((R)-1-hidroxi-etil)-quinolin-7-il]-2-metil-2-(tetrahydro-furan-3-il)-but-3-enoilamino]-3-metil-butirilamino]-propionil)-hexahidro-piridazina-3-carboxílico



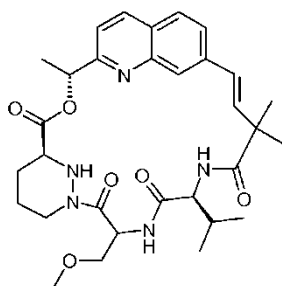
- 20 Se preparó una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-propionil)-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (343 mg, 0,645 mmol) en diclorometano (12 ml) y se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (180 μ l, 0,98 mmol). La reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente antes de añadir una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 15 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se filtraron a través de un cartucho de separación de fase, se evaporaron y se dejaron secar al vacío para producir una goma incolora. La goma se disolvió en *N,N*-dimetilformamida anhidra (5 ml) y se añadió a una solución de ácido (E)-4-[2-((R)-1-hidroxi-etil)-quinolin-7-il]-2-metil-2-(tetrahydro-furan-3-il)-but-3-enoico (174 mg, 0,51 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml).
- 25 La mezcla agitada se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (450 μ l, 2,58 mmol) y hexafluorofosfato de (dimetilamino)-*N,N*-dimetil(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metaniminio (513 mg, 1,35 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, después se calentó a 40 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió, se evaporó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de diclorometano/metanol 1:0 a 49:1 a 24:1 para producir el producto del título (160 mg, 33 %) en forma de una goma amarilla y como un complejo mezcla de diaestereoisómeros. CLEM (m/z) 754,2, 756,1, 758,2 [M+H], Tr = 1,23 min.
- 30
- 35



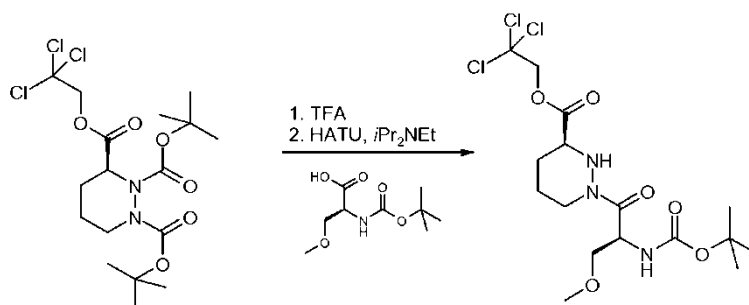
- 40 Se preparó una solución de 2,2,2-tricloroetil éster del ácido (S)-1-((S)-2-((S)-2-[(E)-4-[2-((R)-1-hidroxi-etil)-quinolin-7-il]-2-metil-2-(tetrahydro-furan-3-il)-but-3-enoilamino]-3-metil-butirilamino]-propionil)-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (160 mg, 0,21 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (27 mg, 0,63 mmol) en agua (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y se diluyó con agua (20 ml). El acuoso se lavó con éter dietílico (15 ml). El orgánico se extrajo con agua (10 ml). Las fases acuosas se combinaron, se acidificaron con ácido clorhídrico (2 M) a pH 1 después se evaporó a sequedad. El tricloroetanol residual se destiló azeotrópicamente con una mezcla de acetonitrilo y tolueno. La goma resultante se trituró con éter
- 45

diélico y se secó al vacío para dar un sólido de color blanco (230 mg). El sólido se disolvió en *N,N*-dimetilformamida anhidro (2 ml) y la solución resultante se añadió durante 4 h a través de una bomba de jeringa a una solución de 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (362 mg, 1,05 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (180 mg, 1,47 mmol) en 1,2-dicloroetano (70 ml) a 50 °C. Se agitó durante unos 20 minutos más a 50 °C, después, se enfrió durante un baño de hielo. El orgánico se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico (5 %, 50 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml), salmuera (25 ml) y se filtró a través de un cartucho de separación de fase y se evaporó para dar un aceite de color pardo. El resto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, usando una columna C18 y un gradiente de acetonitrilo/agua + ácido fórmico al 0,1 % 3:7 a 2:3 durante 26 minutos. Las fracciones que contenían el producto del título se combinaron, se evaporaron, después se disolvieron en diclorometano (2,5 ml), se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 ml) y se filtraron a través de un cartucho de separación de fase. Los volátiles se evaporaron para producir el producto del título (1,5 mg, 1,2 %) en forma de un sólido de color blanco y como un diastereoisómero sin asignar individual. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,94 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,97 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,64 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,73 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,85-2,08 (m, 4H), 2,15-2,30 (m, 1 H), 2,67-2,80 (m, 1 H), 2,92-3,02 (m, 1 H), 3,16-3,38 (m, 2H), 3,65-3,87 (m, 4H), 3,95-4,05 (m, 1 H), 4,28-4,43 (m, 2H), 5,72-5,82 (m, 1 H), 5,87-5,96 (m, 1 H), 6,33, 6,59 (ABc, *J* = 16,7 Hz, 1 H), 7,42 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,82 (s, 2H), 8,22 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H). CLEM (*m/z*) 606,2 [M+H], Tr = 2,17 min.

Ejemplos 117 y 118: Compuestos 117 y 118

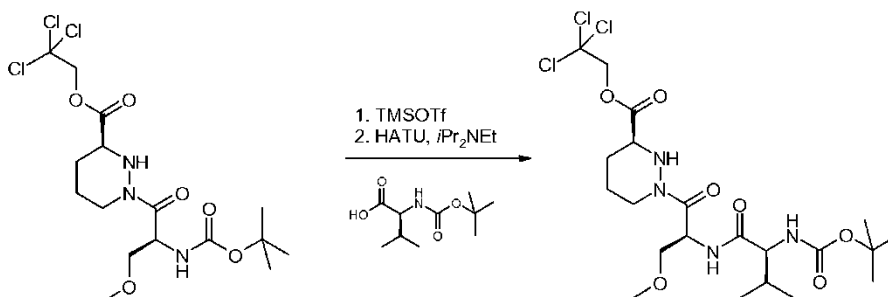


Compuesto 117a: 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metoxi-propionil)-hexahidro-piridazina-3-carboxílico



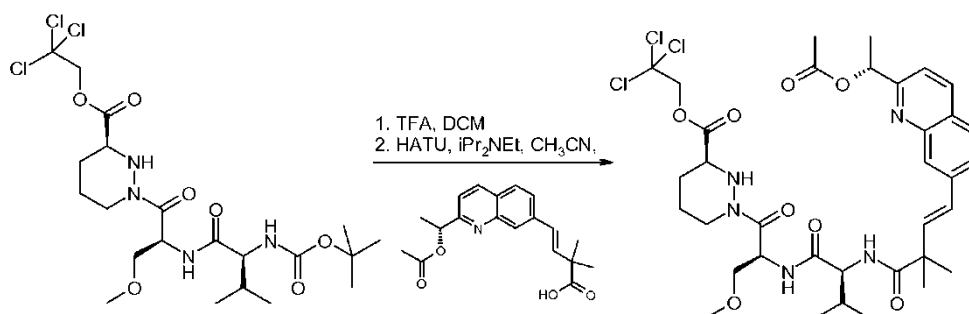
Se preparó el Compuesto 117a de la misma manera que el 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-pirazol-1-il-propionil)-hexahidro-piridazina-3-carboxílico 108a usando *N*- α -Boc-*O*-metil serina (1 g, 4,56 mmol) en lugar de *L*-*N*-Boc-3-pirazol-1-il-alanina para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite viscoso transparente (1,5 g, 71 %) y como una mezcla 1:1 de dos diaestereoisómeros. CLEM (*m/z*) 462,7 [M+H], Tr = 2,71 min.

Compuesto 117b: 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-metoxi-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico

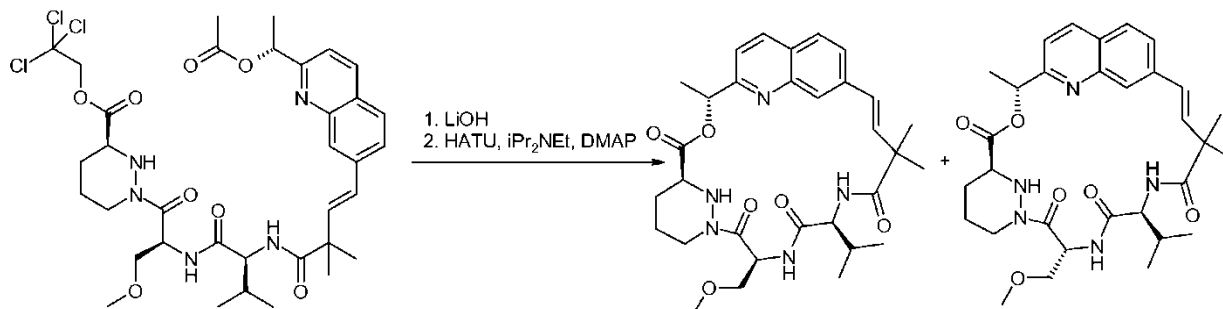


Se preparó el Compuesto 117b de la misma manera que el 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-Butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-metoxi-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico usando 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metoxi-propionil)-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (750 mg, 1,62 mmol) en lugar de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-pirazol-1-il-propionil)-hexahidro-piridazina-3-carboxílico para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite viscoso (700 mg, 77 %) y como una mezcla 1:1 de dos diaestereoisómeros. CLEM (m/z) 563,3 [M+H], Tr = 2,81 min.

Compuesto 117c: 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoilamino)-3-metil-butirilamino)-3-metoxi-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico



Se preparó el Compuesto 117c de la misma manera que el 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoilamino)-3-metil-butirilamino)-3-pirazol-1-il-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico usando 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-metoxi-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (700 mg, 1,25 mmol) en lugar de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-pirazol-1-il-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color blanquecino (460 mg, 48 %) y como una mezcla 1:1 de dos diaestereoisómeros. CLEM (m/z) 770,2 [M+H], Tr = 3,06 min.

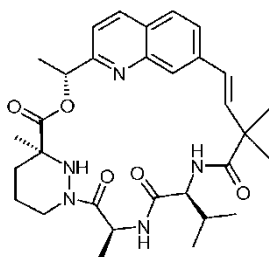


Se preparó el Compuesto 117 se preparó de la misma manera que el Compuesto 108, usando 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoilamino)-3-metil-butirilamino)-3-metoxi-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (450 mg, 0,58 mmol) en lugar de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoilamino)-3-metil-butirilamino)-3-pirazol-1-il-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico para proporcionar dos diaestereoisómeros en forma de un sólido de color blanco, después del aislamiento, después de HPLC usando un Agilent Eclipse XDB/C18 7 micrómetros, columna 250x 21,2 mm y la elución con acetonitrilo/agua.

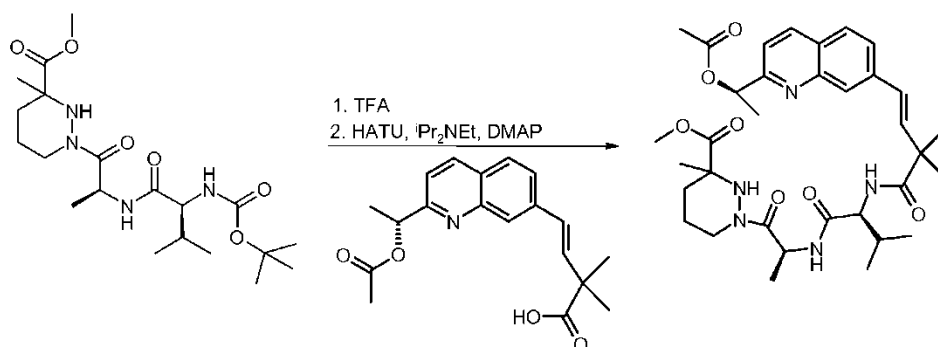
Ejemplo 117, Compuesto 117 Diastereoisómero 1 que eluyó en primer lugar (26 mg, 8 %); RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,96 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,36-1,43 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,63-1,70 (m, 1 H), 1,71 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,83-2,05 (m, 3H), 2,68-2,81 (m, 1 H), 3,57 (s, 3H), 3,81-3,98 (m, 3H), 4,31 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 4,35-4,46 (m, 1 H), 5,91 (c, J = 6,7 Hz, 1 H), 5,95-6,02 (m, 1 H), 6,38, 6,48 (ABc, J = 16,6 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,70-7,92 (m, 3H), 8,19 (d, J = 8,5 Hz, 1 H). CLEM (m/z) 580,2 [M+H], Tr = 2,40 min.

Ejemplo 118, Compuesto 118 Diastereoisómero 2 que eluyó en segundo lugar (20 mg, 6 %); RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,84 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,69 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,74-2,13 (m, 5H), 2,37-2,52 (m, 1 H), 2,72-2,89 (m, 1 H), 3,20 (s, 3H), 3,41-3,61 (m, 3H), 4,03 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,33-4,45 (m, 1H), 4,50 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 6,05-6,23 (m, 1 H), 6,61, 6,78 (ABc, J = 16,3 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,26 (d, J = 8,3 Hz, 1 H). CLEM (m/z) 580,2 [M+H], Tr = 2,60 min.

Ejemplo 119: Compuesto 119



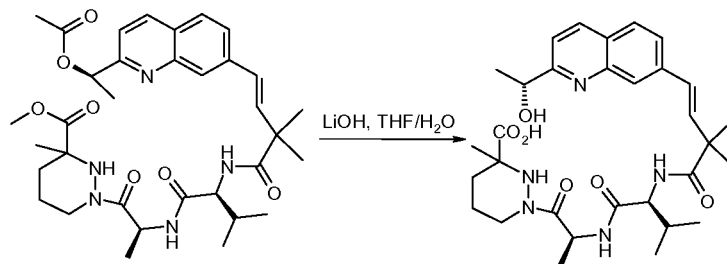
- 5 Compuesto 119a. Éster metílico del ácido 1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoilamino)-3-metil-butirilamino)-propionil]-3-metil-hexahidro-piridazina-3-carboxílico



- 10 A una solución de éster metílico del ácido 1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-propionil]-3-metil-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (630 mg, 1,47 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C se le añadió ácido trifluoroacético (1,2 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Además, se añadió una alícuota de ácido trifluoroacético (0,5 ml) y la reacción se agitó durante 1 h adicional. Los volátiles se retiraron al vacío y el ácido trifluoroacético residual se retiró azeotrópicamente con tolueno (3 x). A una solución de la amina en bruto en acetonitrilo (10 ml) se le añadió una solución de ácido (E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoico (480 mg, 1,47 mmol) en acetonitrilo (5 ml) a 0 °C. La solución se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (1,6 ml, 9,20 mmol) y hexafluorofosfato de (dimetilamino)-*N,N*-dimetil(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-iloxi)metaniminio (782 mg, 2,06 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 16 h y después se concentró al vacío. El resto se volvió a disolverse en diclorometano y se lavó con ácido clorhídrico (1 M). Después de la separación de las capas, la fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano y después, las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica se pasó a través de una frita hidrófoba y el disolvente se evaporó al vacío. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 95:5 a 3:2 para proporcionar el compuesto del título (795 mg, 85 % durante 2 etapas) en forma de una espuma de color amarillo y como una mezcla 1:1 de diaestereoisómeros. CLEM (m/z) 638 [M+H], Tr = 2,58 min.

Compuesto 119b. Ácido 1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-hidroxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoilamino)-3-metil-butirilamino)-propionil]-3-metil-hexahidro-piridazina-3-carboxílico

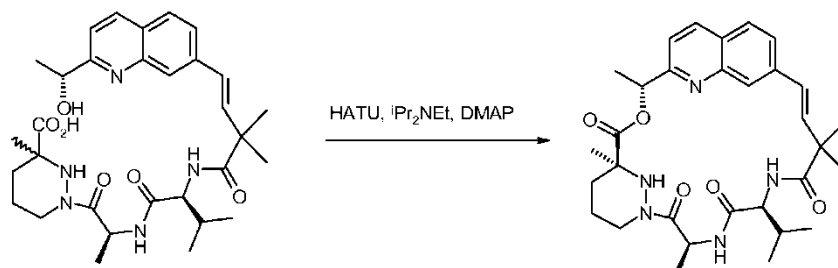
30



- A una solución de éster metílico del ácido 1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-acetoxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoilamino)-3-metil-butirilamino)-propionil]-3-metil-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (790 mg, 1,24 mmol) en tetrahidrofurano/agua (60 ml, 5:1) a 0 °C se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (380 mg, 9,04 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 5 h, la reacción se interrumpió con ácido clorhídrico (1 M, 12 ml). Los volátiles se retiraron al vacío y se retiraron azeotrópicamente con tolueno (3 x). El resto se repartió entre acetato de etilo y agua. Después de la separación de las capas, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x) y diclorometano (5 x).

35

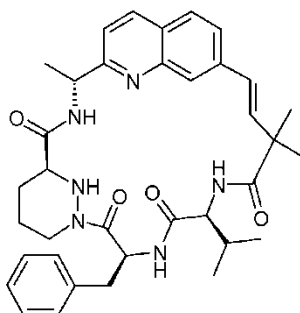
Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (668 mg, 93 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido y como una mezcla 1:1 de diaestereoisómeros. CLEM (m/z) 582 [M+H], Tr = 1,54 min.



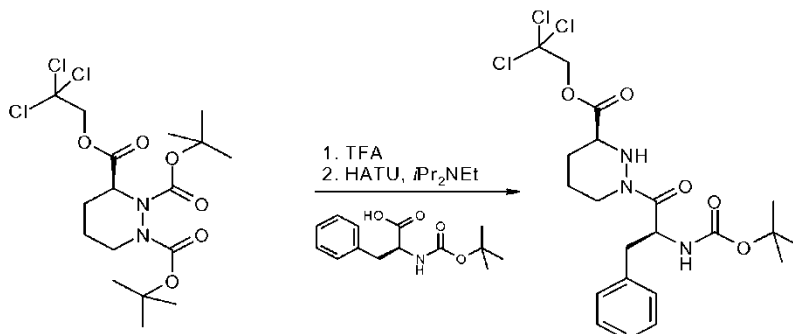
5

A una solución de ácido 1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-hidroxi-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoilamino)-3-metil-butirilamino)-propionil]-3-metil-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (500 mg, 0,86 mmol) en tetrahidrofurano (250 ml) a 0 °C se le añadieron 4-dimetilaminopiridina (16 mg, 0,13 mmol), tamices moleculares de 4 Å (2 g), *N,N*-diisopropiletilamina (1,04 ml, 5,98 mmol) y hexafluorofosfato de (dimetilamino)-*N,N*-dimetil(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-iloxi)metaniminio (540 mg, 1,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 36 h y después a 45 °C durante unas 16 h más. La reacción se concentró al vacío y después se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con *iso*-hexanos/acetato de etilo 2:3 a 0:1. El diastereoisómero más polar se aisló (110 mg, 23 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,93 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,96 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,54 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,70-1,73 (m, 2H), 1,76 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,81-2,03 (m, 3H), 2,69 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,41 (a d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 5,77 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,90 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,38, 6,50 (ABc, *J* = 16,4 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,26 Hz, 1H), 7,71-7,85 (m, 3H), 8,22 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H). CLEM (m/z) 564 [M+H], Tr = 2,25 min.

20 Ejemplo 120: Compuesto 120



25 Compuesto 120a. 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-*tert*-Butoxicarbonilamino-3-fenil-propionil)-hexahidropiridazina-3-carboxílico

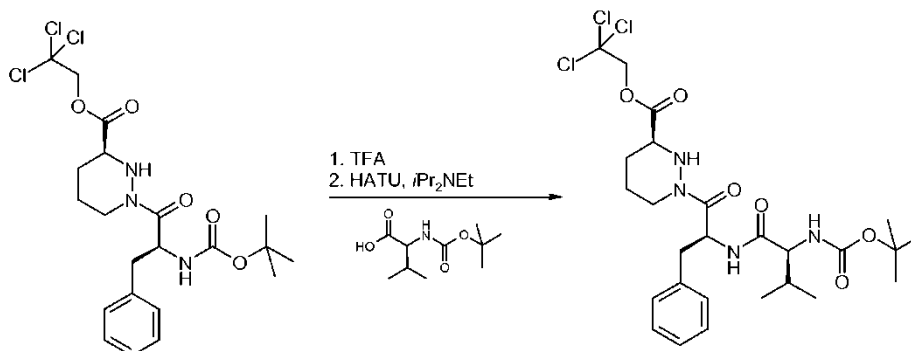


30 A una solución de 3-(2,2,2-tricloro-etil) éster del 1,2-di-*tert*-butil éster del ácido (S)-tetrahydro-piridazina-1,2,3-tricarboxílico (1,0 g, 2,2 mmol) en diclorometano anhidro (7 ml) a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno se añadió ácido trifluoroacético (6,7 ml, 86,6 mmol). La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La reacción se concentró al vacío y el resto se evaporó a partir de tolueno (3 x). El aceite viscoso de color pardo resultante se disolvió en acetonitrilo anhidro (2 ml) y se añadió a una solución de Boc-Phe-Ala-OH (574 mg, 2,2 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (1,5 ml, 8,7 mmol) y hexafluorofosfato metaniminio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (821 mg, 2,5 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 ml) que se había agitado previamente a 0 °C durante 20 minutos. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La

35

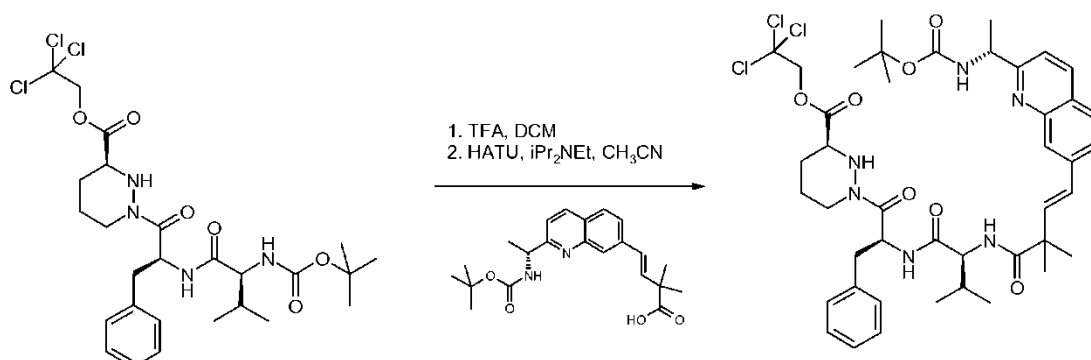
reacción se enfrió a 0 °C se diluyó con acetato de etilo y se inactivó con ácido clorhídrico (1 M). La capa orgánica se separó y se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y salmuera. Después, la capa orgánica se secó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:1 para dar el compuesto del título (1,0 g, 91 %) en forma de una espuma de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,43 (s, 9H), 1,45-1,51 (m, 1H), 1,72-1,95 (m, 2H), 2,14-2,33 (m, 1H), 2,61-2,76 (m, 1H), 2,84-3,10 (m, 3,58 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,34-4,48 (m, 1 H), 4,76, 4,76 (ABc, *J* = 12,4 Hz, 2H), 5,18-5,31 (m, 1H), 5,46-5,61 (m, 2H), 7,17-7,36 (m, 5H). CLEM (*m/z*) 508,0 [M+H], Tr = 3,18 min.

Compuesto 120b. 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-fenil-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico



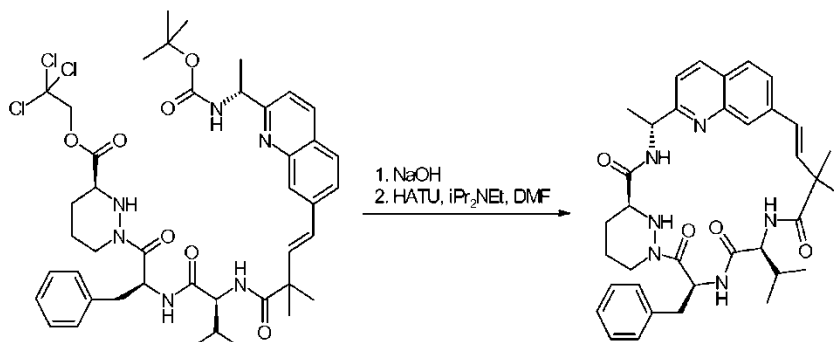
A una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-fenil-propionil)-hexahidropiridazina-3-carboxílico (1,0 g, 2,0 mmol) en diclorometano anhidro (7 ml) a 0 °C y en una atmósfera de nitrógeno se le añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml, 19,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h antes de concentrarse al vacío. El resto se disolvió en acetonitrilo anhidro (11 ml), se enfrió a 0 °C y en una atmósfera de nitrógeno se añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (1,8 ml, 9,8 mmol), *N*-Boc-Val-OH (428 mg, 2,0 mmol) y hexafluorofosfato metanamínio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (1,1 g, 2,8 mmol). Después de 16 h a temperatura ambiente la reacción se diluyó con acetato de etilo y se interrumpió con ácido clorhídrico (1 M). La capa orgánica se separó y se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y salmuera. Después, la capa orgánica se secó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:1 para dar el compuesto del título (1,0 g, 84 %) en forma de un aceite viscoso. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,89 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,95 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,47-1,56 (m, 1,72-1,94 (m, 2H), 2,08-2,20 (m, 1 H), 2,23-2,36 (m, 1 H), 2,67-2,84 (m, 1H), 2,91 (dd, *J* = 12,9, 9,4 Hz, 1H), 3,05 (dd, *J* = 12,9, 5,4 Hz, 1H), 3,53 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 3,90-4,03 (m, 1H), 4,23-4,36 (m, 1 H), 4,70, 4,84 (ABc, *J* = 12,0 Hz, 2H), 5,00-5,14 (m, 1 H), 5,73-5,86 (m, 1 H), 6,55 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 7,16-7,34 (m, 5H). CLEM (*m/z*) 607,1 [M+H], Tr = 3,24 min.

Compuesto 120c. 2,2,2-Tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoilamino)-3-metil-butirilamino)-3-fenil-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico



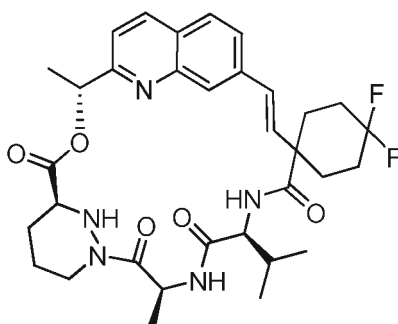
A una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metil-butirilamino)-3-fenil-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (395 mg, 0,65 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) a 0 °C y en una atmósfera de nitrógeno se le añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h antes de concentrarse al vacío y la co-evaporación a partir del tolueno (3 x). Este resto se disolvió en acetonitrilo anhidro (7 ml) y a 0 °C y en una atmósfera de nitrógeno se añadieron ácido (E)-4-[2-((R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetil-but-3-enoico (250 mg, 0,65 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,57 ml, 3,25 mmol) y hexafluorofosfato metanamínio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (346 mg, 0,91 mmol). La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche.

La reacción se enfrió a 0 °C, se diluyó con acetato de etilo y se interrumpió con ácido clorhídrico (1 M). La capa orgánica se separó y se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (2 x) y salmuera. Después, la capa orgánica se secó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:2 para dar el compuesto del título (324 mg, 57 %) en forma de un aceite viscoso y transparente. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,87 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,41-1,53 (m, 17H), 1,56 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,73-1,94 (m, 2H), 2,10-2,19 (m, 1H), 2,30-2,43 (m, 1 H), 2,70-2,85 (m, 1 H), 2,85-3,05 (m, 2H), 3,48-3,58 (m, 1 H), 4,20-4,34 (m, 2H), 4,83 (ABc, *J* = 12,1 Hz, 2H), 4,94-5,08 (m, 1H), 5,69-5,81 (m, 1H), 6,17-6,27 (m, 1H), 6,31 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 6,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,63, 6,79 (ABc, *J* = 16,3 Hz, 2H), 7,13-7,36 (m, 6H), 7,65 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 7,76 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,08 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H). CLEM (m/z) 873,4 [M+H], Tr = 3,41 min.

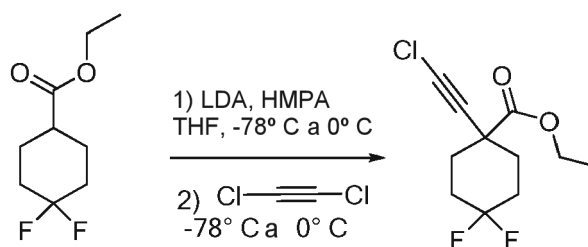


A una solución de 2,2,2-tricloroetil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-((E)-4-[2-((R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-etil)-quinolin-7-il]-2,2-dimetilbut-3-enoilamino)-3-metil-butirilamino)-3-fenil-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (320 mg, 0,37 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) a 0 °C se le añadió una solución acuosa 0,4 M de hidróxido sódico (1,1 ml, 0,44 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h antes de acidificarse a pH 5 con ácido clorhídrico (2 M) y concentrarse al vacío. El resto resultante se repartió entre diclorometano y agua y la capa orgánica se separó, se secó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El resto se disolvió en 1,4-dioxano anhidro (2 ml) y a temperatura ambiente se añadió una solución 4 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (0,46 ml, 1,8 mmol). La reacción se agitó durante 1,5 h, se concentraron al vacío y el sólido resultante se trituró con éter dietílico para proporcionar un sólido de color amarillo claro. El sólido se disolvió en *N,N*-dimetilformamida anhidro (2 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,33 ml, 1,8 mmol) y esta solución se añadió a una solución preagitada de hexafluorofosfato metanamino de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (209 mg, 0,6 mmol) en diclorometano anhidro (122 ml) a 0 °C y en una atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de concentrarse al vacío. El resto resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico (0,5 M), bicarbonato sódico saturado, salmuera y cloruro de litio acuoso al 5 %. La capa orgánica se secó a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetona 1:1 para dar el compuesto del título en bruto (130 mg) en forma de un sólido de color pardo. Este se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:3 después 0:1 para dar el compuesto del título (40 mg, 17 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 0,90 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,98 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,33-1,43 (m, 1 H), 1,48 (s, 3H), 1,51-1,61 (m, 1 H), 1,65 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,82-1,98 (m, 2H), 2,18-2,28 (m, 2H), 2,55-2,78 (m, 2H), 3,03 (dd, *J* = 13,2, 9,1 Hz, 1H), 3,19 (dd, *J* = 13,2, 6,5 Hz, 1 H), 4,27 (t, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 4,42-4,52 (m, 1 H), 5,08 (d, *J* = 12,0 Hz, 1 H), 5,17 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 5,92 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 6,12 (c, *J* = 6,5 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 7,07-7,21 (m, 3H), 7,45 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,50 (dd, *J* = 8,5, 1,3 Hz, 1 H), 7,56-7,65 (m, 2H), 7,79 (s, 1 H), 7,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 8,27 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H). CLEM (m/z) 625,3 [M+H], Tr = 2,71 min.

Ejemplo 121: Compuesto 121

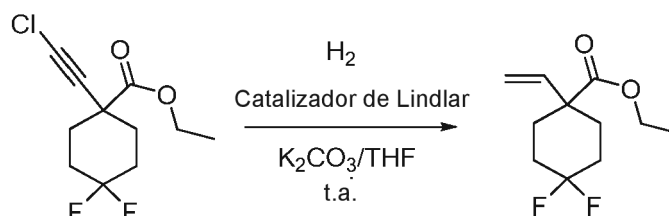


Compuesto 121a:



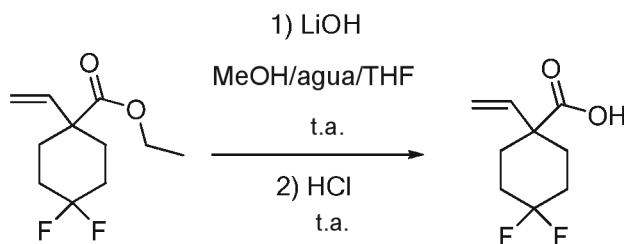
- 5 Se añadió tetrahidrofurano (50 ml) en un matraz secado en horno, purgado con argón, y la solución se enfrió con el baño de hielo. Se añadió una solución 1,8 M de diisopropilamida de litio (7,2 ml, 13 mmol) en tetrahidrofurano/heptano/etilbenceno a través del tabique. La solución resultante de diisopropilamida de litio se enfrió a -78 °C y se trató gota a gota con 4,4-difluorociclohexanocarboxilato de etilo (CAS: 178312-47-5, Oakwood Products, Inc.) (1,73 g, 9 mmol) seguido de hexametilfosforamida (1,56 ml, 1,61 g, 9 mmol). La solución resultante se calentó a 0 °C, se agitó durante 20 min, se enfrió a -78 °C, y se trató gota a gota con una solución preenfriada de 1,2-dicloroetina (aprox. 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min y después se dejó calentar a la temperatura ambiente. Después de 4 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en hielo picado y se extrajo con éter dietílico (200 ml) (5 ml de salmuera se añadió a la separación soportada). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (200 ml). Esta fase acuosa se extrajo con éter dietílico (100 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron a través de una capa de 2 cm de gel de sílice (la capa de gel de sílice se lavó con 50 ml de acetato de etilo) y después se concentró a presión reducida. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-20 % en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1068 mg, 47 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,21 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,08-2,00 (m, 8H), 1,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). Tr = 2,71 min.

Compuesto 121b:



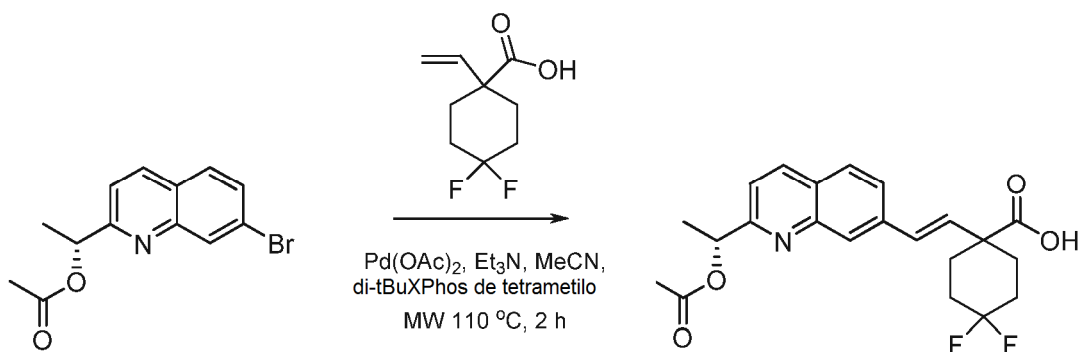
- 25 Una solución de compuesto intermedio 121 a (900 mg, 3,6 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) que contenía catalizador de Lindlar (300 mg, Sigma-Aldrich) y carbonato potásico (2480 mg, 18 mmol) se hidrogenó a temperatura ambiente y a presión atmosférica de hidrógeno durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el lecho de filtro se lavó con tetrahidrofurano (50 ml). El filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título (780 mg, 99 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,79 (dd, *J* = 17,5, 10,7 Hz, 1H), 5,17 (aprox. d, *J* = 17 Hz, 1 H), 5,14 (aprox. d, *J* = 10 Hz, 1 H), 4,15 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,30-2,17 (m, 2H), 2,04-1,90 (m, 2H), 1,91-1,67 (m, 4H), 1,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). Tr = 2,66 min.

Compuesto 121c:



- 5 Una solución de 121b (654 mg, 3 mmol) en tetrahidrofurano/agua/metanol (25 ml, 4:1:1) se trató con hidróxido de litio (144 mg, 6 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la reacción se interrumpió con ácido clorhídrico 1 M (20 ml), se concentró a presión reducida, se disolvió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título (560 mg, 98 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,83 (dd, *J* = 17,4, 10,7 Hz, 1H), 5,27 (aprox. d, *J* = 17 Hz, 1H), 5,23 (aprox. d, *J* = 10 Hz, 1 H), 2,28-2,19 (m, 2H), 2,07-1,72 (m, 6H). CLEM (*m/z*) 188,9 [M-H], Tr = 2,18 min.

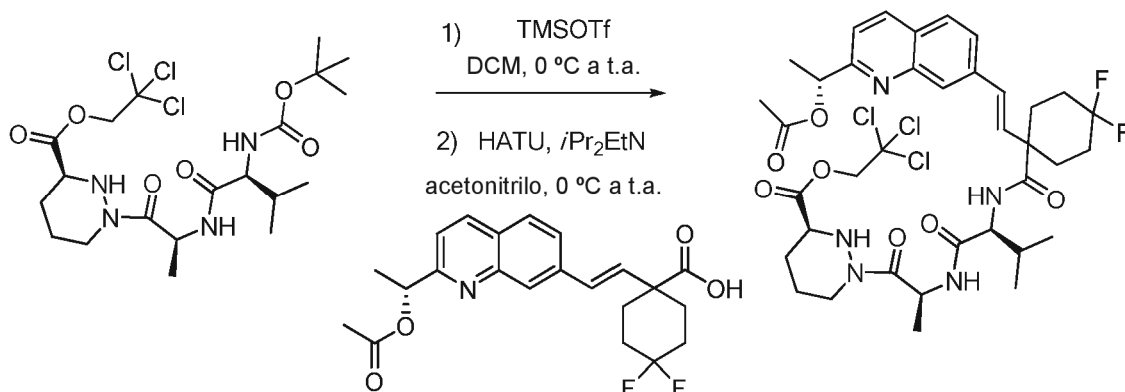
Compuesto 121 d:



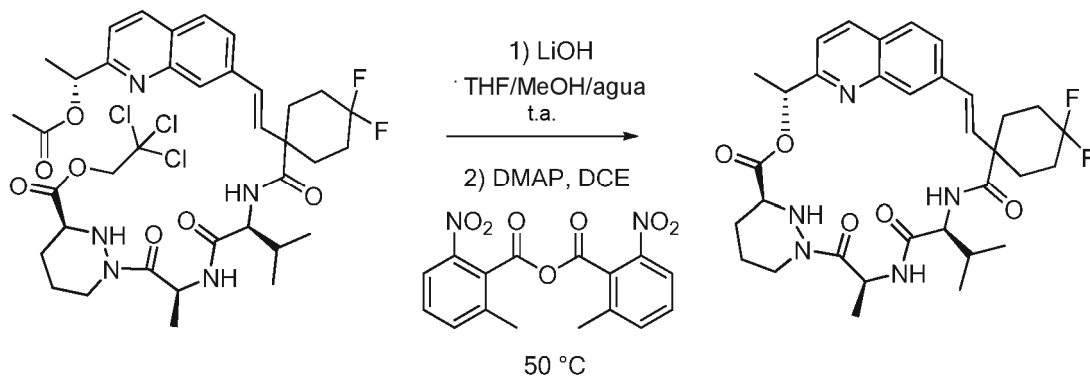
- 15 A una solución de ácido acético (*R*)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil éster (294 mg, 1 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 ml) se le añadieron acetato de paladio (II) (22 mg, 0,1 mmol), 121c (190 mg, 1 mmol), 2-di-*tert*-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil-2-yl (48 mg, 0,1 mmol) y trietilamina (0,64 ml, 3 mmol), después la mezcla se calentó en el microondas at 110 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el lecho de filtro se lavó con tetrahidrofurano (30 ml). El filtrado se evaporó, después se añadió agua (200 ml) y los orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un resto en bruto. Este se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-50 % en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (264 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,62 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,45 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 6,78 (d, *J* = 16,3 Hz, 1 H), 6,42 (d, *J* = 16,3 Hz, 1 H), 6,08 (c, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 2,48-2,38 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,10-1,83 (m, 6H), 1,64 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). CLEM (*m/z*) 404,1 [M+H], Tr= 3,69 min (Gemini 5u C18 110Å, columna de 50 x 4,60 mm 5 micrómetros, 6 min, 2ml/min, acetonitrilo al 5-100 %/agua, gradiente modificador de ácido acético al 0,1 %).

30

Compuesto 121e:



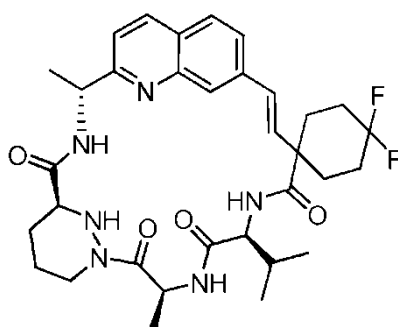
- 5 Una solución de 1 e (0,37 g, 0,7 mmol) en diclorometano (10 ml) se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,31 g, 1,4 mmol) a 0 °C en argón y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el resto en bruto resultante (CLEM (m/z) 431,2 / 433,3 [M+H]⁺ Tr = 2,06 min) se disolvió en acetonitrilo anhidro (12 ml) en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C, se añadieron 121 d (201 mg, 0,5 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (387 mg, 3 mmol) seguido de hexafluorofosfato metanamínico de 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-*il*)-1,1,3,3-tetrametil uronio (285 mg, 0,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se evaporó, el resto se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y la solución se lavó con una solución acuosa al 20 % de ácido cítrico (2 x 50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporaron. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-30 % y metanol (4/1) en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (245 mg, 60 %) en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,77-8,68 (m, 1 H), 8,42 (dd, *J* = 8,4, 1,3 Hz, 1 H), 8,30 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 8,04-7,94 (m, 2H), 7,87 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,78 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,57-7,47 (m, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,86 (d, *J* = 16,4 Hz, 1 H), 6,58 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 5,97 (c, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,42-5,21 (m, 2H), 4,97 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,76 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 3,83-3,72 (m, 2H), 2,45-2,33 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,10-1,73 (m, 10H), 1,66-1,64 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,26 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,99-0,89 (m, 6H). CLEM (m/z) 816,2/818,2 [M+H]⁺ Tr = 4,34 min.



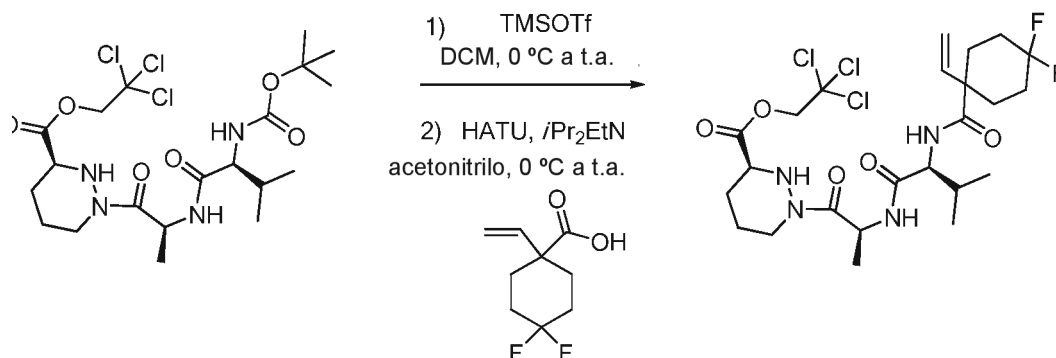
- 25 A una solución de 121 e (200 mg, 0,24 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadieron metanol (4 ml), agua (4 ml) e hidróxido de litio (12 mg, 0,52 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se inactivó con ácido clorhídrico acuoso 1 M (0,6 ml, 0,6 mmol). La solución resultante se concentró hasta un resto en bruto que se co-evaporó dos veces con tetrahidrofurano (20 ml), dos veces con acetonitrilo anhidro (20 ml) y dos veces con tolueno anhidro (20 ml). El sólido de color blanco resultante se secó a alto vacío durante una noche y se usó sin purificación adicional. En un matraz secado en horno, purgado con argón se colocaron anhídrido 2-metil-6-nitrobenzoico (344 mg, 1 mmol), 4-dimetilaminopiridina (366 mg, 3 mmol) y 1,2-dicloroetano anhidro (200 ml). La solución resultante se calentó a 50 °C, y el ácido seco en bruto se añadió gota a gota mediante una jeringa como una solución en *N,N*-dimetilformamida seca (10 ml) durante 12 horas. Se usó una porción adicional de *N,N*-dimetilformamida seca (2 x 5 ml) para completar la transferencia cuantitativa. Después de agitar durante 2 horas adicionales a 50 °C, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con agua (100 ml, se añadieron 5 ml de salmuera para soportar la separación). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio, se

filtraron y se concentraron a presión reducida. El resto resultante se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con ácido cítrico al 10 % (100 ml), NaHCO₃ saturado (100 ml), agua (100 ml, se añadieron 5 ml de salmuera para soportar la separación). La fase acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-40 % y metanol (4/1) en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (139 mg, 93 %) en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,55 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 8,09 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,70-7,66 (m, 2H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,30 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 6,22 (d, *J* = 16,5 Hz, 1 H), 5,80 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 5,67-5,55 (m, 1 H), 4,32-4,16 (m, 2H), 3,73-3,64 (m, 1 H), 2,63 (td, *J* = 12,6, 3,3 Hz, 1 H), 2,33-2,17 (m, 2H), 2,09-1,71 (m, 6H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,62 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,61-1,54 (m, 1,51 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,89-0,84 (m, 6H). CLEM (m/z) 626,3 [M+H]⁺ Tr = 3,71 min.

Ejemplo 122: Compuesto 122



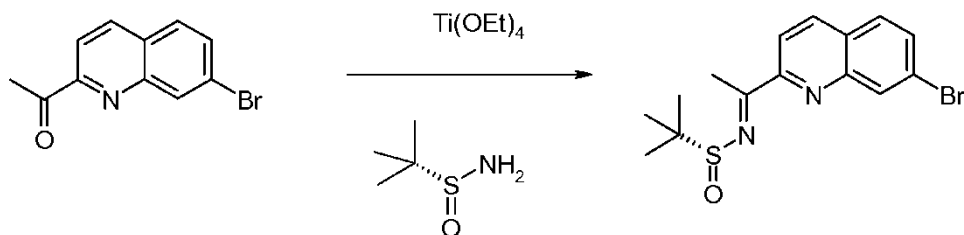
15 Compuesto 122a:



20 Una solución de 1 e (745 mg, 1,4 mmol) en diclorometano (20 ml) se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (666 mg, 3 mmol) a 0 °C en argón y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el resto en bruto resultante (CLEM (m/z) 431,2 / 433,3 [M+H]⁺ Tr = 2,06 min) se disolvió en acetonitrilo anhidro (30 ml) en La mezcla de reacción se agitó a 0 °C, se añadieron 121c (190 mg, 1 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (387 mg, 3 mmol) seguido de hexafluorofosfato metanamino de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (570 mg, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se evaporó, el resto se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y la solución se lavó con una solución acuosa al 20 % de ácido cítrico (2 x 50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporaron. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-50 % y metanol (4/1) en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (512 mg, 85 %) en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 6,02 (dd, *J* = 17,6, 10,8 Hz, 1 H), 5,53-5,36 (m, 3H), 5,12 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,90 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,31 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 3,96-3,84 (m, 1 H), 2,92-2,90 (s, 4H), 2,37-2,26 (m, 2H), 2,24-2,12 (m, 2H), 2,08-1,86 (m, 7H), 1,86-1,72 (m, 1 H), 1,39 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,06 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,00 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). CLEM (m/z) 603,2 / 605,2 [M+H]⁺ Tr = 3,84 min (Gemini 5u C18 110Å, columna de 50 x 3 4,60 mm 5 micrómetros, 6 min, 2ml/min, acetonitrilo al 5-100 %/agua, gradiente modificador de ácido acético al 0,1 %).

Compuesto 122b:

[1-(7-Bromo-quinolin-2-il)-et-(E)-ilideno]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfinico



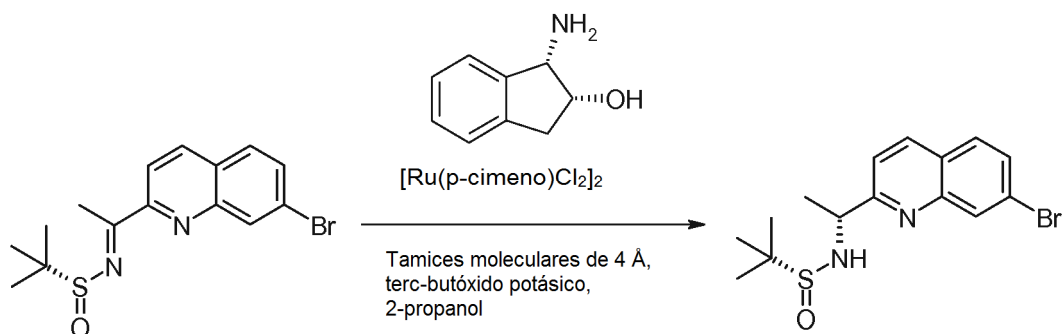
5

A una solución de 1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etanona (1,42 g, 5,68 mmol) en THF (28 ml) se le añadió etóxido de titanio (IV) (2,6 g, 2,35 ml, 11,4 mmol, grado tec.) seguido de (R)-(+)-2-metil-propanosulfinimida (825 mg, 6,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C en nitrógeno durante 6 horas y se dejó enfriar. Se añadió salmuera seguido de acetato de etilo y la suspensión se filtró a través de celite y el lecho de filtro se lavó con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporaron. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de iso-hexano /acetato de etilo 9:1 a 3:1 para dar el compuesto del título (448 mg, 22 %) 122b en forma de un sólido de color naranja. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,38 (s, 9H), 2,99 (s, 3H), 7,71 (m, 2H), 8,16 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,24 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,37 (s, 1 H). CLEM (m/z) 352,9/354,9 [M+H], Tr 3,14 minutos.

10

15

Compuesto 122c: [(R)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfinico.



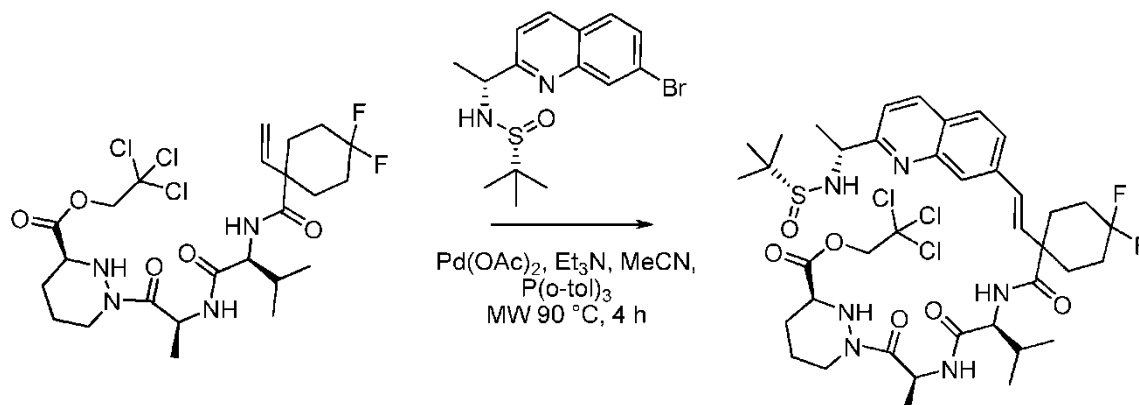
20

Una mezcla de (1S, 2R)-(-)-*cis*-1-amino-2-indanol (19 mg, 0,13 mmol), [Ru (p-cimen) Cl₂]₂ (39 mg, 0,064 mmol) y tamices moleculares de 4 Å en polvo (0,7 g) se suspendieron en 2-propanol anhidro (3 ml) y se agitaron en atmósfera de nitrógeno. La suspensión se calentó a 90 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 40 °C y se añadió una solución de [1-(7-bromo-quinolin-2-il)-et-(E)-ilideno]-amida del ácido (R)-2- metil-propano-2-sulfinico (448 mg, 1,27 mmol) en 2-propanol (9 ml) seguido de una solución de *tert*-butóxido potásico (36 mg, 0,32 mmol) en 2-propanol (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 40 °C y después se dejó enfriar. La mezcla se vertió directamente en un cartucho sobre gel de sílice y eluyó con acetato de etilo. Después de concentración el resto se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de iso-hexano /acetato de etilo 1:1 a 0:1 para dar 122c (287 mg, 64 %) en forma de una goma de color pardo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,33 (s, 9H), 1,60 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 4,80 (m, 1 H), 5,42 (a d, J = 4,2 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,62 (dd, J = 8,5, 1,2 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 8,12 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 8,25 (s, 1 H). CLEM (m/z) 354,9/356,8 [M+H], Tr 2,49 min

25

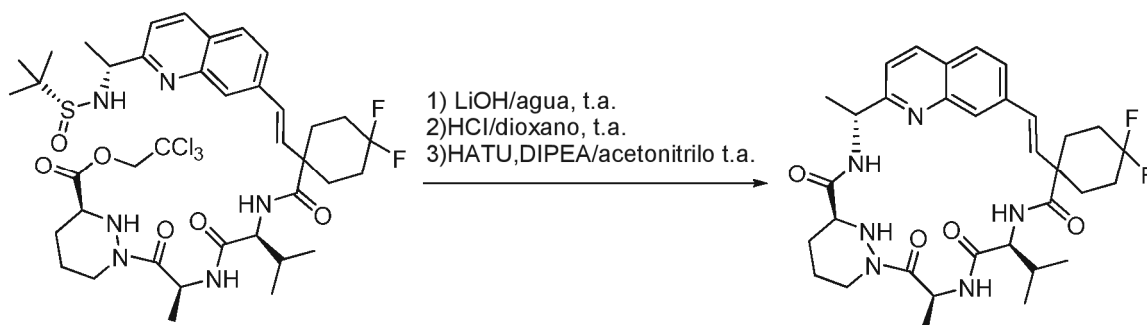
30

Compuesto 122d



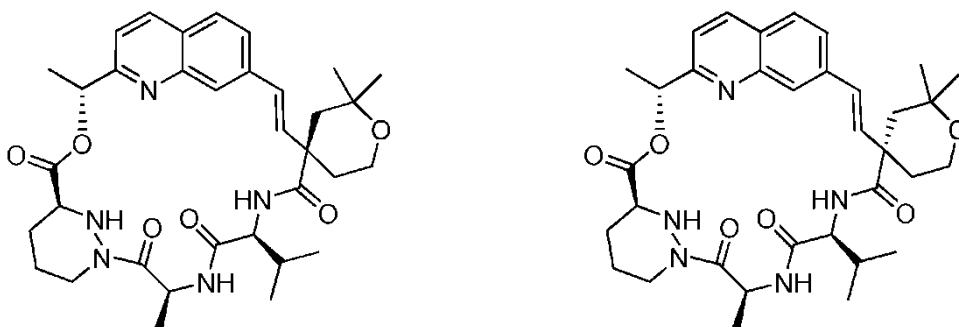
5 A una solución de (*R*)-*N*-((*R*)-1-(7-bromoquinolin-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida 122c (36 mg, 0,1 mmol) en acetonitrilo anhidro (5 ml) se le añadieron acetato de paladio (II) (4 mg, 0,02 mmol), 122a (60 mg, 0,1 mmol), tri(*o*-tolil)fosfina (6 mg, 0,02 mmol) y trietilamina (20 mg, 0,2 mmol), después la mezcla se calentó en el microondas a 90 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el lecho de filtro se lavó con tetrahidrofurano (10 ml). El filtrado se evaporó, después se añadió agua (20 ml) y los orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un resto en bruto. Este se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-50 % en *iso*-hexanos) para proporcionar el 122d (32 mg, 37 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δh 8,31 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 6,89 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 16,5 Hz, 1 H), 5,42-5,35 (m, 1H), 5,01 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,80 (d, *J* = 12,0 Hz), 4,78-4,73 (m, 1 H), 4,63-4,59 (m, 1 H), 4,28 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 3,83-3,78 (m, 1 H), 2,45-2,36 (m, 2H), 2,16-1,98 (m, 8H), 1,96-1,83 (m, 2H), 1,64 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,35 (d, *J* = 14,4 Hz, 3H), 1,32 (s, 9H), 1,29 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,00 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,94 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). CLEM (*m/z*) 877,2 /879,2 [*M*+*H*⁺] Tr = 4,32 min.

20 Compuesto 122

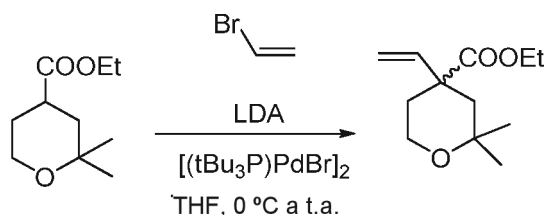


25 A 122b (31 mg, 0,035 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio (1,4 mg, 0,060 mmol) en agua (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 hora, se añadió ácido clorhídrico 1 M (0,10 ml de una solución 1 M en agua, 0,10 mmol) y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El resto se trató con cloruro de hidrógeno 1 M en 1,4-dioxano (5 ml, 5 mmol) a temperatura ambiente en argón durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se secó a alto vacío durante un día. Este resto se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) y la solución obtenida se añadió en un matraz purgado con argón que contenía hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (21 mg, 0,056 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (21 mg, 0,159 mmol) y acetonitrilo (50 ml). La mezcla de reacción se volvió a purgar con argón y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción obtenida, se concentró a presión reducida, se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-50 % + metanol (4/1) en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (9 mg, 41 %) en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,34 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,94 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,83-7,76 (m, 2H), 6,61 (d, *J* = 16,5 Hz, 1 H), 6,40 (d, *J* = 16,4 Hz, 1 H), 5,84 (c, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 5,46-5,42 (m, 1 H), 5,19-5,13 (m, 1 H), 4,63-4,44 (m, 2H), 3,74-3,68 (m, 1 H), 2,81-3,72 (m, 1 H), 2,53-2,40 (m, 2H), 2,39-1,92 (m, 12H), 1,77 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,68 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,18 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,08 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). CLEM (*m/z*) 625,4 [*M*+*H*⁺], Tr = 3,53 min.

Ejemplos 123 y 124: Compuestos 123 y 124



Compuesto 124a:

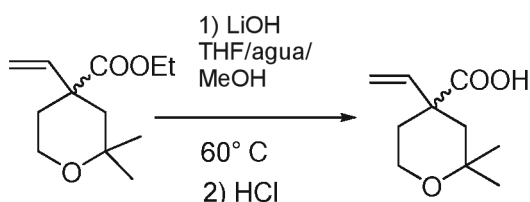


5

Se añadió tetrahidrofurano seco (50 ml) en un matraz secado en horno, purgado con argón y la solución se enfrió con el baño de hielo. Se añadió una solución 1,8 M de diisopropilamida de litio (7,2 ml, 13 mmol) en tetrahidrofurano/heptano/etilbenceno a través del tabique. La solución resultante de diisopropilamida de litio se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con 2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de etilo (CAS: 371227-37-1, InterBioScreen Ltd.) (1,86 g, 10 mmol). La solución resultante se calentó a t.a., se agitó durante 20 min, se enfrió a 0 °C y se trató con dímero bromo(tri-*tert*-butilfosfina)paladio (I) (78 mg, 0,1 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 ml), seguido de adición lenta de la solución 1 M de bromoeteno (15 ml 1 M, 15 mmol) en tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y después se dejó calentar a la temperatura ambiente. Después de 4 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de ácido acético acuoso 1 M (10 ml 1 M, 10 mmol). Esta mezcla se vertió en hielo picado y se extrajo con éter dietílico (200 ml) (5 ml de salmuera se añadió a la separación soportada). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (200 ml). Esta fase acuosa se extrajo con éter dietílico (100 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron a través de una capa de 2 cm de gel de sílice (la capa de gel de sílice se lavó con 50 ml de acetato de etilo) y después se concentró a presión reducida. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-20 % en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (695 mg, 33 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,78 (dd, *J* = 17,6, 10,1 Hz, 1 H), 5,10 (s, 1 H), 5,06 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 4,24-4,03 (m, 2H), 3,83-3,60 (m, 2H), 2,23-2,09 (m, 2H), 1,61-1,47 (m, 2H), 1,32-1,22 (m, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,09 (s, 3H). CLEM (m/z) 213,0 [M+H], Tr = 3,31 min.

25

Compuesto 123b:

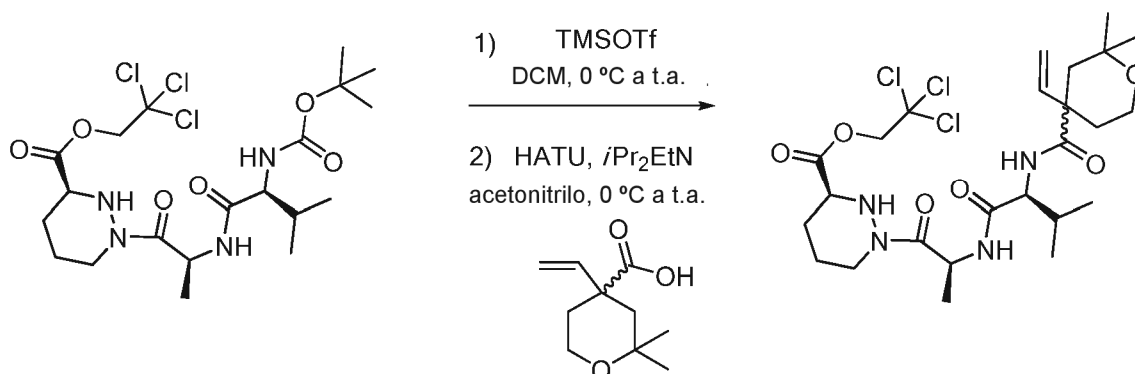


30

Una solución de 123a (680 mg, 3,2 mmol) en tetrahidrofurano/agua/metanol (25 ml, 4:1:1) se trató con hidróxido de litio (154 mg, 6,4 mmol). Después de agitar a 60 °C durante 6 horas, la reacción se interrumpió con ácido clorhídrico 1 M (20 ml), se concentró a presión reducida, se disolvió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título (496 mg, 85 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,83 (dd, *J* = 17,5, 10,6 Hz, 1 H), 5,18 (d, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 5,15 (s, 1 H), 3,90-3,64 (m, 2H), 2,29-1,98 (m, 2H), 1,66-1,59 (m, 1H), 1,56 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 1,20 (s, 3H), 1,16 (s, 3H). CLEM (m/z) 182,9 [M-H], Tr = 2,14 min.

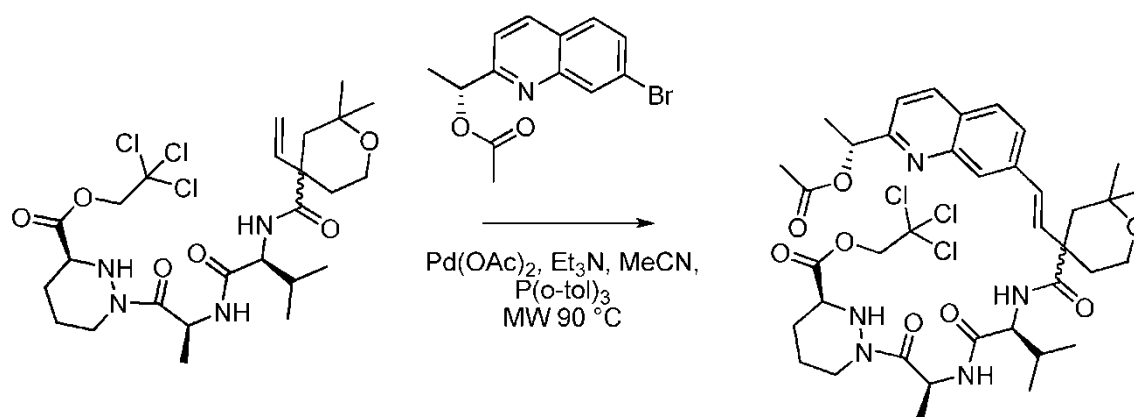
40

Compuesto 123c:



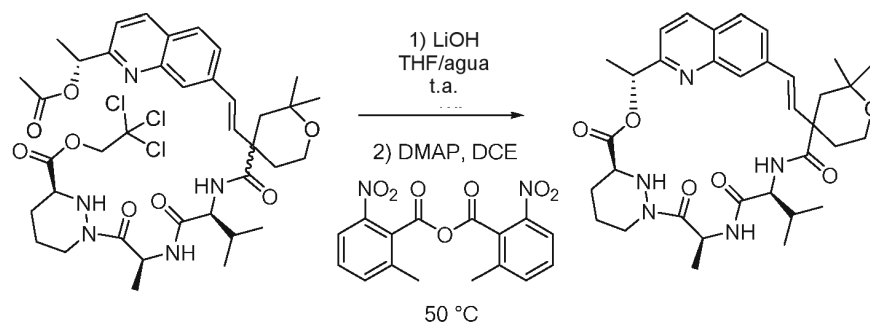
- 5 Una solución de 1e (1471 mg, 2,77 mmol) en diclorometano (30 ml) se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (837 mg, 3,77 mmol) a 0 °C en argón y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el resto en bruto resultante (CLEM (m/z) 431,2 / 433,3 [M+H]⁺ Tr = 2,05 min) se disolvió en acetonitrilo anhidro (30 ml) en la mezcla de reacción se agitó a 0 °C, se añadieron 123b (464 mg, 2,51 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1297 mg, 10 mmol) seguido de hexafluorofosfato metanamínico de 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (1336 mg, 3,51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se evaporó, el resto se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y la solución se lavó con una solución acuosa al 20 % de ácido cítrico (2 x 50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporaron. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-50 % y metanol (4/1) en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1193 mg, 80 %) en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,56 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,36-6,29 (m, 1 H), 5,90 (dt, *J* = 17,6, 10,1 Hz, 1 H), 5,32-5,18 (m, 3H), 4,92 (d, *J* = 11,9 Hz, 1 H), 4,68 (d, *J* = 11,9, 1 H), 4,22 (td, *J* = 8,6, 6,1 Hz, 1 H), 3,90-3,56 (m, 4H), 2,28-1,87 (m, 4H), 1,77-1,44 (m, 4H), 1,26 (dd, *J* = 6,8, 3,8 Hz, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,14 (d, *J* = 17,1 Hz, 3H), 0,92-0,84 (m, 6H). CLEM (m/z) 597,1/599,0 [M+H]⁺ Tr = 3,61 min.

Compuesto 123d:



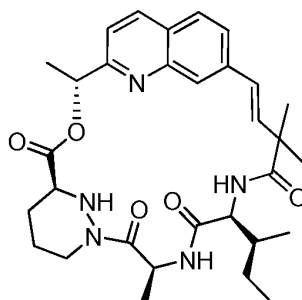
- 25 A una solución de ácido acético (*R*)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil éster (294 mg, 1 mmol) en acetonitrilo anhidro (25 ml) se le añadieron acetato de paladio (II) (45 mg, 0,2 mmol), 123c (598 mg, 1 mmol), tri(*o*-tolil)fosfina (61 mg, 0,2 mmol) y trietilamina (202 mg, 2 mmol), después la mezcla se calentó en el microondas a 90 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el lecho de filtro se lavó con tetrahidrofurano (50 ml). El filtrado se evaporó, después se añadió agua (50 ml) y los orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un resto en bruto. Este se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-50 % en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (246 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,33 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,90 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,83-7,74 (m, 1 H), 7,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 6,86-6,76 (m, 1 H), 6,67-6,57 (m, 1 H), 5,99 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 5,43-5,24 (m, 1 H), 4,31-4,19 (m, 1 H), 4,11 (m, 3,98-3,76 (m, 3H), 3,66-3,57 (m, 1H), 3,29-3,16 (m, 2H), 2,41-2,21 (m, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,15-1,95 (m, 3H), 1,93-1,73 (m, 5H), 1,67 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,28-1,18 (m, 6H), 1,06-0,77 (m, 6H). CLEM (m/z) 810,2 / 812,2 [M+H]⁺ Tr = 4,05 min.

Compuestos 123 y 124

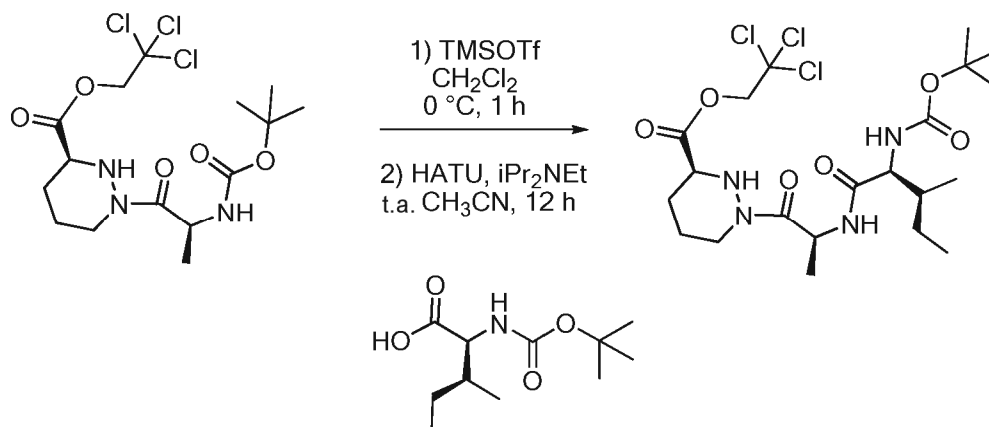


- 5 A 123d (170 mg, 0,21 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio (15 mg, 0,63 mmol) en agua (10 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 hora, se añadió ácido clorhídrico 1 M (0,63 ml de una solución 1 M en agua, 0,63 mmol) y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta un resto en bruto que se co-evaporó dos veces con tetrahidrofurano (20 ml), dos veces con acetonitrilo anhidro (20 ml) y dos veces con tolueno anhidro (20 ml). El sólido de color blanco resultante se secó a alto vacío durante una noche y se usó sin purificación adicional. El sólido de color blanco resultante se secó a alto vacío durante una noche y se usó sin purificación adicional. En un matraz secado en horno, purgado con argón se colocaron anhídrido 2-metil-6-nitrobenzoico (289 mg, 0,84 mmol), 4-dimetilaminopiridina (308 mg, 2,52 mmol) y 1,2-dicloroetano anhidro (200 ml). La solución resultante se calentó a 50 °C, y el ácido seco en bruto se añadió gota a gota mediante una jeringa como una solución en *N,N*-dimetilformamida seca (10 ml) durante 12 horas. Se usó una porción adicional de *N,N*-dimetilformamida seca (2 x 5 ml) para completar la transferencia cuantitativa. Después de agitar durante 2 horas adicionales a 50 °C, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con agua (100 ml, se añadieron 5 ml de salmuera para soportar la separación). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El resto resultante se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con ácido cítrico al 10 % (100 ml), NaHCO₃ saturado (100 ml), agua (100 ml, se añadieron 5 ml de salmuera para soportar la separación). La fase acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-50 % y metanol (4/1) en *iso*-hexanos) para proporcionar primero el Compuesto 123 (53 mg, 41 %) y después el Compuesto 124 (42 mg, 32 %) ambos en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación.
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- Compuesto 123 RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 8,43 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,93 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,87 (dd, *J* = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,71 (s, 1 H), 7,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 6,49 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 16,5 Hz, 1 H), 6,00 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 5,67 (c, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 4,42-4,35 (m, 1 H), 4,34 (d, *J* = 10,0 Hz, 1 H), 3,96 (td, *J* = 12,0, 2,2 Hz, 1 H), 3,85-3,78 (m, 1 H), 3,75-3,69 (m, 1 H), 2,72 (td, *J* = 12,6, 3,4 Hz, 1 H), 2,42 (dd, *J* = 14,3, 2,1 Hz, 1 H), 2,28-2,20 (dc, *J* = 13,5, 2,1 Hz, 1 H), 2,06-1,98 (m, 2H), 1,99-1,85 (m, 2H), 1,79 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,73-1,66 (m, 2H), 1,60 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,59-1,54 (m, 1 H), 1,29 (d, *J* = 11,7 Hz, 6H), 0,98 (dd, *J* = 8,7, 6,7 Hz, 6H). CLEM (m/z) 620,5 [M+H]⁺ Tr = 3,19 min (Gemini 5u C18 110Å, columna de 50 x 3 4,60 mm 5 micrómetros, 6 min, 2ml/min, acetonitrilo al 5-100 %/agua, gradiente modificador de ácido acético al 0,1 %).
- Compuesto 124 RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 8,37 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,89 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,83 (dd, *J* = 8,8, 1,7 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,54 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 6,44-6,36 (m, 2H), 5,99 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 5,63 (c, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 4,45-4,37 (m, 1 H), 4,37-4,30 (m, 1 H), 3,88-3,82 (m, 2H), 3,79-3,74 (m, 1H), 2,76 (td, *J* = 12,8, 3,5 Hz, 1 H), 2,40 (dd, *J* = 13,8, 1,8 Hz, 1 H), 2,27-2,18 (m, 1H), 2,12-2,05 (m, 1H), 2,05-1,93 (m, 2H), 1,92-1,87 (m, 2H), 1,80 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,76-1,61 (m, 3H), 1,59-1,51 (m, 2H), 1,27 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,02 (dd, *J* = 6,6, 2,3 Hz, 6H). CLEM (m/z) 620,5 [M+H]⁺ Tr = 3,22 min (Gemini 5u C18 110Å, columna de 50 x 3 4,60 mm 5 micrómetros, 6 min, 2ml/min, acetonitrilo al 5-100 %/agua, gradiente modificador de ácido acético al 0,1 %).

Ejemplo 125: Compuesto 125

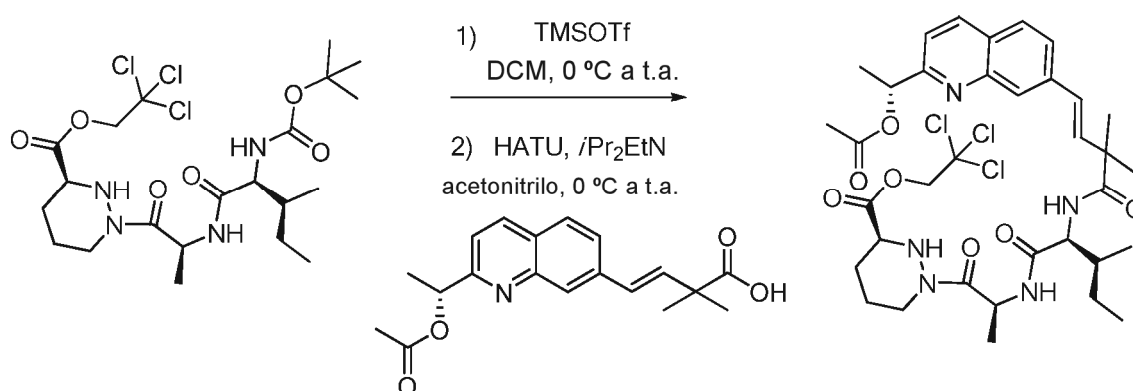


Compuesto 125a



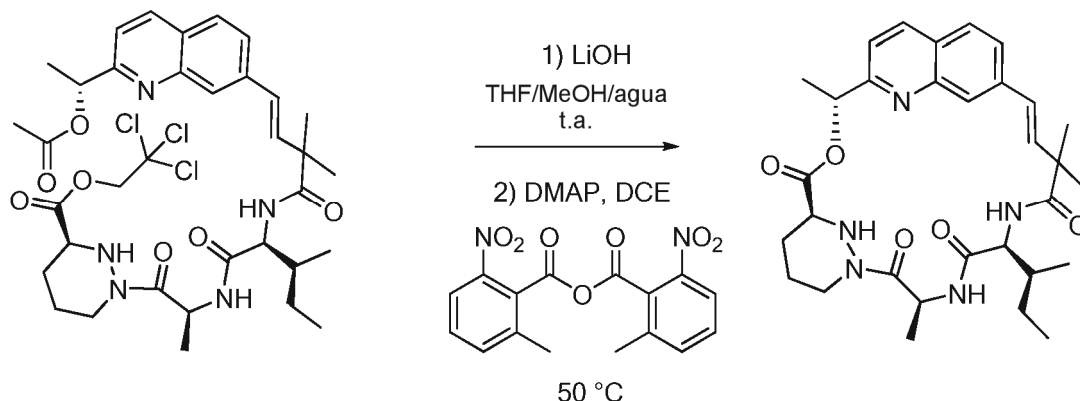
- 5 Una solución de 1 d (981 mg, 2,27 mmol) en diclorometano (20 ml) se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (756 mg, 3,4 mmol) a 0 °C en argón y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el resto en bruto resultante (CLEM (m/z) 332,2/ 334,3 [M+H]⁺; Tr = 2,01 min) se disolvió en acetonitrilo anhidro (25 ml) en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C, se añadieron N-(terc-butoxicarbonil)-L-isoleucina (580 mg, 2,5 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1173 mg, 9,1 mmol) seguido de hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (1300 mg, 3,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se evaporó, el resto se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y la solución se lavó con una solución acuosa al 20 % de ácido cítrico (2 x 100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporaron. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-40 % + metanol (4/1) en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1109 mg, 89 %) en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 5,55-5,28 (m, 1 H), 5,05 (d, J = 12,2 Hz, 1 H), 4,85 (d, J = 12,1 Hz, 1 H), 4,14 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 4,01-3,93 (m, 1H), 3,89-3,81 (m, 1H), 2,17-2,07 (m, 1H), 2,00-1,81 (m, 3H), 1,80-1,69 (m, 1 H), 1,60-1,50 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,33 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,25-1,11 (m, 1 H), 1,01-0,86 (m, 6H). CLEM (m/z) 545,3 /547,3 [M+H]⁺; Tr = 4,13 min.; (Gemini 5u C18 110Å, columna de 50 x 4,60 mm 5 micrómetros, 6 min, 2ml/min, acetonitrilo al 5-100 %/ agua, gradiente modificador de ácido acético al 0,1 %).

Compuesto 125b:



- 25 Una solución de 125a (273 mg, 0,5 mmol) en diclorometano (5 ml) se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (167 mg, 0,75 mmol) a 0 °C en argón y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el resto en bruto resultante (CLEM (m/z) 431,2 / 433,3 [M+H]⁺; Tr = 2,06 min) se disolvió en acetonitrilo anhidro (10 ml) en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C, se añadieron la ácido O-acetil-quinolina carboxílico 22d (164 mg, 0,5 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (260 mg, 2 mmol) seguido de hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (266 mg, 0,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se evaporó, el resto se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y la solución se lavó con una solución acuosa al 20 % de ácido cítrico (2 x 50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporaron. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-40 % y metanol (4/1) en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título

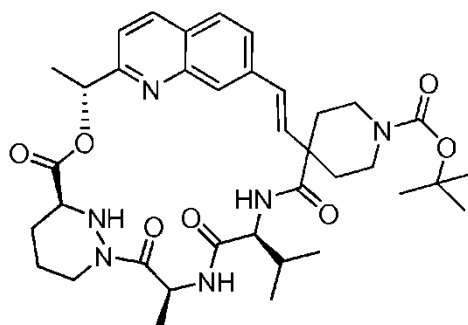
(283 mg, 75 %) en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,90 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,82 (dd, $J = 8,6, 1,6$ Hz, 1 H), 7,56 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,16 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 6,84 (d, $J = 16,3$ Hz, 1 H), 6,74 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H), 6,00 (c, $J = 6,7$ Hz, 1H), 5,54-5,30 (m, 1H), 5,02 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 4,80 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 4,48-4,16 (m, 1 H), 3,81 (dd, $J = 7,6, 4,3$ Hz, 1 H), 2,18 (s, 3H), 2,13-2,02 (m, 1 H), 1,96-1,80 (m, 3H), 1,77-1,68 (m, 1 H), 1,67 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,59-1,51 (m, 1 H), 1,49 (d, $J = 1,8$ Hz, 6H), 1,31 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,27-1,11 (m, 1 H), 0,98 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,90 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). CLEM (m/z) 754,3/756,3 [M+H], Tr = 4,28 min.



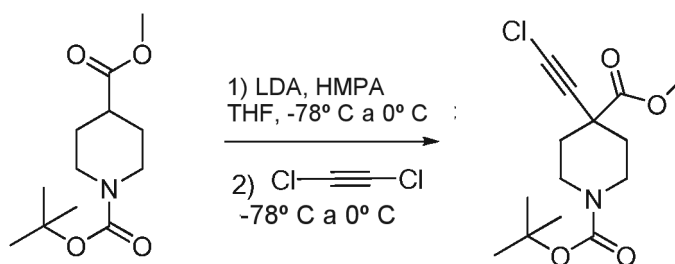
10 A una solución de 125b (248 mg, 0,33 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadieron metanol (4 ml), agua (4 ml) e hidróxido de litio (24 mg, 1 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se inactivó con ácido clorhídrico acuoso 1 M (1 ml, 1 mmol). La solución resultante se concentró hasta un resto en bruto que se co-
15 evaporó dos veces con tetrahidrofurano (20 ml), dos veces con acetonitrilo anhidro (20 ml) y dos veces con tolueno anhidro (20 ml). El sólido de color blanco resultante se secó a alto vacío durante una noche y se usó sin purificación adicional. En un matraz secado en horno, purgado con argón se colocaron anhídrido 2-metil-6-nitrobenzoico (452 mg, 1,3 mmol), 4-dimetilaminopiridina (481 mg, 4 mmol) y 1,2-dicloroetano anhidro (200 ml). La solución resultante se calentó a 50 °C y el ácido seco en bruto se añadió gota a gota mediante una jeringa como una solución en *N,N*-
20 dimetilformamida seca (10 ml) durante 12 horas. Se usó una porción adicional de *N,N*-dimetilformamida seca (2 x 5 ml) para completar la transferencia cuantitativa. Después de agitar durante 2 horas adicionales a 50 °C, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con agua (100 ml, se añadieron 5 ml de salmuera para soportar la separación). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El resto resultante se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con ácido cítrico al 10 % (100 ml), NaHCO_3
25 saturado (100 ml), agua (100 ml, se añadieron 5 ml de salmuera para soportar la separación). La fase acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-50 % y metanol (4/1) en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (167 mg, 90 %) en forma de un sólido de color blanco después de la
30 evaporación. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,75-7,63 (m, 2H), 7,52 (s, 1 H), 7,29 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 6,37 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 6,15 (d, $J = 16,5$ Hz, 1 H), 5,80 (c, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 5,63 (c, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 4,33-4,24 (m, 2H), 3,70 (dd, $J = 11,1, 2,8$ Hz, 1H), 2,63 (td, $J = 12,6, 3,0$ Hz, 1H), 1,93-1,85 (m, 1H), 1,83-1,65 (m, 2H), 1,62 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,52 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,50-1,41 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,19-1,02 (m, 2H), 0,84-0,77 (m, 6H). CLEM (m/z) 564,3 [M+H], Tr = 3,51 min.

35

Ejemplo 126: Compuesto 126

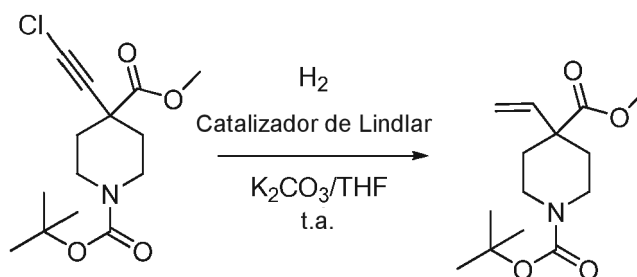


Compuesto 126a:



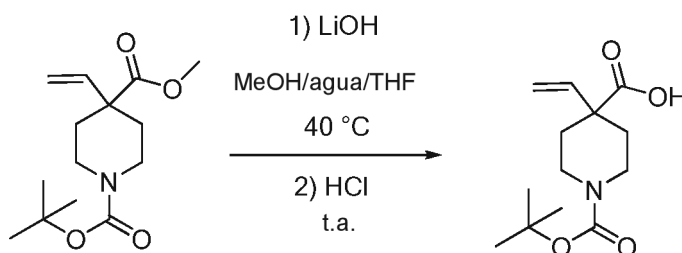
- 5 Se añadió tetrahidrofurano (50 ml) en un matraz secado en horno, purgado con argón, y la solución se enfrió con el baño de hielo. Se añadió una solución 1,8 M de diisopropilamida de litio (13,9 ml, 25 mmol) en tetrahidrofurano/heptano/etilbenceno a través del tabique. La solución resultante de diisopropilamida de litio se enfrió a -78 °C y se trató gota a gota con piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-*tert*-butil 4-metilo (CAS: 124443-68-1, Oakwood Products, Inc.) (2,19 g, 9 mmol) seguido de hexametilfosforamida (1,56 ml, 1,61 g, 9 mmol). La solución resultante se calentó a 0 °C, se agitó durante 20 min, se enfrió a -78 °C, y se trató gota a gota con una solución preenfriada de 1,2-dicloroetina (aprox. 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min y después se dejó calentar a la temperatura ambiente. Después de 4 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en hielo picado y se extrajo con éter dietílico (200 ml) (5 ml de salmuera se añadió a la separación soportada). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (200 ml). Esta fase acuosa se extrajo con éter dietílico (100 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtraron a través de una capa de 2 cm de gel de sílice (la capa de gel de sílice se lavó con 50 ml de acetato de etilo) y después se concentró a presión reducida. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-15 % en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (818 mg, 34 %) en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,97-3,83 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,23-3,01 (m, 2H), 1,92-1,75 (m, 4H), 1,43 (s, 9H). CLEM (m/z) 202,0 [M-Boc+H], Tr = 4,29 min.

Compuesto 126b:



- 25 Una solución de compuesto 126a (787 mg, 2,61 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) que contenía catalizador de Lindlar (100 mg, Sigma-Aldrich) y carbonato potásico (1920 mg, 13,9 mmol) se hidrogenó a temperatura ambiente y a presión atmosférica de hidrógeno durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el lecho de filtro se lavó con tetrahidrofurano (30 ml). El filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título (702 mg, rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,75 (dd, *J* = 17,6, 10,7 Hz, 1 H), 5,20-5,01 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,10-2,93 (m, 2H), 2,16-2,04 (m, 2H), 1,63-1,48 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,32-1,14 (m, 2H). CLEM (m/z) 170,1 [M-Boc+H], Tr = 3,93 min.

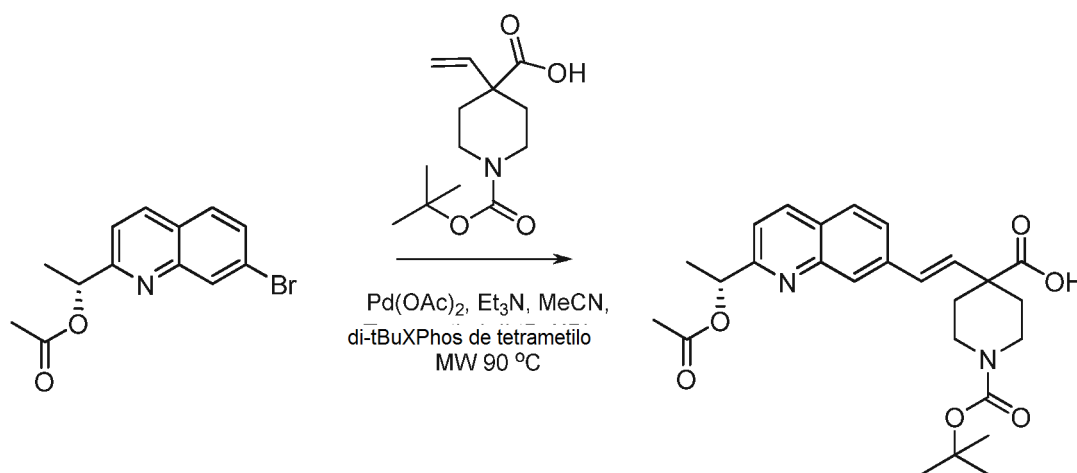
Compuesto 126c:



35

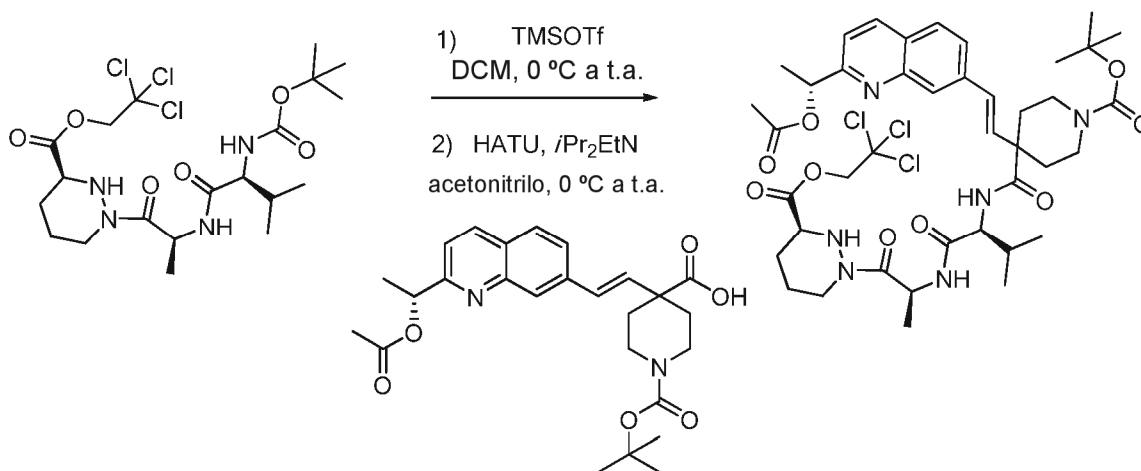
Una solución de 126b (539 mg, 2 mmol) en tetrahidrofurano/agua/ metanol (100 ml, 4:1:1) se trató con hidróxido de litio (96 mg, 4 mmol) a 40 °C durante 5 horas. La reacción se interrumpió con ácido clorhídrico 1 M (4,2 ml, 4,2 mmol), se concentró a presión reducida, se disolvió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título (502 mg, 98 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,82 (dd, *J* = 17,5, 10,7 Hz, 1H), 5,27-5,16 (m, 2H), 3,81-3,62 (m, 2H), 3,20-3,03, 2H), 2,17-2,06 (m, 2H), 1,70-1,53 (m, 2H), 1,43 (s, 9H). CLEM (*m/z*) 254,0 [M-H], Tr = 3,35

Intermedio 126d:



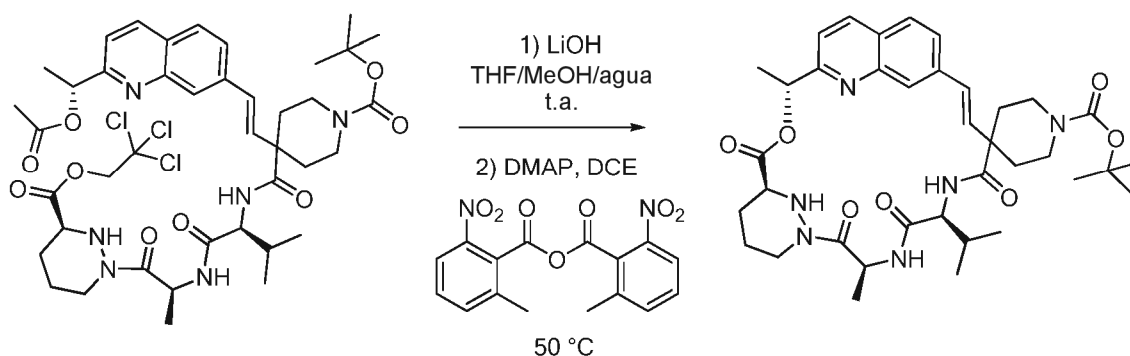
A una solución de ácido acético (*R*)-1-(7-bromo-quinolin-2-il)-etil éster (540 mg, 1,84 mmol) en acetonitrilo anhidro (60 ml) se le añadieron acetato de paladio (II) (45 mg, 0,2 mmol), 126c (459 mg, 1,8 mmol), 2-di-*tert*-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (90 mg, 0,2 mmol) y trietilamina (0,80 ml, 6 mmol), después la mezcla se calentó en el microondas a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el lecho de filtro se lavó con tetrahidrofurano (30 ml). El filtrado se evaporó, después se añadió agua (200 ml) y los orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un resto en bruto. Este se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-30 % en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (732 mg, 87 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,28-8,04 (m, 2H), 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,61 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 7,45 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 6,73 (d, *J* = 16,3 Hz, 1 H), 6,42 (d, *J* = 16,3 Hz, 1 H), 6,13-5,96 (m, 1 H), 3,94-3,75 (m, 1 H), 3,25-3,08 (m, 1 H), 2,38-2,25 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,81-1,71 (m, 2H), 1,67 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,36-1,20 (m, 2H). CLEM (*m/z*) 469,1 [M+H], Tr = 3,78.

Compuesto 126e:

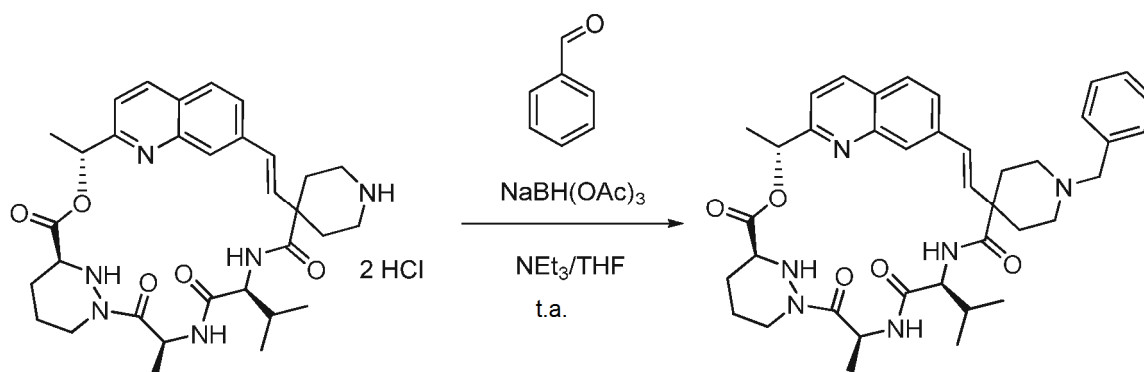


Una solución de 1 e (0,32 g, 0,6 mmol) en diclorometano (10 ml) se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo. Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,20 g, 0,90 mmol) a 0 °C en argón y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el

resto en bruto resultante (CLEM (m/z) 431,2 / 433,3 [M+H]⁺ Tr = 2,04 min) se disolvió en acetonitrilo anhidro (12 ml) en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C, se añadieron 126d (195 mg, 0,40 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,28 ml, 1,6 mmol) seguido de hexafluorofosfato metanamínico de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (228 mg, 0,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se evaporó, el resto se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y la solución se lavó con una solución acuosa al 20 % de ácido cítrico (2 x 50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporaron. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-40 % y metanol (4/1) en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (295 mg, 84 %) en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,33 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,90 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,81 (dd, *J* = 8,6, 1,5 Hz, 1 H), 7,57 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,86 (d, *J* = 16,4 Hz, 1 H), 6,60 (d, *J* = 16,4 Hz, 1 H), 6,00 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 5,44-5,26 (m, 1 H), 5,01 (d, *J* = 12,1 Hz, 1 H), 4,80 (d, *J* = 12,1 Hz, 1 H), 4,61 (s a, 1 H), 4,33-4,19 (m, 1 H), 3,81 (dd, *J* = 7,4, 4,3 Hz, 1 H), 3,71-3,59 (m, 2H), 3,53-3,38 (m, 2H), 2,34-2,22 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,15-2,00 (m, 2H), 1,97-1,81 (m, 3H), 1,75-1,68 (m, 3H), 1,67 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,00 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,94 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). CLEM (m/z) 881,1 / 883,1 [M+H]⁺ Tr = 4,37 min.

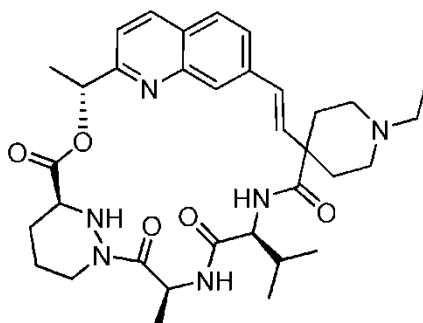


A una solución de 126e (227 mg, 0,26 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadieron agua (4 ml) e hidróxido de litio (19 mg, 0,77 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se inactivó con ácido clorhídrico acuoso 1 M (0,25 ml, 0,25 mmol). La solución resultante se concentró hasta un resto en bruto que se co-evaporó dos veces con tetrahidrofurano (20 ml), dos veces con acetonitrilo anhidro (20 ml) y dos veces con tolueno anhidro (20 ml). El sólido de color blanco resultante se secó a alto vacío durante una noche y se usó sin purificación adicional. En un matraz secado en horno, purgado con argón se colocaron anhídrido 2-metil-6-nitrobenzoico (344 mg, 1 mmol), 4-dimetilaminopiridina (366 mg, 3 mmol) y 1,2-dicloroetano anhidro (200 ml). La solución resultante se calentó a 50 °C y el ácido seco en bruto se añadió gota a gota mediante una jeringa como una solución en *N,N*-dimetilformamida seca (10 ml) durante 12 horas. Se usó una porción adicional de *N,N*-dimetilformamida seca (2 x 5 ml) para completar la transferencia cuantitativa. Después de agitar durante 2 horas adicionales a 50 °C, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con agua (100 ml, se añadieron 5 ml de salmuera para soportar la separación). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El resto resultante se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con ácido cítrico al 10 % (100 ml), NaHCO₃ saturado (100 ml), agua (100 ml, se añadieron 5 ml de salmuera para soportar la separación). La fase acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-40 % y metanol (4/1) en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (145 mg, 81 %) en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,23 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 8,04-7,93 (m, 1 H), 7,82 (s, 2H), 7,68-7,60 (m, 1 H), 7,43 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 6,47 (d, *J* = 16,4 Hz, 6,35 (d, *J* = 16,6 Hz, 1 H), 5,98-5,85 (m, 1 H), 5,81-5,64 (m, 1 H), 4,45-4,27 (m, 1 H), 3,94-3,78 (m, 1 H), 2,34-2,20 (m, 2H), 2,10-1,99 (m, 2H), 1,97-1,87 (m, 2H), 1,75 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,68 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,51 (s, 9H), 1,41-1,29 (m, 4H), 1,07-0,93 (m, 6H). CLEM (m/z) 691,3 [M+H]⁺ Tr = 2,72 min.

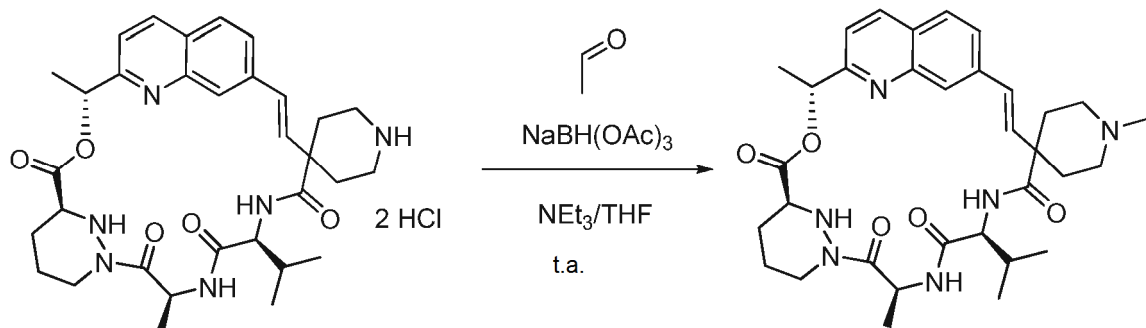


El Compuesto 127 (9 mg, 0,014 mmol) se disolvió en THF seco (5 ml). Esta mezcla se purgó dos veces con argón y se añadieron benzaldehído (1,6 mg, 0,015 mmol), trietil amina (4,1 mg, 0,04 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (4 mg, 0,019 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, se concentró a presión reducida, el resto resultante se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (10 ml), agua (10 ml), se añadieron 5 ml de salmuera para soportar la separación). La fase acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El resto se purificó por HPLC preparatoria (Gemini 5u C18 110Å column, acetonitrilo al 5-100 %/agua, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar la sal del ácido bis-trifluoroacético del compuesto del título (2 mg, 16 %) en forma de un polvo de color blanco después de la evaporación. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,24 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,85 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,56-7,53 (m, 5H), 6,39-6,37 (m, 2H), 5,93 (c, *J* = 6,5 Hz, 1 H), 5,76 (c, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 5,40-5,35 (m, 1H), 4,42-4,30 (m, 2H), 3,90-3,81 (m, 1H), 3,72-3,61 (m, 3H), 3,19-3,01 (m, 1H), 2,80-2,50 (m, 3H), 2,10-1,92 (m, 4H), 1,74 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,73-1,68 (m, 2H), 1,67 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,38-1,28 (m, 2H), 0,99 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,95 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). CLEM (*m/z*) 681,3 [M+H], Tr = 2,21 min.

Ejemplo 129: Compuesto 129



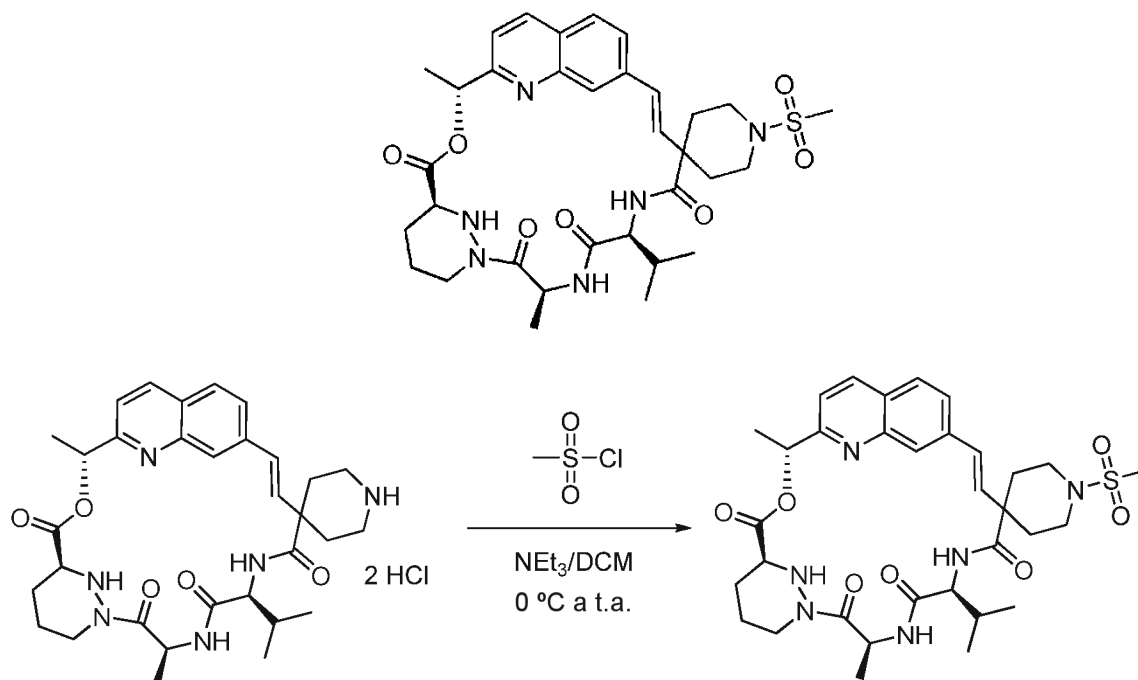
20



Se disolvió el Compuesto 127 (9 mg, 0,014 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 ml). Esta mezcla se purgó dos veces con argón y se añadieron acetaldehído (1,2 mg, 0,027 mmol), trietil amina (4,1 mg, 0,04 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (6 mg, 0,027 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante un día, se concentró a presión reducida, el resto resultante se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (10 ml), agua (10 ml), se añadieron 5 ml de salmuera para soportar la separación). La fase acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10

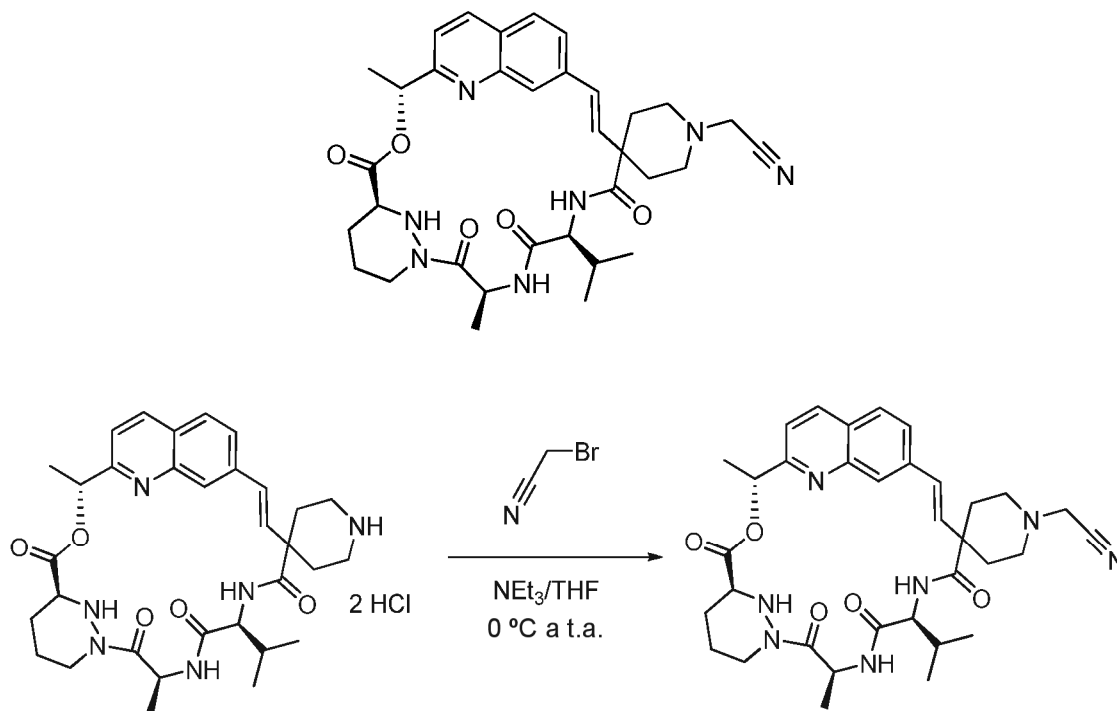
ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El resto se purificó por HPLC preparatoria (Gemini 5u C18 110Å column, acetonitrilo al 5-100%/agua, modificador de ácido trifluoroacético al 0,1 %) para proporcionar la sal del ácido bis-trifluoroacético del compuesto del título (8 mg, 68 %) en forma de un polvo de color blanco después de la evaporación. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,86 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,66 (dd, *J* = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 16,3 Hz, 1 H), 6,31 (d, *J* = 16,3 Hz, 1 H), 6,23 (c, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 5,65 (c, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 4,43 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 3,87-3,77 (m, 1 H), 3,71-3,60 (m, 1 H), 3,24-3,12 (m, 2H), 2,90-2,75 (m, 2H), 2,66-2,57 (m, 1 H), 2,51-2,35 (m, 2H), 1,97-1,81 (m, 1 H), 1,77 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,43-1,31 (m, 8H), 1,29-1,22 (m, 3H), 1,10 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,99 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). CLEM (m/z) 619,4 [M+H], Tr = 1,88 min.

Ejemplo 130: Compuesto 130



Se suspendió el Compuesto 127 (15 mg, 0,023 mmol) en diclorometano seco (10 ml). Esta mezcla se purgó dos veces con argón y se enfrió a 0 °C. La trietil amina (9 mg, 0,092 mmol) estaba a 0 °C. Después de agitar durante 10 minutos a 0 °C, se añadió cloruro de metanosulfonilo (3 mg, 0,025 mmol) como una solución en diclorometano seco (5 ml) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se lavó con NaHCO₃ saturado (10 ml), agua (10 ml, se añadieron 5 ml de salmuera para soportar la separación). La fase acuosa resultante se extrajo con diclorometano (10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de metanol al 0-10 % en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 65 %) en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,10 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,75-7,65 (m, 2H), 7,52 (s, 1 H), 7,30 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 6,37 (d, *J* = 16,5 Hz, 1 H), 6,24 (d, *J* = 16,5 Hz, 1 H), 5,80 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 5,61 (c, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 4,36-4,24 (m, 1 H), 4,21 (d, *J* = 10,6 Hz, 1 H), 4,00 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,76-3,66 (m, 1H), 3,63-3,52 (m, 1H), 3,51-3,41 (m, 1H), 3,05-2,92 (m, 1H), 2,86-2,76 (m, 1 H), 2,74 (s, 3H), 2,68-2,55 (m, 1 H), 2,37-2,18 (m, 2H), 2,07-1,85 (m, 5H), 1,84-1,77 (m, 1 H), 1,69-1,64 (m, 1 H), 1,62 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,56-1,50 (m, 3H), 0,87 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H). CLEM (m/z) 669,3 [M+H], Tr = 3,08 min.

Ejemplo 131: Compuesto 131



5

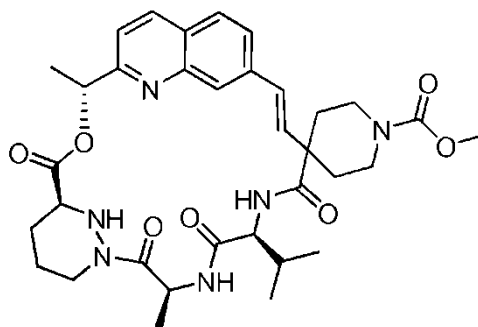
Se disolvió el Compuesto 127 (15 mg, 0,023 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml). Esta mezcla se purgó dos veces con argón y se enfrió a 0 °C. La trietil amina (9 mg, 0,092 mmol) estaba a 0 °C. Después de agitar durante 10 minutos a 0 °C, se añadió 2-bromoacetonitrilo (3 mg, 0,025 mmol) como una solución en tetrahidrofurano seco (2 ml) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, se concentró a presión reducida, el resto resultante se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (10 ml), agua (10 ml, se añadieron 5 ml de salmuera para soportar la separación). La fase acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de metanol al 0-15 % en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (9 mg, 62 %) en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,23 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,85-7,78 (m, 2H), 7,64 (s, 1 H), 7,43 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 6,44 (d, *J* = 16,5 Hz, 1 H), 6,34 (d, *J* = 16,5 Hz, 1 H), 5,94 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 5,74 (c, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 4,66-4,57 (m, 1 H), 4,47-4,39 (m, 1 H), 4,38-4,29 (m, 2H), 3,88-3,79 (m, 1 H), 3,70 (s, 2H), 2,94-2,87 (m, 1 H), 2,85-2,69 (m, 2H), 2,66-2,47 (m, 2H), 2,47-2,31 (m, 2H), 2,14-1,99 (m, 4H), 1,97-1,88 (m, 1 H), 1,75 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,67 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,05-0,97 (m, 6H). CLEM (m/z) 630,3 [M+H], Tr = 2,94 min.

10

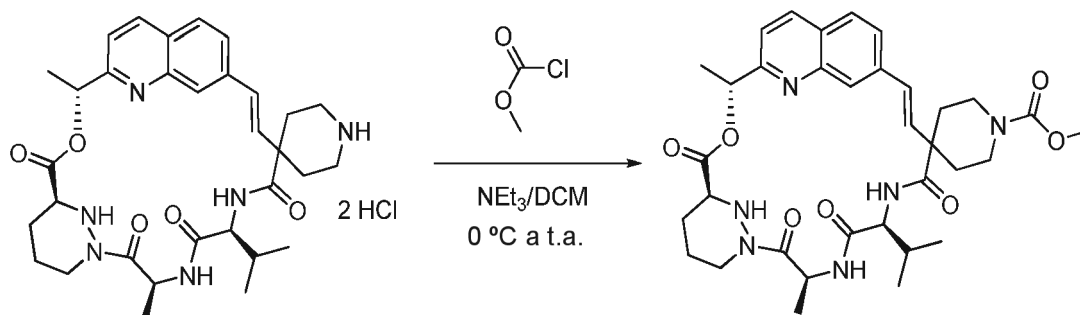
15

20

Ejemplo 132: Compuesto 132:

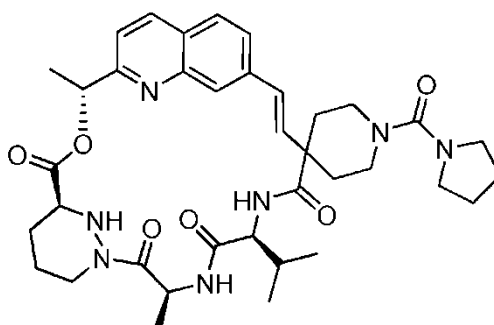


25

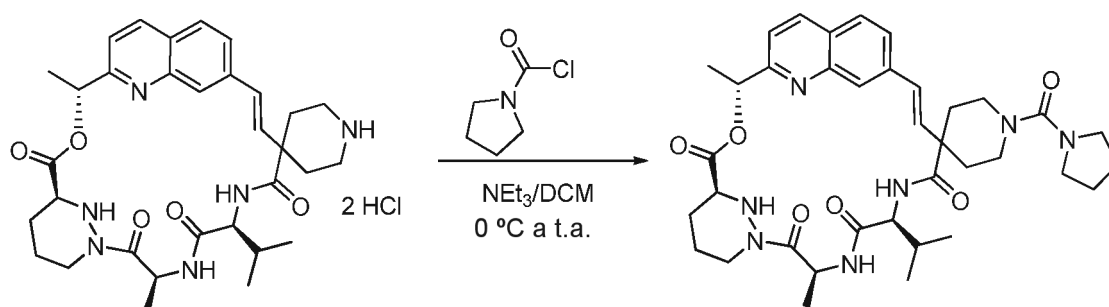


Se suspendió el Compuesto 127 (15 mg, 0,023 mmol) en diclorometano seco (10 ml). Esta mezcla se purgó dos veces con argón y se enfrió a 0 °C. La trietil amina (9 mg, 0,092 mmol) estaba a 0 °C. Después de agitar durante 10 minutos a 0 °C, se añadió cloroformiato de metilo (3,3 mg, 0,025 mmol) como una solución en diclorometano seco (5 ml) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se lavó con NaHCO₃ saturado (10 ml), agua (10 ml, se añadieron 5 ml de salmuera para soportar la separación). La fase acuosa resultante se extrajo con diclorometano (10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de metanol al 0-10 % en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (9 mg, 60 %) en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,87-7,81 (m, 2H), 7,65 (s, 1 H), 7,46-7,40 (m, 1H), 6,47 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 16,5 Hz, 1 H), 5,93 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 5,74 (c, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 4,64-4,59 (m, 1 H), 4,46-4,40 (m, 1 H), 4,37-4,28 (m, 2H), 4,09-4,01 (m, 1 H), 3,98-3,89 (m, 2H), 3,87-3,80 (m, 1 H), 3,73 (s, 3H), 3,21-3,01 (m, 2H), 2,82-2,71 (m, 1 H), 2,38-2,20 (m, 2H), 2,09-1,88 (m, 6H), 1,75 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,67 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,01 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H), 0,99 (d, *J* = 3,9 Hz, 3H). CLEM (m/z) 649,3 [M+H], Tr = 3,18 min.

Ejemplo 133: Compuesto 133



20

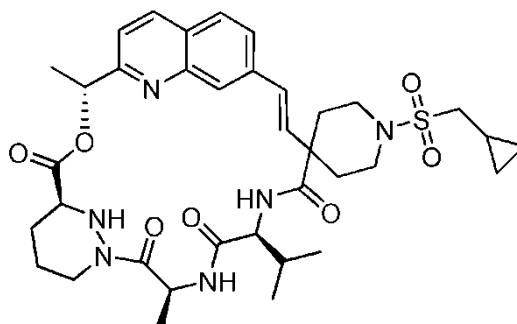


Se suspendió el Compuesto 127 (15 mg, 0,023 mmol) en diclorometano seco (10 ml). Esta mezcla se purgó dos veces con argón y se enfrió a 0 °C. La trietil amina (9 mg, 0,092 mmol) estaba a 0 °C. Después de agitar durante 10 minutos a 0 °C, se añadió cloruro de pirrolidina-1-carbonilo (4,6 mg, 0,035 mmol) como una solución en diclorometano seco (5 ml) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, después se lavó con NaHCO₃ saturado (10 ml), agua (10 ml, se añadieron 5 ml de salmuera para soportar la separación). La fase acuosa resultante se extrajo con diclorometano (10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de metanol al 0-10 % en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 63 %) en forma de un sólido de color blanco después de la

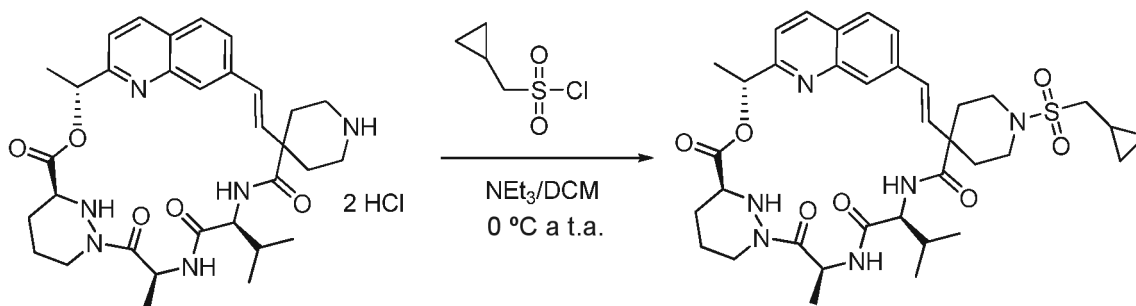
30

5 evaporación. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,67 (d, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 8,23 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 7,85-7,79 (m, 2H), 7,65 (s, 1 H), 7,48-7,34 (m, 1 H), 6,49 (d, *J* = 16,6 Hz, 1 H), 6,35 (d, *J* = 16,4 Hz, 1 H), 5,99-5,87 (m, 1 H), 5,81-5,69 (m, 1 H), 4,48-4,27 (m, 1 H), 3,87-3,58 (m, 1 H), 3,45-3,39 (m, 4H), 3,22-3,12 (m, 1H), 3,08-2,97 (m, 1H), 2,82-2,70 (m, 1H), 2,37-2,17 (m, 3H), 2,08-1,97 (m, 6H), 1,97-1,84 (m, 4H), 1,75 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,66-1,44 (m, 2H), 1,68 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,01 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). CLEM (m/z) 688,4 [M+H], Tr = 3,16 min.

Ejemplo 134: Compuesto 134



10



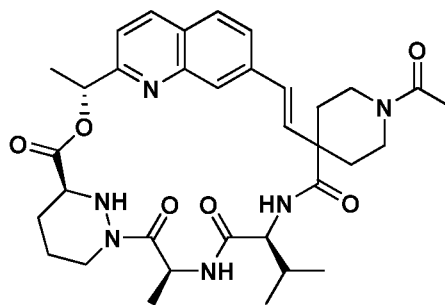
15

20

25

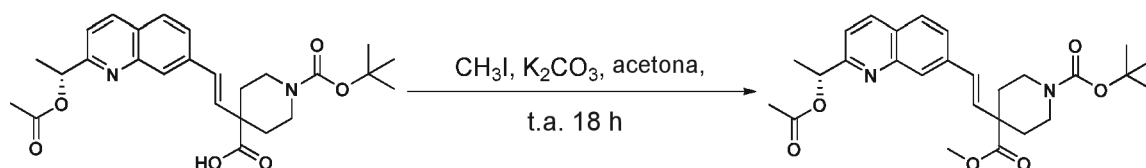
Se suspendió el Compuesto 127 (15 mg, 0,023 mmol) en diclorometano seco (10 ml). Esta mezcla se purgó dos veces con argón y se enfrió a 0 °C. La trietil amina (9 mg, 0,092 mmol) estaba a 0 °C. Después de agitar durante 10 minutos a 0 °C, se añadió cloruro de ciclopropilmetanosulfonilo (4 mg, 0,025 mmol) como una solución en diclorometano seco (5 ml) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se lavó con NaHCO₃ saturado (10 ml), agua (10 ml, se añadieron 5 ml de salmuera para soportar la separación). La fase acuosa resultante se extrajo con diclorometano (10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de metanol al 0-10 % en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (9 mg, 55 %) en forma de un sólido de color blanco después de la evaporación. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,23 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,87-7,77 (m, 2H), 7,66 (s, 1 H), 7,43 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 6,48 (d, *J* = 16,8 Hz, 1 H), 6,36 (d, *J* = 16,4 Hz, 1 H), 5,94 (c, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 5,75 (c, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 4,48-4,39 (m, 1 H), 4,37-4,27 (m, 1 H), 3,88-3,76 (m, 2H), 3,71-3,62 (m, 1 H), 3,28-3,15 (m, 4H), 3,07-2,96 (m, 1 H), 2,82-2,66 (m, 1 H), 2,49-2,25 (m, 2H), 2,14-1,85 (m, 3H), 1,75 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,68 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,20-1,07 (m, 1 H), 1,00 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H), 0,80-0,64 (m, 4H), 0,53-0,35 (m, 4H). CLEM (m/z) 709,4 [M+H], Tr = 3,43 min.

Ejemplo 135: Compuesto 135



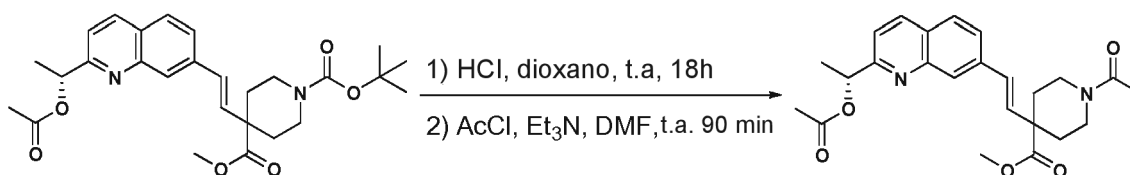
30

Compuesto 135a



5 A 126d (1,3 g, 2,77 mmol) en acetona (30 ml, 0,1 M) se le añadieron carbonato potásico (595,2 mg, 5,55 mmol) y yoduro de metilo (0,35 ml, 4,16 mmol). Después de 18 horas, la reacción se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (EtOAc al 25-50 %/hexano) proporcionó el 135a (541,4 mg, 41 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,74 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,56 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H), 6,04 (c, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,13 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,04 (s, 6H), 1,76 (m, 2H), 1,67 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,46 (s, 9H). CLEM (m/z) RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,74 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,56 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,63 (d, $J = 16,3$ Hz, 1 H), 6,37 (d, $J = 16,3$ Hz, 1 H), 6,04 (c, $J = 6,6$ Hz, 1 H), 3,80 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,13 (t, $J = 11,2$ Hz, 2H), 2,28 (d, $J = 14,0$ Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,76 (t, $J = 10,0$ Hz, 2H), 1,67 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,47 (d, $J = 12,0$ Hz, 9H). CLEM (m/z) 483,51 [M+H].

15 Compuesto 135b

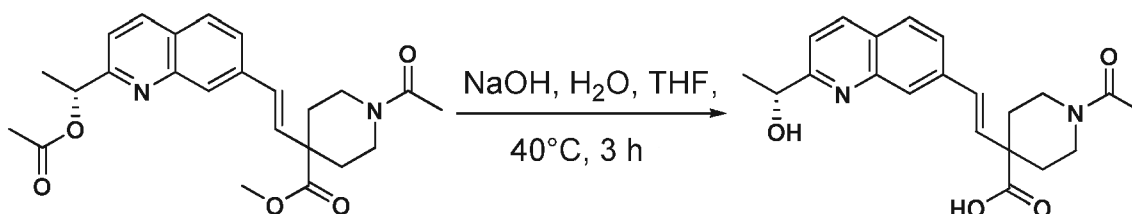


20 Al 135a (541,5 mg, 1,12 mmol) se le añadió una solución del HCl (11,2 ml, 4 M en dioxano, 0,1 M). Después de agitar durante 18 horas, la reacción se concentró al vacío para proporcionar la amina libre en forma de un sólido de color amarillo (502,0 mg).

25 A la amina libre (99,5 mg, 0,220 mmol) en DMF (2,2 ml, 0,1 M) se le añadió trietil amina (0,10 ml, 0,725 mmol) seguido de cloruro de acetilo (0,02 ml, 0,264 mmol). Después de 90 minutos, se añadieron agua (3 ml) y NaHCO_3 (ac.) sat. (2 ml). Después, la reacción se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío para proporcionar 135b (73,7 mg, 79 %) en forma de un resto de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,12 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H), 6,38 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 6,06 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,68 (m, 1 H), 3,33 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,34 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,68 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). CLEM (m/z) 425,35 [M+H].

30

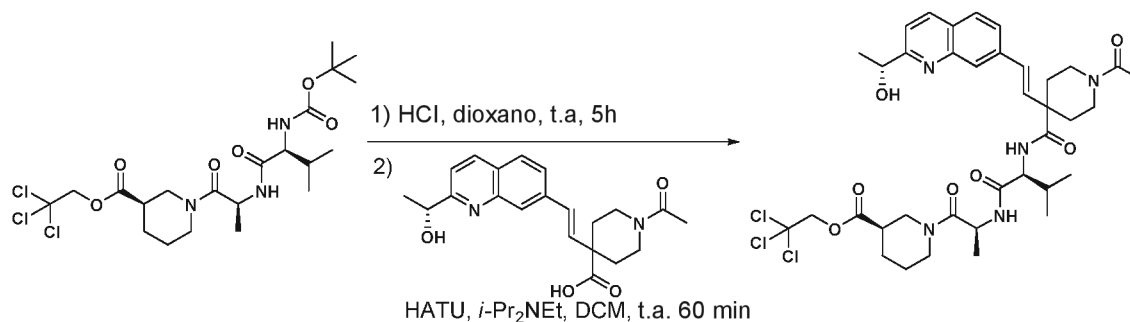
Compuesto 135c



35 Al 135b (117,3 mg, 0,353 mmol) en THF (1,5 ml, 0,25 M) y agua (1,5 ml, 0,25 M) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (236,7 mg, 1,06 mmol) y la mezcla se calentó a 40 °C. Después de 5 horas, la reacción se enfrió a ta, se acidificó con HCl 1 M (ac.) a ~pH 4 y se concentró al vacío para proporcionar 135c (166,5 mg, 99 %) en forma de un sólido de color naranja. CLEM (m/z) 369,10 [M+H].

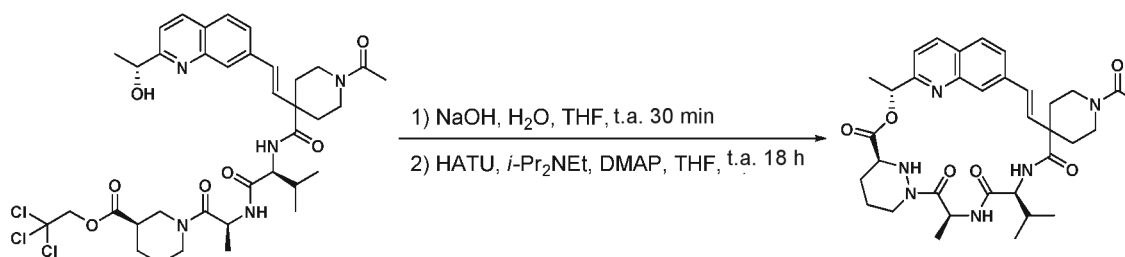
40

Compuesto 135d



5 A 1 e (166,5 mg, 0,366 mmol) en DCM (0,73 ml, 0,5 M) se le añadió una solución HCl (0,37 ml, 4 M en dioxano, 1 M). Después de agitar durante 30 minutos, la reacción se concentró al vacío para proporcionar el dipéptido libre en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido.

10 A 135c (90,0 mg, 0,244 mmol) en DCM (5 ml, 0,05 M) se le añadieron *i*-Pr₂NEt (0,51 ml, 2,93 mmol) y dipéptido en DCM (5 ml), seguido de HATU (110,3 mg, 0,366 mmol). Después de 60 minutos, se añadió NaHCO₃ (ac.) sat. (10 ml) y las fases se separaron. La acuosa se extrajo con DCM (2 x 15 ml); y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (EtOAc al 20-100 %/hexano) proporcionó el 135d (19,7 mg, 10 %) en forma de una espuma de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (t, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,75 (dd, *J* = 8,5, 4,5 Hz, 1 H), 7,59 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,34 (dd, *J* = 8,4, 3,9 Hz, 1 H), 6,75 (m, 2H), 6,43 (m, 1 H), 5,04 (m, 1 H), 4,93 (m, 1 H), 4,68 (t, *J* = 11,7 Hz, 2H), 4,28 (m, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,10 (m, 1 H), 2,90 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,93 (m, 3H), 1,73 (m, 3H), 1,57 (dd, *J* = 6,5, 4,3 Hz, 3H), 1,29 (m, 3H), 0,88 (m, 6H). CLEM (m/z) 781,17 [M+H].

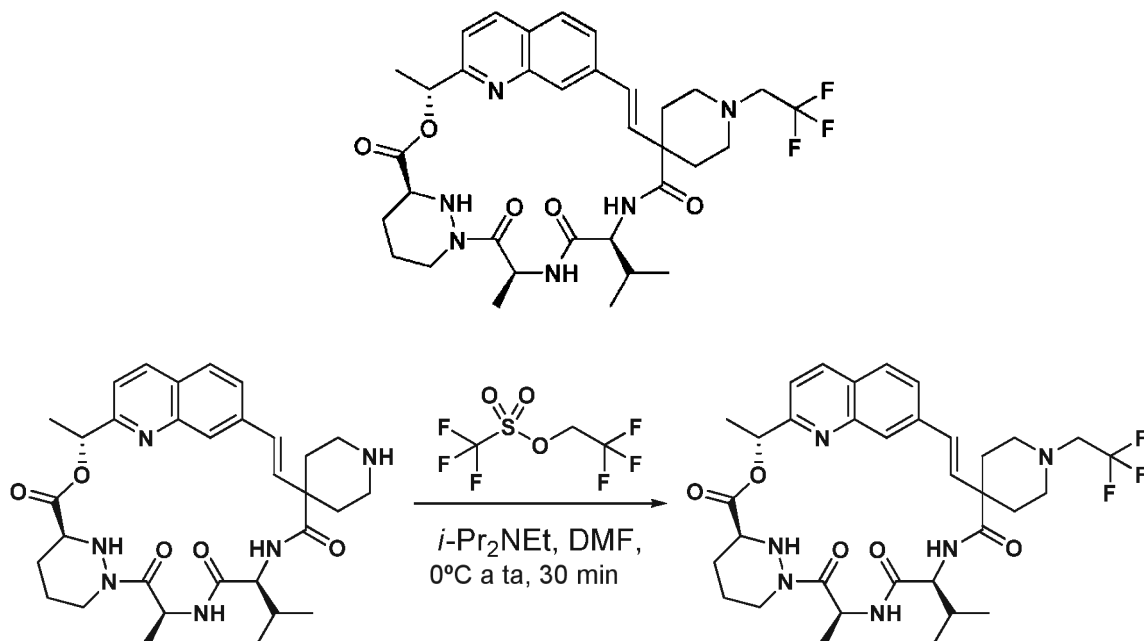


20 A 135d (19,7 mg, 0,026 mmol) en THF (1 ml, 0,025 M) se le añadió NaOH (ac.) 0,1 M (0,51 ml, 0,051 mmol). Después de 60 minutos, la reacción se acidificó con ~pH 4 con HCl 1 M (ac.), se concentró al vacío y se trituró Et₂O.

25 El material en bruto se disolvió en DCE (1 ml, 0,05 M) y se añadió gota a gota mediante una bomba de jeringa a una mezcla de DMAP (31,3 mg, 0,230 mmol) y 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (54,1 mg, 0,153 mmol) en DCE (13 ml, 0,005 M) a 45 °C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente a medida que la adición se prolongó durante 30 min. Después de 18 horas, la reacción se diluyó con MeCN y se purificó por HPLC prep. (Gemini, MeCN al 30-70 %/H₂O) para proporcionar el Compuesto 135 (3,2 mg, 20 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,63 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 7,51 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,45 (t, *J* = 6,3 Hz, 1 H), 6,33 (dd, *J* = 22,5, 12,3 Hz, 2H), 6,14 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 5,86 (m, 1H), 5,74 (m, 1H), 4,45 (d, *J* = 14,1 Hz, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,60 (m, 1 H), 2,58 (m, 1 H), 2,28 (m, 1 H), 1,97 (s, 1 H), 1,93 (s, 3H), 1,82 (m, 1 H), 1,66 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,60 (m, 2H), 1,53 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H), 1,45 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,91 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 0,87 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H). CLEM (m/z) 781,17 [M+H]. CLEM (m/z) 633,28 [M+H]. Tr = 5,29 min.

35

Ejemplo 136: Compuesto 136



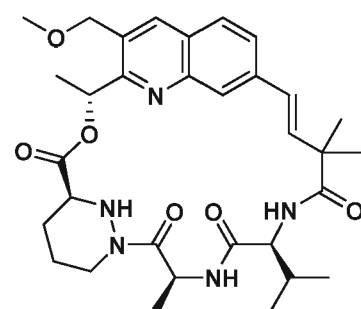
5

Al 127 (16,5 mg, 0,025 mmol) en DMF (0,50 ml, 0,05 M) a 0 °C se le añadió *i*-Pr₂NEt (0,30 ml, 1,63 mmol), seguido de trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetil (231,3 mg, 0,025 mmol) en DMF (0,25 ml, 0,1 M) y la mezcla se calentó a ta. Después de 30 min, la reacción en bruto se diluyó con MeCN (2 ml) y se purificó por HPLC prep. (Gemini, MeCN al 50-65 %/H₂O) para proporcionar el Compuesto 136 (3,1 mg, 16 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,69 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 6,37 (d, *J* = 16,3 Hz, 2H), 6,22 (d, *J* = 16,5 Hz, 1 H), 6,16 (d, *J* = 10,2 Hz, 1 H), 5,95 (m, 1 H), 5,80 (m, 1 H), 4,53 (d, *J* = 12,9 Hz, 1 H), 4,22 (t, *J* = 9,7 Hz, 1 H), 3,71 (m, 4H), 3,37 (m, 2H), 3,10 (m, 1 H), 3,01 (m, 3H), 2,88 (m, 1 H), 2,69 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,34 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 2,04 (d, *J* = 29,6 Hz, 4H), 1,72 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,60 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,52 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,44 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H), 1,00 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 0,96 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -69,44 (s). CLEM (*m/z*) 673,26 [M+H]. Tr = 5,13 min.

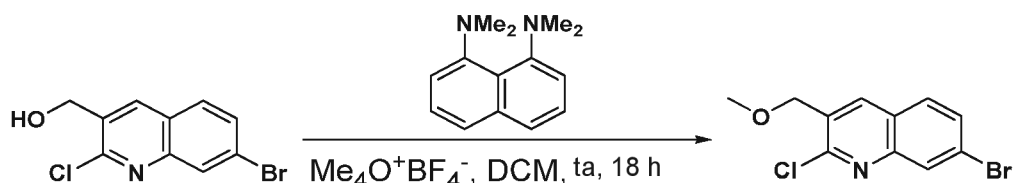
10

15

Ejemplo 137, Compuesto 137



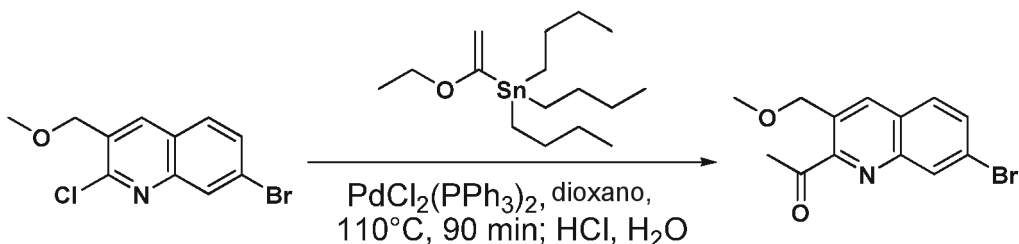
Compuesto 137a



20

Al (7-bromo-2-cloroquinolin-3-il)metanol (obtenido a partir de BioBlocks, Inc.), (2,5 g, 9,17 mmol) en DCM (45 ml, 0,2 mmol) se le añadieron N^1,N^1,N^8,N^8 -tetrametilnaftaleno-1,8-diamina (9,44 g, 45,9 mmol) y tetrafluoroborato de trimetiloxonio (5,14 g, 45,9 mmol). Después de 18 horas, se añadió HCl (ac.) 1 M (37 ml, 36,7 mmol) y las capas se separaron. El acuoso se extrajo con DCM (75 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (EtOAc al 20-100 %/hexano) proporcionó el 137a (1,08 g, 50 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,23 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,71 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 7,65 (dd, $J = 8,7, 1,8$ Hz, 1 H), 4,64 (d, $J = 1,1$ Hz, 2H), 3,58 (s, 3H). CLEM (m/z) 288,01 [M+H].

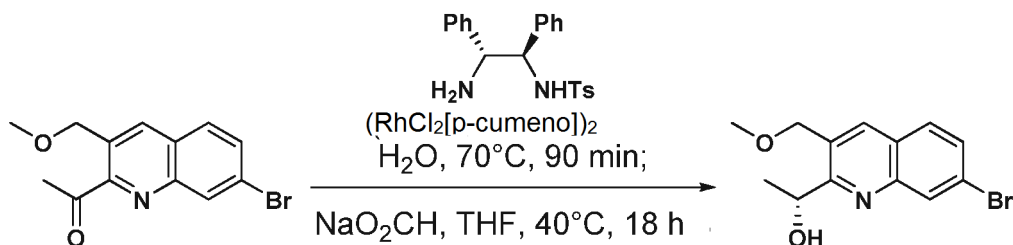
10 Compuesto 137b



A 137a (1,29 g, 4,19 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (588,2 mg, 0,838 mmol) en dioxano (8,5 ml, 0,5 M) se le añadió tributil(1-etoxivinil)estaño (1,4 ml, 4,19 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C. Después de 2 horas, la reacción se enfrió a ta y se añadió HCl (ac.) 1 M (8,38 ml). Después de 18 horas, la reacción se extrajo con EtOAc (100 ml), se lavó con $NaHCO_3$ (ac.) sat. (100 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (EtOAc al 0-50 %/hexano) proporcionó el 137b (429,6 mg, 33 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,73 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 2,84 (s, 3H). CLEM (m/z) 295,82 [M+H].

20

Compuesto 137c

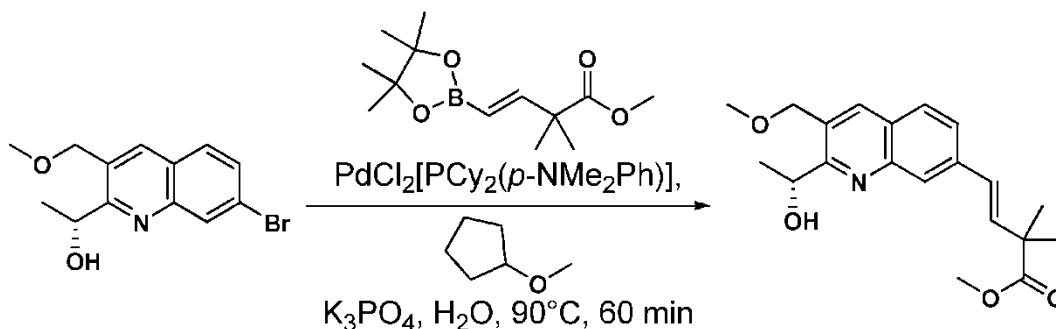


25

Una mezcla de dímero dicloro(p-cimeno)rutenio (II) (5,0 mg, 0,007 mmol) y (1R,2R)-(-)-N-p-tosil-1,2-difeniletildiamina (0,6 mg, 0,001 mmol) en agua (3 ml) se roció con argón. Después de 10 minutos, la mezcla se calentó a 70 °C. Después de 90 minutos, la mezcla se enfrió a ta. Después, se añadieron 137b (429,6 mg, 1,46 mmol) en THF (3 ml, 0,5 M) y formiato sódico (484,8 mg, 7,30 mmol) y la mezcla se calentó a 40 °C. Después de 18 horas, la reacción se enfrió a ta, se extrajo con EtOAc (60 ml), se lavó con agua (40 ml) y salmuera (40 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (EtOAc al 15-75 %/hexano) proporcionó el 137c (152,7 mg, 35 %) en forma de un resto amarillo pálido. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,68 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,61 (dd, $J = 8,7, 1,8$ Hz, 1 H), 5,11 (dd, $J = 12,7, 6,3$ Hz, 1H), 4,59 (d, $J = 2,8$ Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 1,48 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). CLEM (m/z). 297,91 [M+H].

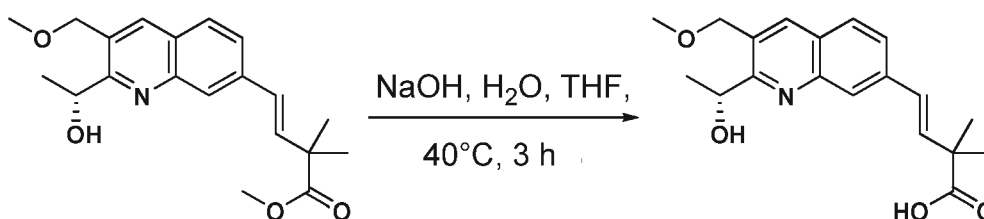
35

Compuesto 137d



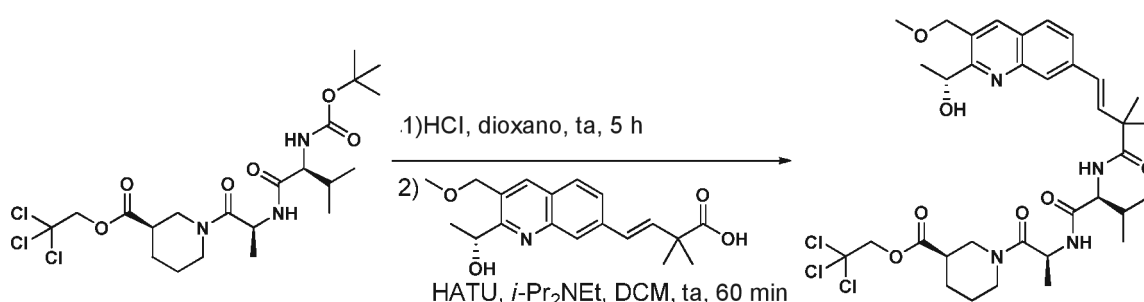
- 5 A 137c (152,3 mg, 0,516 mmol) y el éster borinato indicado (166,4, 0,619 mmol) en ciclopentil metil éter (1,7 ml, 0,3 M) se le añadieron cloruro de bis[(diclohexil)(4-dimetilaminofenil)fosfina]paladio (II) (22,5 mg, 0,025 mmol) y K_3PO_4 ac. 3 M (0,51 ml, 1,55 mmol) y se calentó a 90°C . Después de 60 minutos, la reacción se enfrió para diluir con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío para proporcionar 137d (325,5 mg, 99 %) en forma de un aceite de color pardo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,13 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,76 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,64 (d, $J = 8,5$ 1 H), 6,63 (m, 2H), 5,15 (s, 1 H), 4,62 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 1,51 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,47 (s, 6H). CLEM (m/z) 344,06 [M+H].
- 10

Compuesto 137e



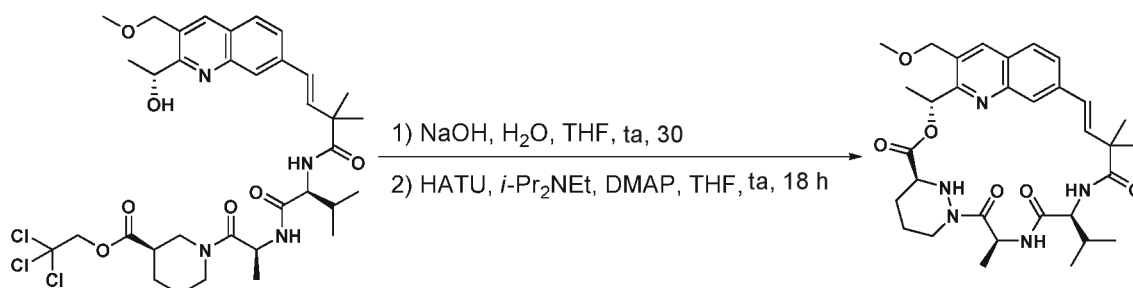
- 15 A 137d (325,5 mg, 0,516 mmol) en THF (9,5 ml, 0,1 M) se le añadió NaOH (ac.) 0,1 M (9,5 ml, 1,03 mmol) y se calentó a 40°C . Después de 4 horas, la reacción se enfrió a ta, se acidificó con HCl (ac.) 1 M (3,6 ml) a $\sim\text{pH}$ 4 y se concentró al vacío para proporcionar 137e (169,8 mg, 99 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (m/z) 330,07 [M+H].
- 20

Compuesto 137f



- 25 A 1 d (411,0 mg, 0,773 mmol) en DCM (0,6 ml, 0,5 M) se le añadió una solución HCl (0,78 ml, 4 M en dioxano, 1 M). Después de agitar durante 18 horas, la reacción se concentró al vacío para proporcionar el dipéptido libre en forma de un sólido amorfo, de color amarillo pálido.
- 30 A 137e (169,8 mg, 0,516 mmol) en DCM (16 ml, 0,3 M) se le añadieron *i*-Pr₂NEt (0,5 ml, 3,09 mmol), seguido de HATU (296,2 mg, 0,773 mmol). Después de 15 minutos, se añadieron el dipéptido libre y Pr₂NEt (0,5 ml, 3,09 mmol) en DCM (5 ml) a la mezcla éster activada. Después de 60 minutos, se añadió NaHCO_3 (ac.) sat. (15 ml) y las fases se separaron. La acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml); y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (EtOAc al 50-100 %/hexano) proporcionó el 137f (473,6 mg, 95 %) en forma de una espuma de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,12
- 35

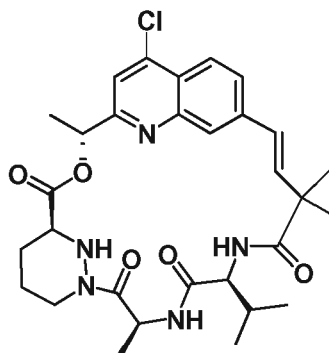
(s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,76 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,64 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,75 (d, $J = 16,2$ Hz, 1 H), 6,60 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 5,27 (p, $J = 6,9$ Hz, 1 H), 5,12 (m, 1 H), 4,90 (d, $J = 11,9$ Hz, 1 H), 4,66 (d, $J = 11,9$ Hz, 1 H), 4,60 (d, $J = 2,3$ Hz, 2H), 4,25 (m, 1 H), 3,81 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 3,70 (m, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,17 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,89 (s, 1 H), 1,69 (t, $J = 9,5$ Hz, 2H), 1,49 (d, $J = 6,2$ Hz, 4H), 1,46 (s, 10H), 1,44 (s, 4H), 1,41 (d, $J = 6,6$ Hz, 7H), 1,27 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,91 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,85 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). CLEM (m/z) 744,23 [M+H].



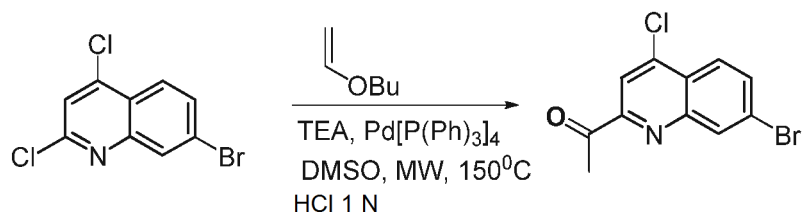
10 A 137f (365,0 mg, 0,492 mmol) en THF (10 ml, 0,05 M) se le añadió NaOH (ac.) 0,1 M (10 ml, 1,00 mmol). Después de 30 minutos, la reacción se acidificó con a ~pH 4 con HCl (ac.) 1 M (0,9 ml), se concentró al vacío y se trituró con THF/hexano.

15 El material en bruto se disolvió en THF (545 ml, 0,0003 M) y se añadieron *i*-Pr₂NEt (0,30 ml, 1,63 mmol), DMAP (5,3 mg, 0,032 mmol), y HATU (95,1 mg, 0,245 mmol). Después de 18 horas, la reacción se concentró al vacío diluyó con agua (30 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación por HPLC prep. (Gemini, MeCN al 40-65 %/H₂O) proporcionó el Compuesto 137 (33,0 mg, 11 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,17 (s, 2H), 7,78 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,65 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 6,47 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 6,09 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,99 (m, 2H), 5,66 (m, 1 H), 4,83 (d, $J = 12,3$ Hz, 1 H), 4,59 (d, $J = 12,3$ Hz, 1 H), 4,48 (d, $J = 13,8$ Hz, 1 H), 4,15 (t, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 3,75 (m, 1 H), 2,54 (t, $J = 11,3$ Hz, 1 H), 1,94 (m, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,63 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,55 (d, $J = 20,0$ Hz, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 0,95 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,90 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). CLEM (m/z) 594,52 [M+H]. Tr = 5,28 min.

Ejemplo 138: Compuesto 138



Compuesto 138a

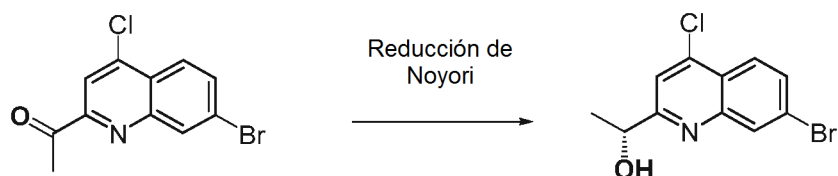


25 Una mezcla de 7-bromo-2,4-dicloroquinolina (obtenido de Aces Pharma, Inc.), (1,2 g, 4,1 mmol), trietilamina (2,07 g, 20,5 mmol), 1-(viniloxi)butano (7 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,3 g, 0,26 mmol) en DMSO anhidro (10 ml) en un tubo de microondas se calentó a 150 °C durante 5 horas y se diluyó con EtOAc (100 ml). El producto en bruto se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el producto en bruto se disolvió en acetonitrilo (20 ml) y HCl 1 N (20 ml). Después de la extracción con EtOAc (2x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y la

concentración, el resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 1:1 para proporcionar el compuesto del título 138a (420 mg, 34 %). RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,16 (s, 1 H), 7,96 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,83 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 2,95 (s, 3H), 2,89 (s, 3H). CLEM (m/z) 286,0[M+H]. Tr = 2,86 min.

5

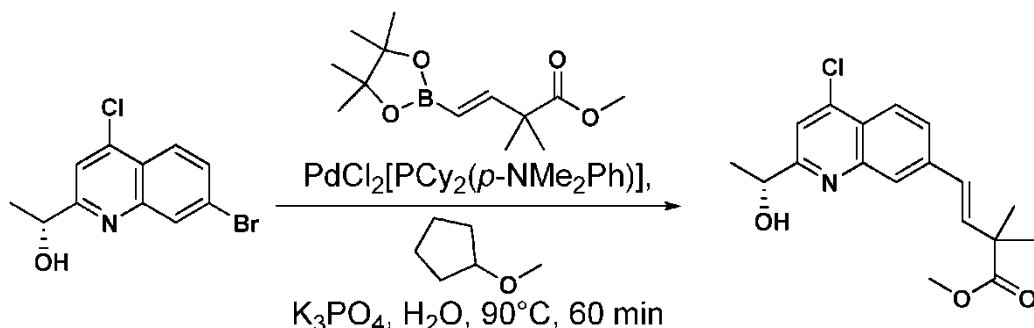
Compuesto 138b



10 Se suspendieron dímero dicloro (*p*-cimeno) rutenio (II) (5,1 mg, 0,0084 mmol) y (1*R*,2*R*)-(-)-*N*-*p*-tosil-1,2-difeniletilenediamina (7,5 mg, 0,001 mmol) en agua desgasificada (7,5 ml) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. La mezcla se agitó a 70 °C en nitrógeno durante 90 minutos. La mezcla turbia de color naranja resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadieron 138a sólido (0,5 g, 1,67 mmol) seguido de tetrahidrofurano desgasificado (7,5 ml) y formiato sódico (0,57 g, 8,35 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 40 °C durante 3 horas y se dejó enfriar. Después se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua (2 x). Los lavados acuosos se volvieron a extraer con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporaron. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con *iso*-hexanos/acetato de etilo 2:1 para proporcionar el compuesto del título 138b (0,36 g, 72 %) en forma de un sólido de color púrpura. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,93 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,76 (dd, *J* = 8,9, 1,2 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 5,17 - 4,76 (m, 1 H), 2,91 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,57 (dd, *J* = 6,7, 1,2 Hz, 3H). CLEM (m/z) 288,1 [M+H]. Tr = 2,06 min.

25 Compuesto 138c

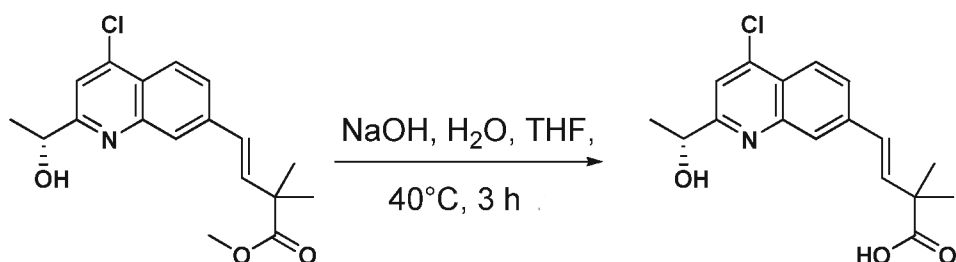
25



30 A 138b (152,3 mg, 0,5 mmol) y éster borinato (166,4, 0,619 mmol) en ciclopentil metil éter (1,7 ml, 0,3 M) se les añadió cloruro de bis[(dicrohexil)(4-dimetilaminofenil)fosfina]paladio (II) (22,5 mg, 0,025 mmol) y K₃PO₄ (ac.) 3 M (0,51 ml, 1,55 mmol) y se calentó a 90 °C. Después de 60 minutos, la reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar el Intermedio 138c (325,5 mg, 99 %) en forma de un aceite de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,72 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,64 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 6,60 (m, 2H), 5,14 (s, 1 H), 4,62 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 1,50 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 1,47 (s, 6H). CLEM (m/z) 334,06 [M+H].

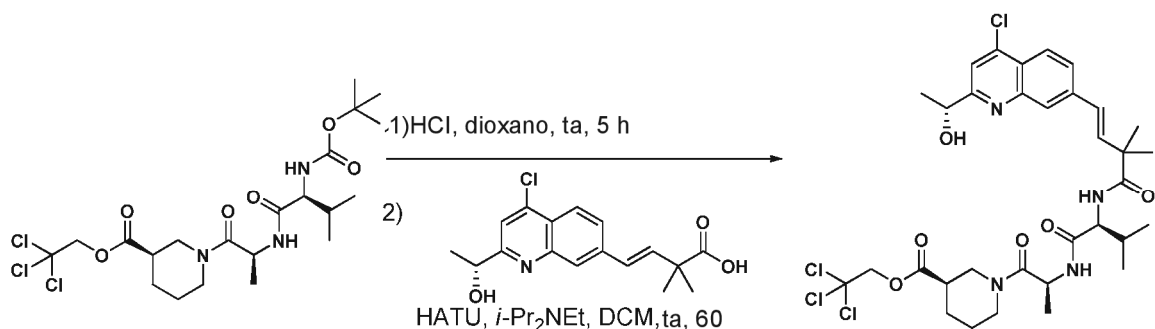
35

Compuesto 138d



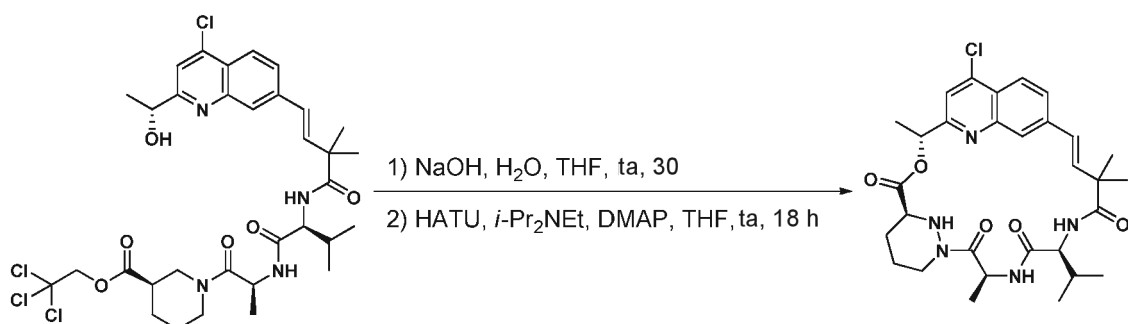
- 5 Al Intermedio 138c (325,5 mg, 0,5 mmol) en THF (9,5 ml, 0,1 M) se le añadió NaOH ac. 0,1 M (9,5 ml, 1,03 mmol) y se calentó a 40 °C. Después de 4 horas, la reacción se enfrió a ta, se acidificó con HCl ac. 1 M (3,6 ml) a ~pH 4 y se concentró al vacío para proporcionar el 138d (169,8 mg, 99 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (m/z) 320,2 [M+H].

10 Compuesto 138e



- 15 A 1 d (411,0 mg, 0,773 mmol) en DCM (0,6 ml, 0,5 M) se le añadió una solución HCl (0,78 ml, 4 M en dioxano, 1 M). Después de agitar durante 18 horas, la reacción se concentró al vacío para proporcionar el dipéptido libre en forma de un sólido amorfo, de color amarillo pálido.

- 20 A 138d (170 mg, 0,516 mmol) en DCM (17 ml, 0,3 M) se le añadieron *i*-Pr₂NEt (0,5 ml, 3,09 mmol), seguido de HATU (296,2 mg, 0,773 mmol). Después de 15 minutos, se añadieron el dipéptido libre y *i*-Pr₂NEt (0,5 ml, 3,09 mmol) en DCM (5 ml) a la mezcla de éster activada. Después de 60 minutos, se añadió NaHCO₃ (ac.) sat. (15 ml) y las fases se separaron. La acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml); y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (EtOAc al 50-100 %/hexano) proporcionó el 138e (473,6 mg, 95 %) en forma de una espuma de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 6,75 (d, *J* = 16,2 Hz, 1 H), 6,65 (d, *J* = 16,2 Hz, 1 H), 6,34 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 5,27 (p, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 5,12 (m, 1 H), 4,95 (d, *J* = 11,9 Hz, 1 H), 4,66 (d, *J* = 11,9 Hz, 1 H), 4,62 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 4,25 (m, 1 H), 3,81 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 3,70 (m, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,21 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,89 (s, 1 H), 1,69 (t, *J* = 9,5 Hz, 2H), 1,49 (d, *J* = 6,2 Hz, 4H), 1,46 (s, 10H), 1,34 (s, 4H), 1,41 (d, *J* = 6,6 Hz, 7H), 1,26 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,92 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,87 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). CLEM (m/z) 733,1 [M+H].



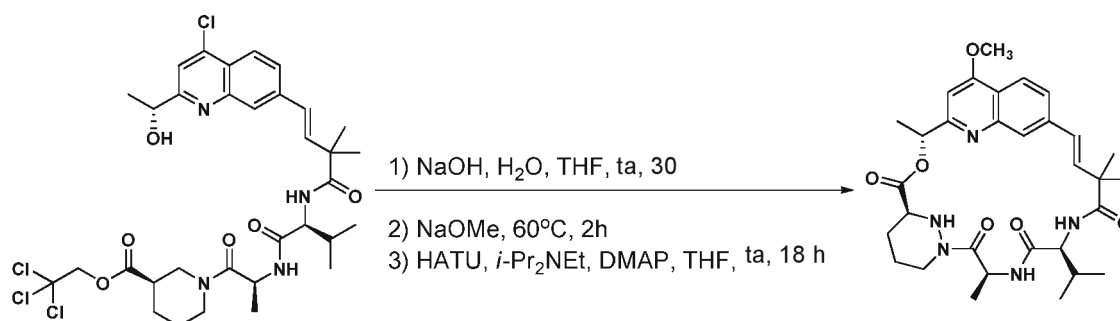
30

A 138e (365,0 mg, 0,492 mmol) en THF (10 ml, 0,05 M) se añadió NaOH ac. 0,1 M (10 ml, 1,00 mmol). Después de 30 minutos, la reacción se acidificó a pH 4 con HCl ac. 1 M (0,9 ml), se concentró al vacío y se trituró con THF/hexano.

- 5 El material en bruto se disolvió en THF (545 ml, 0,0003 M) y se añadieron *i*-Pr₂NEt (0,30 ml, 1,63 mmol), DMAP (5,3 mg, 0,032 mmol), y HATU (95,1 mg, 0,245 mmol). Después de 18 horas, la reacción se concentró al vacío diluyó con agua (30 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación por HPLC prep. (Gemini, MeCN al 40-65 %/H₂O) proporcionó el Compuesto 138 (30 mg, 10 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,11 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 7,89 (m, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 6,52 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 6,22 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 5,84 (m, 1H), 5,69 (m, 1 H), 4,42 (cm, 2H), 4,26 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 3,77 (m a, 1 H), 2,73 (m, 1 H), 1,90 (m, 3H), 1,65 (m, 6H), 1,44 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 0,94 (m, 6H). CLEM (m/z) 584,5 [M+H]. Tr = 2,28 min.

Ejemplo 139: Compuesto 139

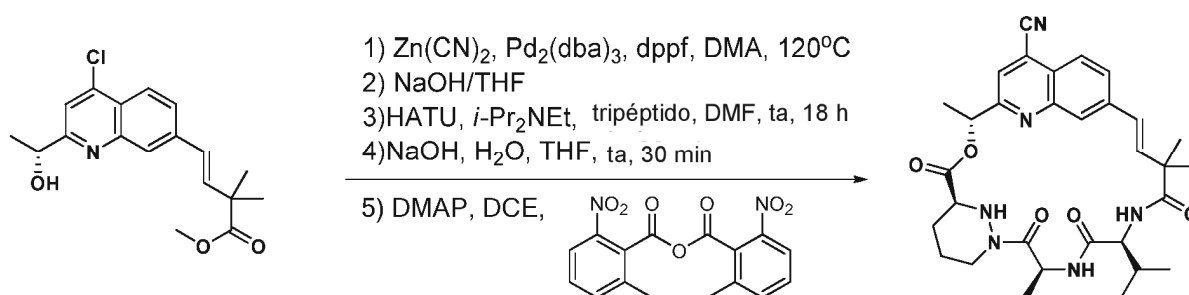
15



- 138e 50 mg en 5 ml en THF/agua se hidroliza primero para retirar el éster de TCE. El producto bruto resultante se recogió en solución de MeOH/NaOMe calentada a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 7 con NaCl ac. HCl y la mezcla en bruto se concentraron hasta un resto que se recogió en DMF y se cicló usando HATU. El producto de ciclación resultante se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa. El producto resultante, 6 mg, se obtuvo después de la retirada del disolvente a través de un rotovap y alto vacío. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 8,03 (s, 1 H), 7,60 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 6,68 (s, 2H), 6,43 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 6,29 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 5,85 (m, 1 H), 5,66 (m, 1H), 4,37 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,73 (m, 1 H), 3,49 (m, 1 H), 1,51 (m, 3H), 1,70-1,45 (cm, 9H). CLEM (m/z) 580,1 [M+H]. Tr = 2,15 min.

25

Ejemplos 140 y 141: Compuestos 140 y Compuesto 141

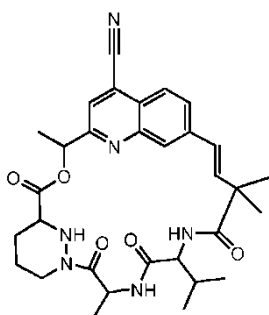


30

- El compuesto 138c, 150 mg (0,5 mmol, 1 equiv.) en 5 ml en DMA se calentó con 1,2 equiv Zn(CN)₂ a 120 °C en presencia de catalizador de Pd durante 1 h. Después, el producto no purificado (150 mg) se hidrolizó, y se acopló con el tripéptido 1e usando las condiciones indicadas para el Ejemplo 7. Después de la hidrólisis de TCE mediante tratamiento con NaOH y neutralización, el ácido seco intermedio se lactonizó usando condiciones estándar de Shiina. La mezcla de reacción se ajustó a pH 7 con HCl ac. 1 N y la mezcla en bruto se concentró hasta un resto que se recogió en DMF y se purificó a través de HPLC preparativa de fase inversa. El producto resultante, el Compuesto 140, 2 mg, se obtuvo en un rendimiento global del 0,7 % después de la retirada del disolvente a través de un rotovap y alto vacío. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 8,07 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 8,02 (m, 1 H), 7,76 (m, 1 H), 7,64 (m, *J* = 6,5 Hz, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 5,99 (m, 2H), 5,15 (s, 1H), 3,83 (m a, 2H), 2,76 (m, 1H), 1,91-1,65 (cm, 8H), 0,81 (m, 6H). CLEM (m/z) 575,3 [M+H]. Tr = 2,01 min.

40

Tras la purificación HPLC, 0,5 mg de un segundo isómero de producto, 141, se aisló por purificación HPLC.

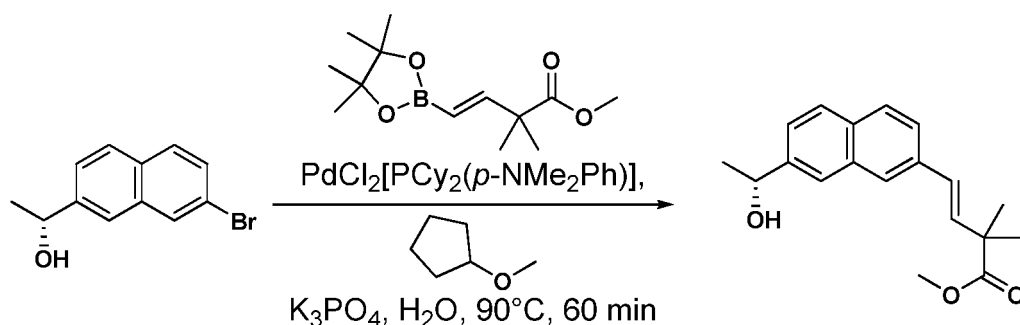


5 RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ 8,05 (d, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 7,98 (m, 1 H), 7,86 (m, 1 H), 7,60 (m, *J* = 6,5 Hz, 1 H), 6,65 (m, 1 H), 6,40 (m, 1 H), 5,89 (m, 2H), 5,05 (s, 1 H), 3,80 (m a, 2H), 2,71 (m, 1 H), 1,81-1,60 (cm, 8H), 0,88 (m, 6H). CLEM (m/z) 575,3 [M+H]. Tr = 2,05 min.

Ejemplo 142: Compuesto 142

Compuesto 142a

10

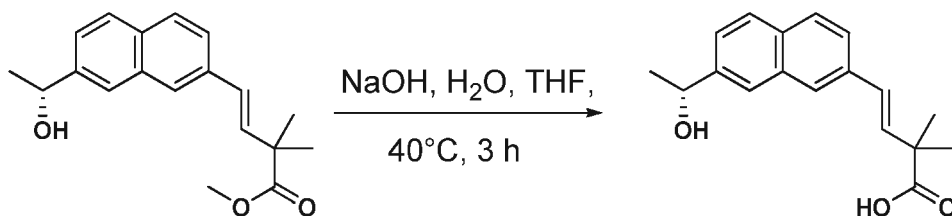


15

A (R)-1-(7-bromonaphthalen-2-yl)etanol 70b, (1,5 g, 5,16 mmol) y el éster borinato indicado 17c (1,66g, 6,6 mmol) en ciclopentil metil éter (17 ml, 0,3 M) se les añadió cloruro de bis[(diciclohexil)(4-dimetilaminofenil)fosfina]paladio (II) (225 mg, 0,25 mmol) y K₃PO₄ 3 M(5,1 ml, 15,5 mmol) y se calentó a 90 °C. Después de 60 minutos, la reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar 142a (1,80 g, aprox. rendimiento cuant.) en forma de un aceite de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (s, 1H), 8,01 (s, 1 H), 7,75 (d, , 1 H), 7,63 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 6,62 (m, 2H), 5,14 (s, 1 H), 4,61 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 1,50 (d, 3H), 1,46 (s, 6H). CLEM (m/z) 299,1 [M+H].

20

Compuesto 142b

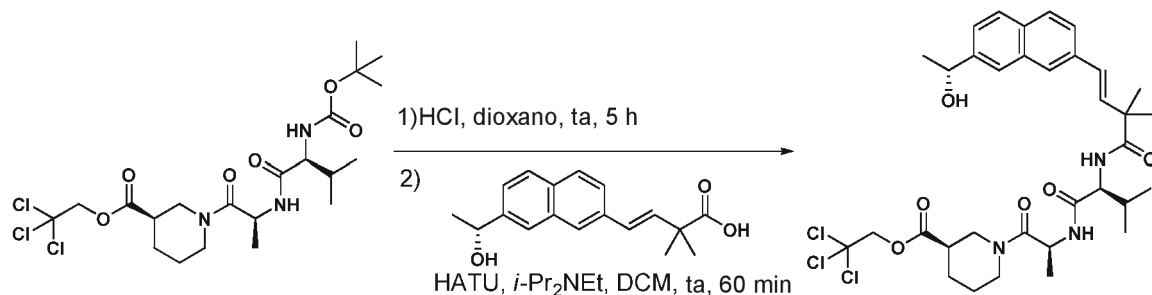


25

Al 142a (326 mg, 0,516 mmol) en THF (9,5 ml, 0,1 M) se le añadió NaOH 0,1 M (9,5 ml, 1,03 mmol) y se calentó a 40 °C. Después de 4 horas, la reacción se enfrió a ta, se acidificó con HCl ac. 1 M (3,6 ml) a ~ pH 4 y se concentró al vacío para proporcionar 142b (307 mg, 99 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (m/z) 285,2 [M+H].

30

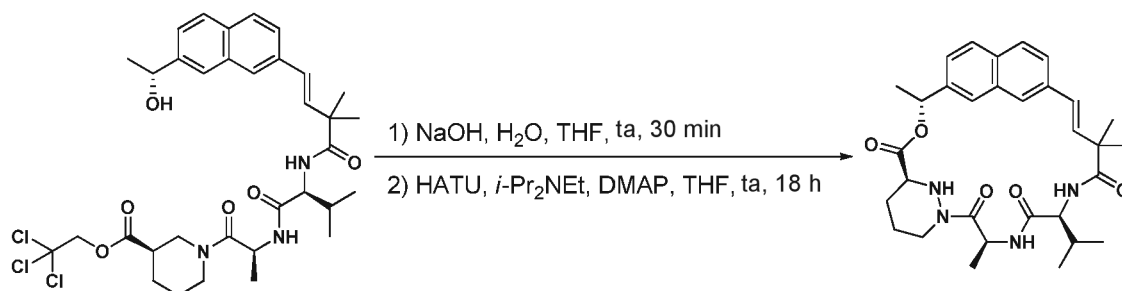
Compuesto 142c



- 5 A 1 d (411,0 mg, 0,773 mmol) en DCM (0,6 ml, 0,5 M) se le añadió una solución HCl (0,78 ml, 4 M en dioxano, 1 M). Después de agitar durante 18 horas, la reacción se concentró al vacío para proporcionar el dipéptido libre en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido.

10 A 142b (169,8 mg, 0,516 mmol) en DCM (16 ml, 0,3 M) se le añadieron *i*-Pr₂NEt (0,5 ml, 3,09 mmol), seguido de HATU (296,2 mg, 0,773 mmol). Después de 15 minutos, el dipéptido libre y *i*-Pr₂NEt (0,5 ml, 3,09 mmol) en DCM (5 ml) se añadieron a la mezcla de éster activada. Después de 60 minutos, se añadió NaHCO₃ ac. sat. (15 ml) y las fases se separaron. La acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml); y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (EtOAc al 50-100 %/hexano) proporcionó el 142c (580 mg, 94 %) en forma de una espuma de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,63 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 6,75 (d, *J* = 16,2 Hz, 1 H), 6,62 (d, *J* = 16,2 Hz, 1 H), 6,35 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 5,28 (p, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 5,12 (m, 1 H), 4,92 (d, *J* = 11,9 Hz, 1 H), 4,64 (d, *J* = 11,9 Hz, 1 H), 4,68 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 4,24 (m, 1 H), 3,80 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 3,72 (m, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,88 (s, 1 H), 1,68 (t, *J* = 9,5 Hz, 2H), 1,45 (d, *J* = 6,2 Hz, 4H), 1,44 (s, 10H), 1,42 (s, 4H), 1,39 (d, *J* = 6,6 Hz, 7H), 1,26 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,90 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,84 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). CLEM (*m/z*) 696,23 [M+H].

20



- 25 Al Intermedio 142c (365,0 mg, 0,492 mmol) en THF (10 ml, 0,05 M) se le añadió NaOH (ac.) 0,1 M (10 ml, 1,00 mmol). Después de 30 minutos, la reacción se acidificó a pH 4 con HCl ac. 1 M (0,9 ml), se concentró al vacío y se trituró con THF/hexano.

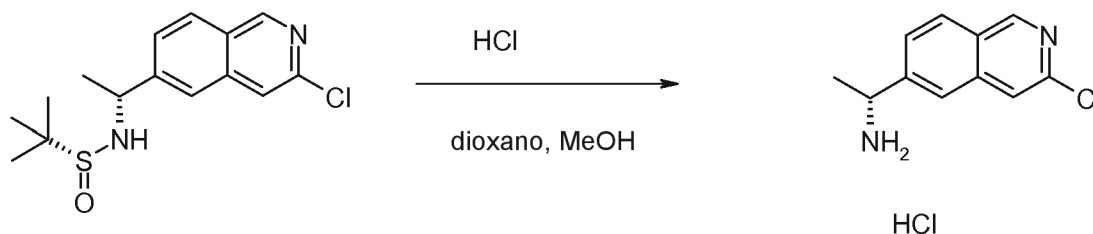
30 El material en bruto se disolvió en THF (545 ml, 0,0003 M) y se añadieron *i*-Pr₂NEt (0,30 ml, 1,63 mmol), DMAP (5,3 mg, 0,032 mmol), y HATU (95,1 mg, 0,245 mmol). Después de 18 horas, la reacción se concentró al vacío diluyó con agua (30 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación por HPLC prep. (Gemini, MeCN al 40-65 %/H₂O) proporcionó el Compuesto 142 (28,0 mg, 11 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,82 (s, 2H), 7,75 (t, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 6,37 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 6,24 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 5,99 (m, 1 H), 5,62 (m, 1 H), 4,62 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 4,39 (m, 2H), 3,75 (m, 1 H), 2,69 (m, 1 H), 1,90 (m, 3H), 1,63 (m, 6H), 1,46 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 0,98 (d, *J* = 6 Hz, 3H), 0,92 (d, *J* = 6 Hz, 3H). CLEM (*m/z*) 549,52 [M+H]. Tr = 2,28 min.

35

Ejemplo 143: Compuesto 143

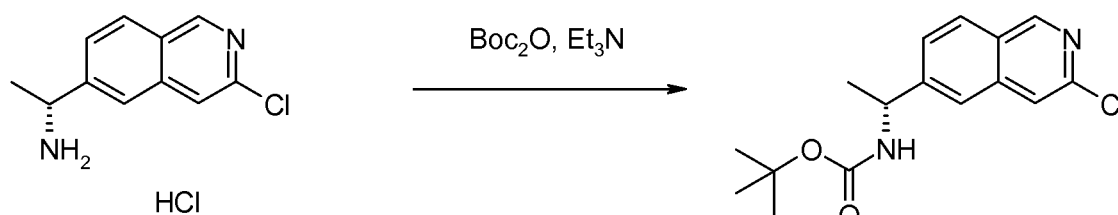
Compuesto 143a

5 Clorhidrato de (R)-1-(3-cloro-isoquinolin-6-il)-etilamina 143a



10 Una solución de [1-(3-cloro-isoquinolin-6-il)-etil]-amida del ácido (R, R)-2-metil-propano-2-sulfínico (932 mg, 3 mmol) en metanol (9 ml) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. se añadió HCl 4 M en dioxano (3 ml, 12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se evaporó y el resto se trituró con éter. El sólido de color naranja se recogió, se lavó con éter y se secó para proporcionar el compuesto del título (777 mg). RMN ¹H (300 MHz, d6-DMSO) δ 1,61 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 4,58-4,67 (m, 1H), 7,90 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1 H), 8,04 (a, 1 H), 8,05 (a, 1 H), 8,26 (d, J = 8,5, 1 H), 8,65-8,8 (a, 3H), 9,25 (s, 1 H). CLEM (m/z) 207/209 [M+H], Tr 0,72 minutos.

15 Éster terc-butílico del ácido [(R)-1-(3-Cloro-isoquinolin-6-il)-etil]-carbámico 143b

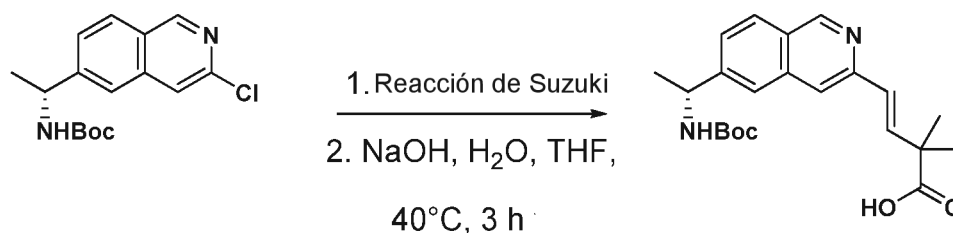


20 Una mezcla de clorhidrato de (R)-1-(3-cloro-isoquinolin-6-il)-etilamina 143a (730 mg, 3 mmol) y trietilamina (909 mg, 1,25 ml, 9 mmol) en diclorometano (25 ml) se agitó a temperatura ambiente para dar una solución. Una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (981 mg, 4,5 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La solución se lavó con agua y salmuera, se secó, se filtró y se evaporaron. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10-30 % en isohexanos para proporcionar el compuesto del título (714 mg, al 79 % en 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco.

25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,44 (s, 9H), 1,53 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 4,9-5,0 (a, 2H), 7,57 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1 H), 7,67 (a, 1 H), 7,71 (a, 1 H), 7,96 (d, J = 8,5, 1 H), 9,05 (s, 1 H).

30 CLEM (m/z) 307/309 [M+H], Tr 2,67 minutos.

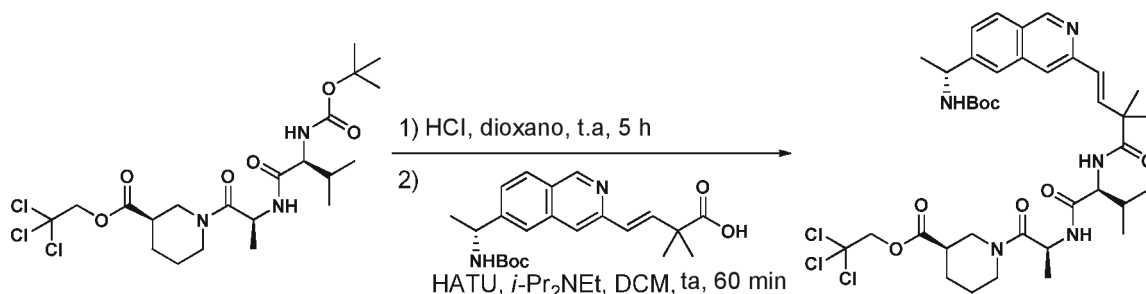
Compuesto 143c



35 El 143b (200 mg, 0,51 mmol) se sometieron a reacción de Suzuki usando el método descrito en el Ejemplo 49. El producto sin purificar se disolvió en THF (9,5 ml, 0,1 M) y a esta solución se le añadió NaOH 0,1 M (9,5 ml, 1,03 mmol), seguido de calentamiento a 40 °C. Después de 3 horas, la reacción se enfrió a ta, se acidificó con HCl 1 M (3,6 ml) a ~pH 4 y se concentró al vacío para proporcionar el 143c (191 mg, 99 %) en forma de un sólido de color amarillo. CLEM (m/z) 385,07 [M+H].

40

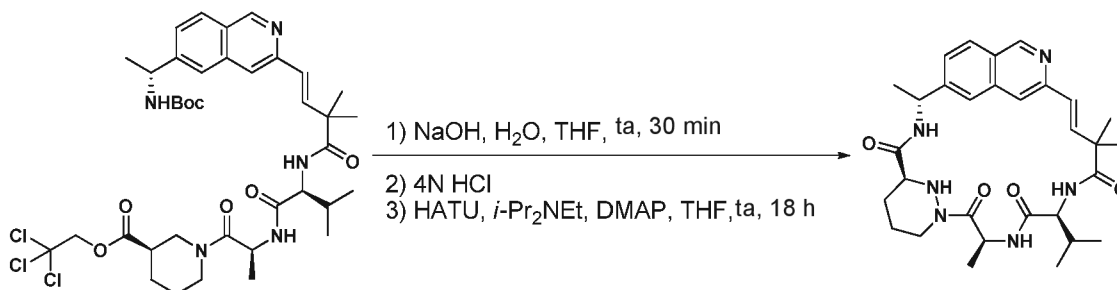
Compuesto 143d



5 A 1 e (411,0 mg, 0,773 mmol) en DCM (0,6 ml, 0,5 M) se le añadió una solución HCl (0,78 ml, 4 M en dioxano, 1 M). Después de agitar durante 18 horas, la reacción se concentró al vacío para proporcionar el dipéptido libre en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido.

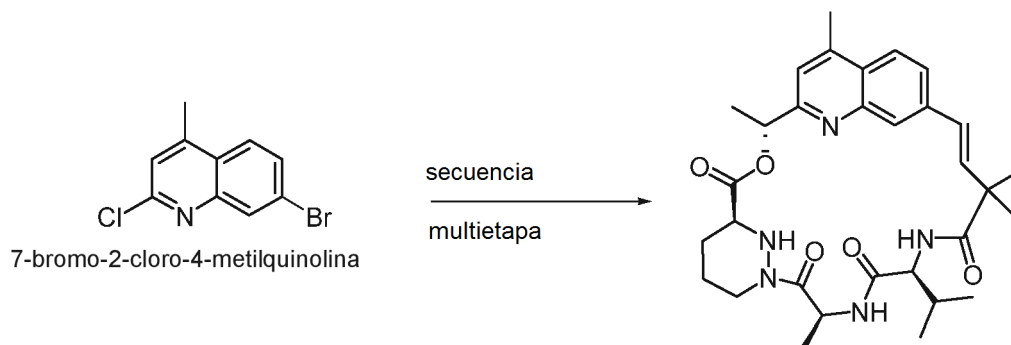
10 A 143c (170 mg, 0,516 mmol) en DMF (12 ml, 0,3 M) se le añadieron *i*-Pr₂NEt (0,9 ml, 3,09 mmol), seguido de HATU (296,2 mg, 0,773 mmol). Después de 15 minutos, el dipéptido libre y *i*-Pr₂NEt (0,9 ml, 5,09 mmol) en DCM (5 ml) se añadieron a la mezcla de éster activada. Después de 60 minutos, se añadió NaHCO₃ ac. sat. (15 ml) y las fases se separaron. La acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml); y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en columna (EtOAc al 50-100 %/hexano) proporcionó 143d (780 mg) en forma de una espuma de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (s, 1H), 8,00 (s, 1 H), 7,66 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 6,75 (d, *J* = 16,2 Hz, 1 H), 6,60 (d, *J* = 16,2 Hz, 1 H), 6,34 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 5,27 (m, 1 H), 5,12 (m, 1 H), 4,85 (m, 1 H), 4,56 (d, *J* = 11,9 Hz, 1 H), 4,60 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 4,25 (m, 1 H), 3,81 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 3,70 (m, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,17 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,89 (s, 1 H), 1,69 (t, *J* = 9,5 Hz, 2H), 1,49 (d, *J* = 6,2 Hz, 4H), 1,46 (s, 10H), 1,44 (s, 4H), 1,41 (d, *J* = 6,6 Hz, 7H), 1,27 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,91 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,85 (m, 3H). CLEM (m/z) 796,3 [M+H].

20

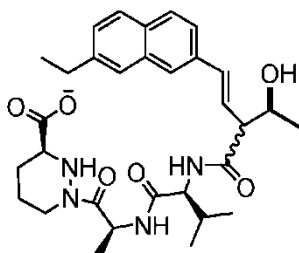


25 A 143c (350 mg, 0,49 mmol) en THF (10 ml, 0,05 M) se le añadió NaOH 0,1 M (10 ml, 1,00 mmol). Después de 30 minutos, la reacción se acidificó a ~pH 4 con HCl a. 1 M (0,9 ml), se concentró al vacío y se trituró con THF/hexano. Después, la retirada de N-Boc se llevó a cabo usando el procedimiento estándar para hacer el material como un sólido tras la retirada del disolvente. El material en bruto resultante (aprox. 100 mg) se disolvió en THF (445 ml, 0,001 M) y se añadieron *i*-Pr₂NEt (0,30 ml, 1,63 mmol), DMAP (5,3 mg, 0,032 mmol), y HATU (95,1 mg, 0,245 mmol). Después de 18 horas, la reacción se concentró al vacío diluyó con agua (30 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación por HPLC prep. (Gemini, MeCN al 40-65 %/H₂O) proporcionó el Compuesto 143 (4 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,17 (s, 2H), 7,78 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 6,47 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 6,09 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,99 (m, 2H), 5,66 (m, 1 H), 4,83 (d, *J* = 12,3 Hz, 1 H), 4,59 (d, *J* = 12,3 Hz, 1 H), 4,48 (d, *J* = 13,8 Hz, 1 H), 4,15 (t, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 3,75 (m, 1 H), 2,54 (t, *J* = 11,3 Hz, 1 H), 1,94 (m, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,63 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 1,55 (d, *J* = 20,0 Hz, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 0,95 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,90 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). CLEM (m/z) 550,52 [M+H]. Tr = 1,75 min.

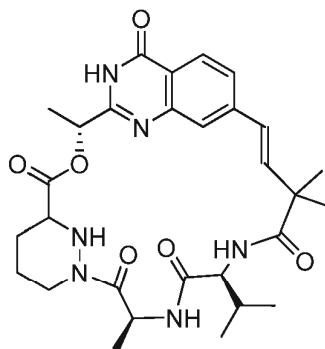
35

Ejemplo 144: Compuesto 144

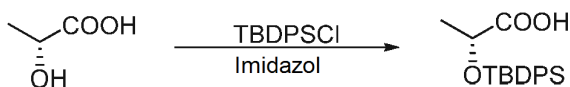
- 5 Siguiendo el esquema sintético del Ejemplo 148, se avanzaron 2 g de 7-bromo-2-cloro-4-metil quinolina (obtenida de BioBlocks, Inc.) hasta que la ciclación final mediada por HATU dio 25 mg del compuesto final 144. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. para obtener 144 (20 mg, 0,3 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,68 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,16 (s, 1H), 6,38 (d, *J* = 12,2 Hz, 1 H), 6,15 (d, *J* = 12,2 Hz), 5,76 (m, 1 H), 5,64 (m, 1 H), 4,32 (m, 1 H), 4,17 (d, *J* = 9,0 Hz), 3,71 (m, 1 H), 3,22 (s, 3H), 2,06 (m, 1 H), 1,92 - 1,71 (m, 8H), 1,57 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 0,93 (m, 6H). CLEM (m/z) 564,2 [M+H]. Tr = 2,10 min.

Ejemplo 145: Compuesto 145

- 15 Se preparó el 145 utilizando la secuencia sintética indicada para el Compuesto 31, en lugar de partir de 2 g de (R)-1-(7-bromonaftalen-2-il)etanol 70b. Después de una secuencia de etapas múltiples que sigue a la indicada para el Ejemplo 31, la retirada final de TBS en el penúltimo macrociclo usando HF ac./piridina seguido por HPLC proporcionó 2 mg (rendimiento 0,05 %) del compuesto final 145. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 7,93 (s, 1 H), 7,81 (cm, 3H), 7,69-7,60 (cm, 2H), 6,90 (m, 1 H), 6,52 (d, *J* = 12,2 Hz, 1 H), 6,05 (m, 2H), 5,55-5,40 (cm, 2H), 4,98 (c, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 4,42 - 4,15 (m, 1 H), 2,78 (m, 2H), 2,06 (m, 1 H), 1,92 - 1,71 (m, 3H), 1,55-1,51 (m, 3H), 1,46 (m, 6H), 1,25 (m, 3H), 0,93-0,85 (cm, *J* = 6,5 Hz, 6H). CLEM (m/z) 565,2 [M+H]. Tr = 2,25 min.

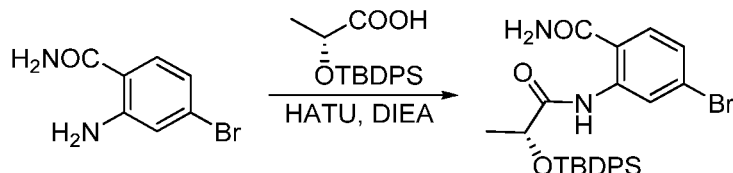
Ejemplo 146: Compuesto 146

Compuesto 146a



Una mezcla de ácido D-láctico (1,004 g, 11,15 mmol) e imidazol (1,895 g, 27,84 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) y DMF (5 ml) se agitó a ta como cloruro de *tert*-butildifenilsililo (3,15 ml, 12,31 mmol). Después de la mezcla resultante se agitó a ta durante 3 días, la mezcla de reacción se concentró para retirar CH₂Cl₂ y se diluyó con acetato de etilo antes de lavarse con una solución ac. al 5 % de LiCl (x 2). Después de las fracciones acuosas se extrajeron con acetato de etilo (x1), las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El resto se purificó por CombiFlash (columna de 120 g) usando hexanos-acetato de etilo como eluyentes para obtener 2,28 g (62 %) del producto. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,71 - 7,58 (m, 4H), 7,53 - 7,34 (m, 6H), 4,33 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 1,31 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,12 (s, 9H). CLEM (m/z) 327,0 [M - H], Tr 2,59 min.

10 Compuesto 146b

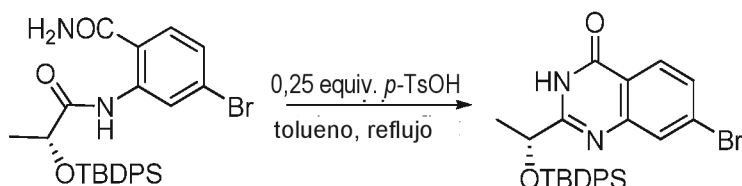


Una mezcla del reactivo (1,027 g, 4,776 mmol), el ácido 146a (1,572 g, 4,786 mmol), y HATU (2,726 g, 7,169 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a ta como DIEA (3,25 ml, 19,233 mmol). Después de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución ac. al 5 % ac. de LiCl (x 2). Después de que las fracciones acuosas se extrajeron con acetato de etilo (x 1), las fracciones orgánicas se combinaron, se secó (Na₂SO₄), y se concentraron. El resto se purificó por CombiFlash usando hexanos - acetato de etilo como eluyentes para obtener 1,298 g (52 %) del producto. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 11,74 (s, 1 H), 8,88 (d, *J* = 1,9 Hz, 1 H), 7,77 - 7,71 (m, 2H), 7,69 - 7,61 (m, 2H), 7,52 - 7,30 (m, 7H), 7,27-7,23 (m, 1 H), 5,82 (s, 2H), 4,31 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,24 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,15 (s, 9H).

15

20

Compuesto 146c

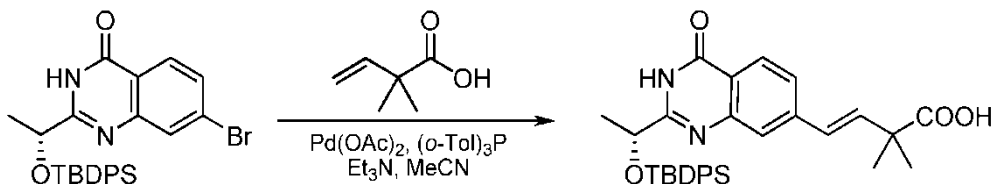


25

Una mezcla del reactante 146b (1,186 g, 2,257 mmol) y *p*-TsOH monohidrato (22 mg, 0,116 mmol) en tolueno (20 ml) se calentó a reflujo durante 15 h. Después de se añadiese monohidrato de *p*-TsOH adicional (64 mg, 0,336 mmol), la mezcla se sometió a reflujo adicionalmente durante 4 h antes de la concentración. El resto se purificó por CombiFlash usando hexanos - acetato de etilo como eluyentes para obtener 591 mg (52 %) de 146c. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9,57 (s, 1 H), 8,11 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,89 (d, *J* = 1,7 Hz, 1 H), 7,70 - 7,64 (m, 2H), 7,59 (m, 3H), 7,49 - 7,29 (m, 6H), 4,97 (c, *J* = 6,6 Hz, 1H), 1,47 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,16 (s, 9H). CLEM (m/z) 506,9 [M + H], Tr 2,69 min.

30

35 Compuesto 146d

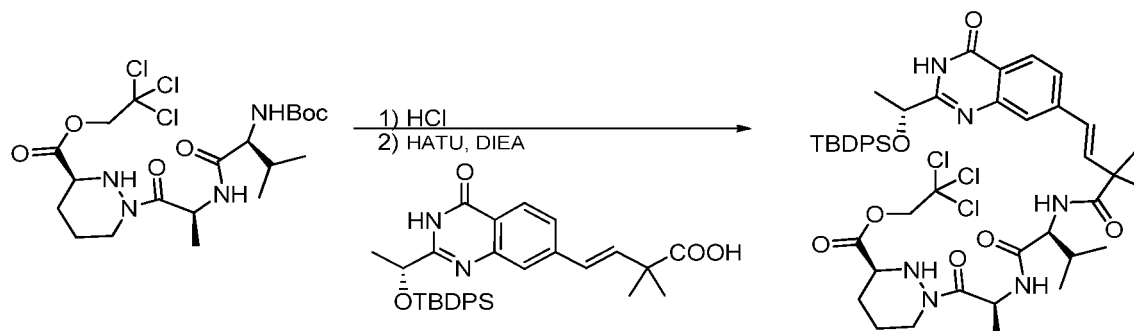


Una mezcla del reactante 146c (200 mg, 0,394 mmol), Pd(OAc)₂ (9,2 mg, 0,041 mmol), (*o*-Tol)₃P (12,5 mg, 0,041 mmol), el ácido (50,6 mg, 0,443 mmol) y NEt₃ (0,25 ml, 1,794 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se calentó durante 20 min a 100 °C en un reactor MW. Después de que la mezcla se concentrase y el resto se tratase con agua (20 ml) y una solución saturada de NH₄Cl (20 ml), el producto se extrajo con acetato de etilo (x 2) y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El resto se purificó por CombiFlash usando hexanos-acetato de etilo como eluyentes para obtener 182 mg (85 %) del producto 146d. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 10,14 (s, 1 H), 8,19 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 7,70 (ddd, *J* = 6,8, 1,9, 1,0 Hz, 2H), 7,61 - 7,52 (m, 3H), 7,52 - 7,23 (m, 8H), 6,71 - 6,61 (m, 1 H), 6,54 (d, *J* = 16,2 Hz, 1 H), 4,85 (c, *J* = 6,5 Hz, 1 H), 1,45 (s, 6H), 1,42 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,16 - 1,10 (m, 9H). CLEM (m/z) 541,0 [M + H], Tr 2,69 min.

40

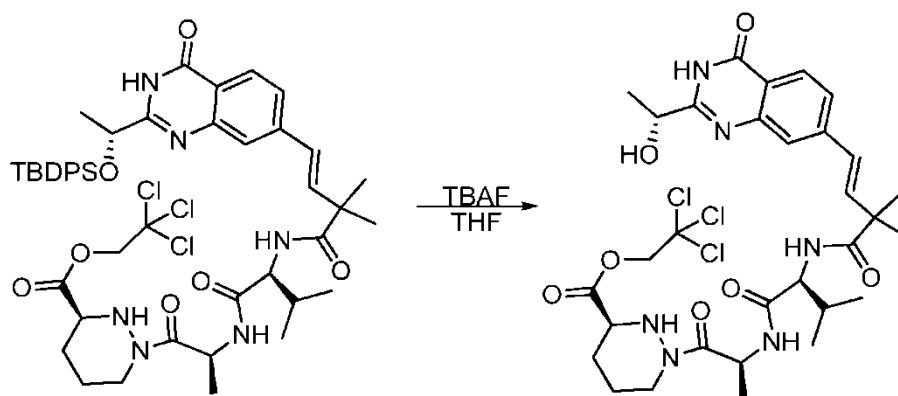
45

Compuesto 146e



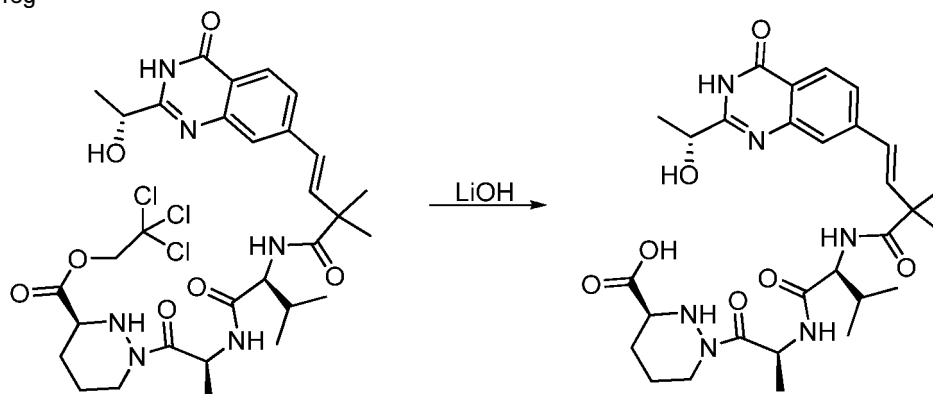
- 5 A una solución del tripéptido (183 mg, 0,344 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (2 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se concentró y el resto se co-evaporó con tolueno (x 3). Después del resto se secó al vacío y se añadió HATU (154 mg, 0,405 mmol) al resto, se añadió una solución del reactante (182 mg, 0,337 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) y DMF (2 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C como DIEA (0,22 ml, 1,263 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con una solución ac. al 5 % de LiCl y el producto se extrajo con acetato de etilo (x 2). Los extractos se lavaron con una solución ac. al 5 % de LiCl (x 1), se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El resto se purificó por CombiFlash usando hexanos - acetato de etilo como eluyentes para obtener 271 mg (84 %) del producto 146e. RMN ^1H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,21 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,68 (dd, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 2H), 7,62 - 7,56 (m, 2H), 7,53 (d, $J = 10,3$ Hz, 2H), 7,47 (t, $J = 6,9$ Hz, 1 H), 7,44 - 7,35 (m, 4H), 7,32 (dd, $J = 8,0, 6,6$ Hz, 2H), 6,69 - 6,54 (m, 3H), 6,30 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 5,33 - 5,23 (m, 1 H), 4,93 (d, $J = 11,9$ Hz, 1 H), 4,85 (a, 1 H), 4,68 (dd, $J = 11,9$ Hz, 1 H), 4,32 (d a, $J = 13,9$ Hz, 1 H), 4,29 - 4,23 (m, 1 H), 3,80 (d, $J = 11,1$ Hz, 1 H), 3,67 (m, 1 H), 2,89 (a, 1 H), 2,17 (a, 1H), 2,09 (m, 1 H), 1,91 (a, 1 H), 1,71 (m, 2H), 1,42 (m, 7H), 1,33 - 1,20 (m, 3H), 1,15 (d, $J = 1,4$ Hz, 9H), 0,92 (dd, $J = 6,9, 1,9$ Hz, 3H), 0,87 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H). CLEM (m/z) 954,2 [M + H], Tr 2,88 min.

20 Compuesto 146f

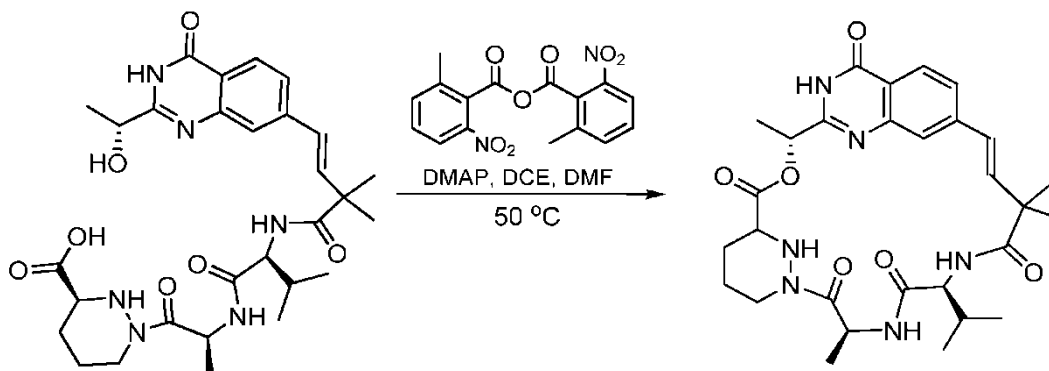


- 25 Una solución del reactante 146e (271 mg, 0,284 mmol) y TBAF (95 mg, 0,363 mmol) en THF (3 ml) se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con agua (x 2). Después de que las fracciones acuosas se extrajeran con CH_2Cl_2 (x 1), las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El resto se purificó por CombiFlash usando acetato de etilo - MeOH al 20 %/ acetato de etilo como eluyentes para obtener 43 mg (21 %) del producto 146f. RMN ^1H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,75 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 7,50 - 7,18 (m, 4H), 7,09 (s, 1 H), 6,56 (s, 2H), 5,44 - 5,25 (m, 1 H), 4,98 (d, $J = 11,9$ Hz, 1 H), 4,88 - 4,75 (m, 1 H), 4,68 (d, $J = 12,0$ Hz, 1 H), 4,34 (m, 1 H), 4,23 (t, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 3,71 (m, 1 H), 2,92 (a, 1 H), 2,18 (m, 2H), 1,92 (m, 1 H), 1,73 (m, 3H), 1,65 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,51 (a, 3H), 1,45 - 1,30 (m, 7H), 0,98 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,97 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). CLEM (m/z) 715,1 [M + H], Tr 2,15 min.

Compuesto 146g

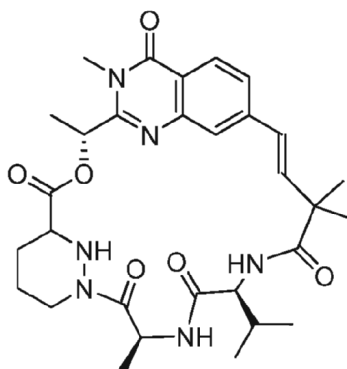


5 Una suspensión del reactante 146f (43 mg, 0,060 mmol) y LiOH (6,0 mg, 0,143 mmol) en THF (2 ml) y agua (2 ml) se agitó a ta durante 1 h. Después de la mezcla de reacción se concentró hasta un pequeño volumen, el resto restante se co-evaporó con tolueno (x 4) y DMF (x 1). El resto se mezcló con dioxano y se secó por congelación para conseguir un ácido en bruto.
CLEM (m/z) 585,1 [M + H], Tr 1,75 min.

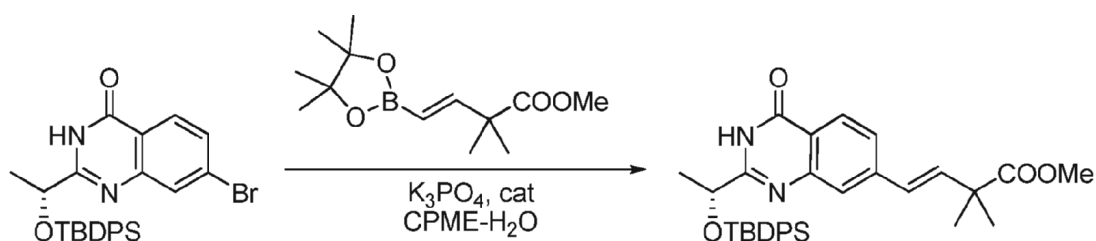


10 Se añadió una solución de 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (126 mg, 0,365 mmol) y DMAP (72 mg, 0,589 mmol) en DCE (50 ml) se agitó en un baño a 50 °C como una solución del reactante en bruto 146g en DMF (2,5 ml) durante 6 h. Después de 40 min desde la adición, la solución se concentró y la mezcla de DMF residual se diluyó con una
15 solución al 5 % de LiCl antes de las extracciones con acetato de etilo (x 2). Después de lavarse los extractos con una solución al 5 % de LiCl (x 1), se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron, el resto se purificó por CombiFlash usando acetato de etilo - MeOH al 20 %/ acetato de etilo como eluyentes. El producto recogido se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (x 2). Las fracciones recogidas se combinaron, se concentraron para retirar la mayoría del MeCN, se diluyeron con agua, se neutralizaron con algo de solución de NaHCO₃ y se extrajeron con acetato de etilo (x 2). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (x 1), se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para conseguir el producto puro. El producto se disolvió en dioxano y se secó por congelación para
20 conseguir 8,4 mg (25 %). RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,65 (d, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 8,14 - 7,97 (m, 1 H), 7,65 (dd, *J* = 8,4, 1,6 Hz, 1 H), 7,29 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 7,20 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 6,49 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 6,22 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 5,61 (p, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 5,42 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 4,36 (d, *J* = 13,2 Hz, 1 H), 4,27 (t, *J* = 9,9 Hz, 1 H), 3,79 - 3,66
25 (m, 1 H), 2,82 - 2,65 (m, 1 H), 1,99 - 1,79 (m, 2H), 1,67 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,72 - 1,62 (m, 1 H), 1,56 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,48 (s, 1,32 (s, 3H), 1,40 - 1,15 (m, 3H), 0,94 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H). CLEM (m/z) 567,2 [M + H], Tr 3,70 min.

Ejemplo 147: Compuesto 147



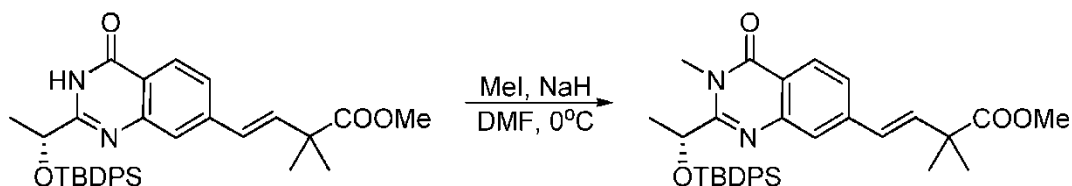
Compuesto 147a



- 5 Una suspensión del bromuro 146c (435 mg, 0,857 mmol) el éster boronato 17c (246 mg, 0,968 mmol) PdCl₂[(ciHex)₂(Me₂NPh)₂P]₂ (38 mg, 0,047 mmol) y K₃PO₄ (556 mg, 2,619 mmol) en ciclopentil metil éter (4 ml) y agua (2 ml) se desgasificó y se agitó a 90 °C durante 3,5 h. La mezcla se diluyó con EA y se lavó con agua (x 2). Después de que las fracciones acuosas se extrajeron con acetato de etilo (x 1), las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El resto se purificó por CombiFlash usando hexanos - acetato de etilo como eluyentes para obtener 369 mg (78 %) del producto 147a. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 9,65 (s, 1 H), 8,20 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,69 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 2H), 7,58 (dd, J = 6,7, 1,5 Hz, 2H), 7,53 (s, 1 H), 7,47 (td, J = 7,1, 1,6 Hz, 2H), 7,43 - 7,35 (m, 3H), 7,35 - 7,24 (m, 2H), 6,62 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 16,1 Hz, 1 H), 4,83 (c, J = 6,6 Hz, 1 H), 3,70 (s, 3H), 1,43 (s, 6H), 1,41 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,14 (s, 9H). CLEM (m/z) 555,1 [M + H], Tr 2,72 min.

15

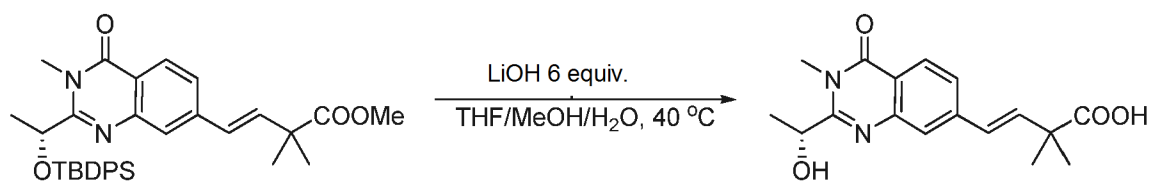
Compuesto 147b



- 20 Una solución del 47a (369 mg, 0,665 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a 0 °C como NaH (al 60 % en aceite mineral, 42 mg, 1,05 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 1 h, se añadió MeI (0,1 ml, 1,606 mmol) a la suspensión resultante y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con EA y se lavó con una solución al 5 % de LiCl (x 2). Después de que las fracciones acuosas se extrajeron con acetato de etilo (x 1), las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El resto se purificó por CombiFlash usando hexanos - acetato de etilo como eluyentes para obtener 358 mg (95 %) del producto alquilado con N 147b. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,13 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,70 - 7,62 (m, 2H), 7,60 - 7,52 (m, 2H), 7,48 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,37 (tt, J = 7,7, 1,2 Hz, 2H), 7,32 - 7,23 (m, 1 H), 7,23 - 7,14 (m, 2H), 6,60 (d, J = 16,2 Hz, 1 H), 6,49 (d, J = 16,3 Hz, 1 H), 5,05 (c, J = 6,7 Hz, 1 H), 3,72 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 1,59 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,44 (s, 6H), 1,08 (s, 9H). CLEM (m/z) 569,1 [M + H], Tr 3,02 min.

30

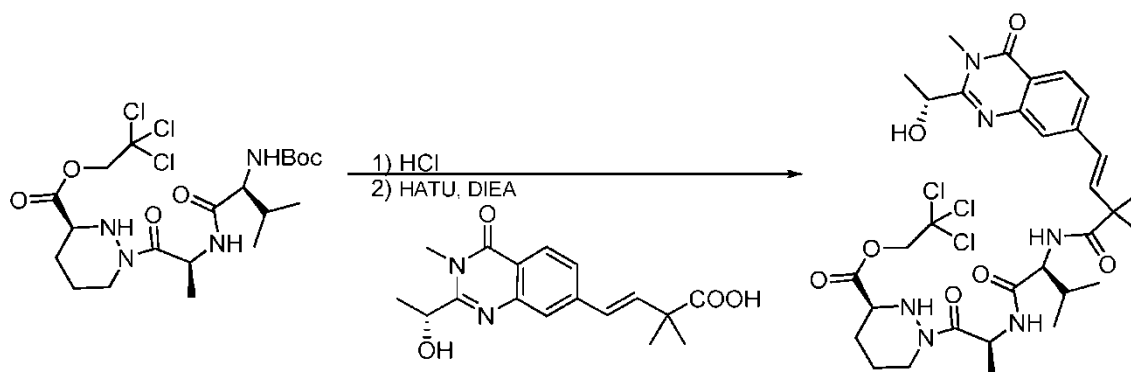
Compuesto 147c



- 5 Una mezcla del 147b (358 mg, 0,629 mmol) y LiOH (53 mg, 1,263 mmol) en THF (5 ml), MeOH (5 ml) y agua (5 ml) se agitó a 0 °C durante 1 h, a ta durante 4 h, y después a 40 °C durante 1,5 h. Después de añadirse LiOH adicional (106 mg, 2,526 mmol) y agitarse a 40 °C durante una noche, la mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1 N (3,8 ml) y se concentró. El resto se co-evaporó con tolueno (x 3) y se secó al vacío para conseguir un 147c en bruto.

10

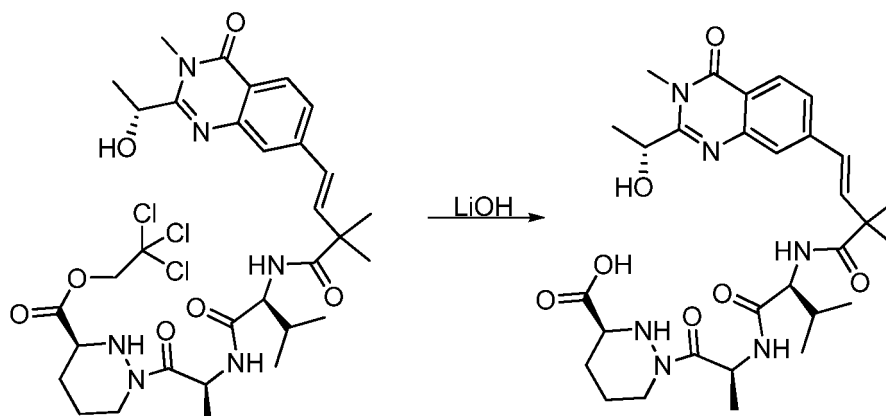
Compuesto 147d



- 15 A una solución de 1 e (350 mg, 0,658 mmol) en CH₂Cl₂ (3,25 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (3,25 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 1,5 h. La mezcla se concentró y el resto se co-evaporó con tolueno (x 3). Después de secarse el resto al vacío y añadirse HATU (379 mg, 0,997 mmol) al resto, se añadió una solución del ácido en bruto 147c en CH₂Cl₂ (4 ml) y DMF (4 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C como DIEA (0,7 ml, 4,02 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con una solución ac. al 5 % de LiCl y el producto se extrajo con acetato de etilo (x 2). Los extractos se lavaron con una solución ac. al 5 % de LiCl (x 1), se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El resto se purificó por CombiFlash usando hexanos - acetato de etilo - MeOH al 20 %/ acetato de etilo como eluyentes para obtener 380 mg (83 %) del producto. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,21 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,65 (ABct, J = 16,4 Hz, 2H), 6,64 - 6,58 (m, 1 H), 6,33 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 5,30 (m, 1 H), 4,93 (d, J = 11,7 Hz, 1 H), 4,92 (m, 1 H), 4,68 (d, J = 11,7 Hz, 1 H), 4,34 (a, 1 H), 4,31 - 4,23 (m, 1 H), 3,83 (d, J = 11,2 Hz, 1 H), 3,69 (m, 1 H), 3,59 (s, 3H), 2,90 (a, 1H), 2,18 (m, 1 H), 2,14 - 2,06 (m, 1H), 1,92 (s, 1 H), 1,71 (m, 1 H), 1,56 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,46 (s, 6H), 1,36 - 1,28 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,9 Hz, 3H). CLEM (m/z) 729,2 [M + H], Tr 2,34 min.

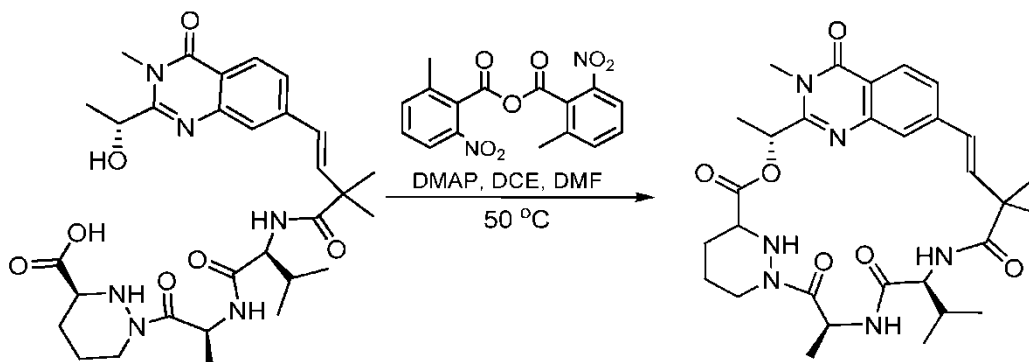
Compuesto 147e

30



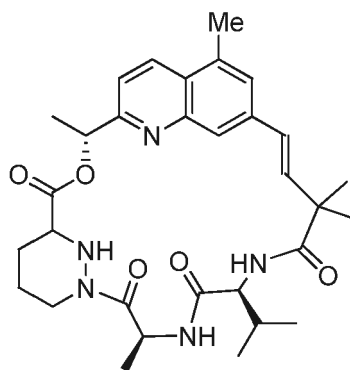
Una suspensión del reactante 148d (380 mg, 0,521 mmol) e hidrato de LiOH (30 mg, 0,715 mmol) en THF (5 ml) y agua (5 ml) se agitó a ta durante 2 h. Después de acidificarse la mezcla de reacción con HCl 1 N (0,73 ml) y concentrarse a un volumen pequeño, el resto restante se co-evaporó con tolueno (x 3) y DMF (x 1). El 148e en bruto resultante se usó para la siguiente reacción.

5 CLEM (m/z) 599,4 [M + H], Tr 0,36 min.



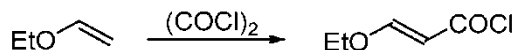
10 Una solución de 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (1079 mg, 3,134 mmol) y DMAP (579 mg, 4,739 mmol) en DCE (200 ml) se agitó en un baño a 50 °C como una solución del 147e en bruto en DMF (8 ml) se añadió durante 2,5 h. Después de 30 min desde la adición, la solución se concentró y la mezcla de DMF residual se diluyó con una solución al 5 % de LiCl antes de las extracciones con acetato de etilo (x 2). Después de lavarse los extractos con una solución al 5 % de LiCl (x 1), se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron, el resto se purificó por CombiFlash (x 2) usando acetato de etilo - MeOH al 20 %/ acetato de etilo como eluyentes para obtener 66 mg (5 %) del producto 147. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,67 - 8,55 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 8,08 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,67 (dd, *J* = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 16,5 Hz, 1 H), 6,18 (d, *J* = 16,4 Hz, 1 H), 5,80 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 5,53 - 5,40 (m, 1 H), 4,35 (d, *J* = 13,0 1 H), 4,27 (t, *J* = 9,9 Hz, 1 H), 3,68 (s, 3H), 3,68 (m, 1 H), 2,78 - 2,65 (m, 1 H), 1,99 - 1,89 (m, 1,86 (m, 1 H), 1,71 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,66 (m, 2H), 1,53 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 0,94 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,92 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). CLEM (m/z) 581,6 [M + H], Tr 0,96 min.

Ejemplo 148: Compuesto 148



Intermedio 148a

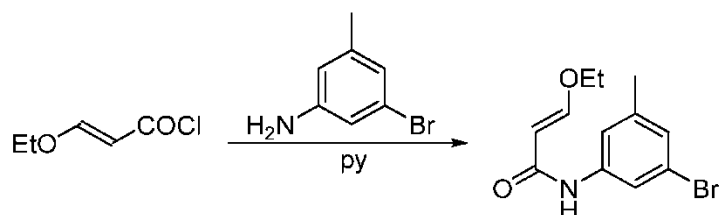
25



30

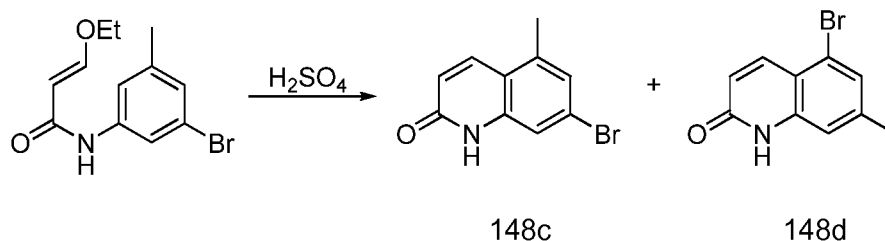
Un matraz que contenía (COCl)₂ (13 ml, 153,6 mmol) se agitó a 0 °C como etil vinil éter (9,6 ml, 100,2 mmol) se añadió durante 20 min. Después de 20 min a 0 °C y 15 h a ta, la solución se evaporó en rotovap y la mezcla oscura resultante se calentó a reflujo a 120 °C durante 30 min y después se destiló a 15 mmHg a 65-68 °C para conseguir 7,828 g (58 %) de 148a. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,78 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 5,51 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,05 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,39 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Compuesto 148b



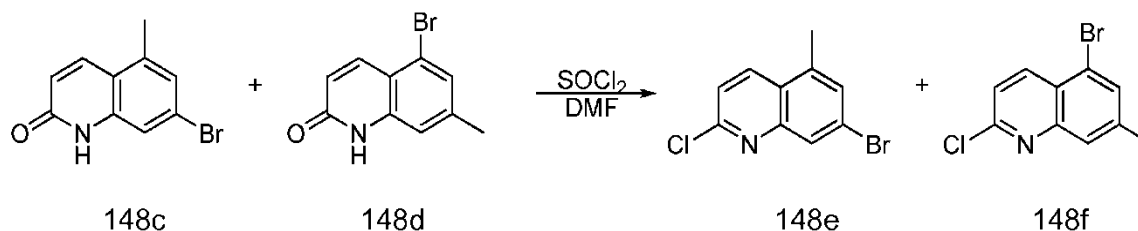
- 5 Una solución de la anilina (3,008 g, 16,17 mmol) y piridina (2,4 ml, 29,67 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) se agitó a 0°C como una solución del cloruro de acilo 148a (3,264 g, 24,26 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió durante 3 min. Después de 1 h a ta, la mezcla de reacción se lavó con HCl 1 N (x 1) y agua (x 1). Después de que las fracciones acuosas se extrajeran con CH_2Cl_2 (x 1), las fracciones orgánicas se combinaron, se secó (MgSO_4), y se concentraron. El resto se purificó por CombiFlash usando CH_2Cl_2 como eluyentes para obtener 3,392 g (74 %) del producto 148b. RMN ^1H (400 MHz, Cloroformo- d) δ 7,69 (d, $J = 12,6$ Hz, 0,15H), 7,63 (d, $J = 12,0$ Hz, 0,85H), 7,58 (s, 0,15H), 7,53 (s, 0,85H), 7,29 (s, 1H), 7,15 (s, 0,15H), 7,05 (s, 0,85H), 6,86 (s, 1H), 5,28 (d, $J = 12,0$ Hz, 0,85H), 5,26 (d, $J = 12,6$ Hz, 0,15H), 3,97 (c, $J = 7,0$ Hz, 0,3H), 3,95 (c, $J = 7,0$ Hz, 1,7H), 2,33 (s, 0,5H), 2,32 - 2,27 (m, 2,5H), 1,64 (s, 1 H), 1,37 (t, $J = 7,0$ Hz, 0,5H), 1,36 (t, $J = 7,0$ Hz, 2,5H). CLEM (m/z) 284,0 [M + H], Tr 1,40 min.

15 Compuesto 148c



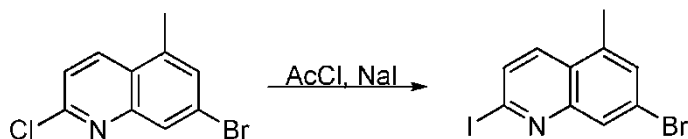
- 20 Un matraz que contenía H_2SO_4 (35 ml) se agitó a ta como el 148b (3,392 g, 11,94 mmol). Después de agitar a ta durante 2,5 h, la mezcla se vertió en hielo (150 ~ 180 g) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se filtró y los sólidos se lavaron con agua y éter. Los sólidos recogidos se secaron al vacío para conseguir 2,645 g (93 % del producto como una mezcla de 53:47 relación (148c frente a 148d). RMN ^1H (400 MHz, Cloroformo- d) δ ~12,2 (a, 1 H), 8,25 (d, $J = 9,8$ Hz, 0,53H), 8,05 (d, $J = 9,5$ Hz, 0,47H), 7,49 (s, 0,47H), 7,39 (s, 0,53H), 7,28 (s, 0,47H), 7,22 (s, 0,53H), 6,81 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H), 2,57 (s, 1,41 H), 2,47 (s, 1,59H). CLEM (m/z) 238,0 [M + H], Tr 1,04 y 1,06 min.

Compuesto 148e



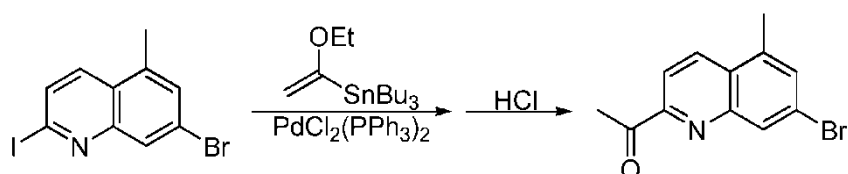
- 30 A una suspensión de la mezcla del reactante 148c (2,645 g, 11,11 mmol) en DMF (0,95 ml, 12,17 mmol) y CH_2Cl_2 (100 ml) se le añadió SOCl_2 (2,5 ml, 34,27 mmol). Después de calentarse la mezcla a reflujo durante 1,5 h, se añadió SOCl_2 adicional (7,5 ml, 102,82 mmol) y la mezcla resultante, además se sometió a reflujo durante 1 h. La solución se enfrió a ta y se inactivó con hielo y agua y la fracción orgánica separada se lavó con agua (x 1). Las fracciones acuosas se extrajeron con CH_2Cl_2 (x 1), y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4), y se concentraron. El resto se purificó por CombiFlash (x 2) usando hexanos - acetato de etilo como eluyentes para obtener 1,079 g (38 %) de 148e y 1,358 g (48 %) de 148f.
- 35 Compuesto 148e: RMN ^1H (400 MHz, Cloroformo- d) δ 8,22 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 8,06 (d, $J = 1,9$ Hz, 1 H), 7,51 (d, $J = 1,9$ Hz, 1 H), 7,42 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 2,79 - 2,54 (s, 3H). CLEM (m/z) 256,0 [M + H], Tr 1,59 min.
- 40 Compuesto 148f: RMN ^1H (400 MHz, Cloroformo- d) δ 8,41 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H), 7,68 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H), 7,40 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 2,54 (s, 3H). CLEM (m/z) 256,0 [M + H], Tr 1,63 min.

Compuesto 148g



- 5 A una suspensión del reactante 148e (500 mg, 1,949 mmol) y NaI (2,925 g, 19,51 mmol) en MeCN (15,7 ml) se le añadió AcCl (0,42 ml, 5,907 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 4 h. Después de concentrarse la mezcla de reacción, el resto se disolvió en CH₂Cl₂ (100 ml) antes de lavarse con K₂CO₃ (x 1) al 10 % (p/p), Na₂S₂O₃ (x 1) saturado y agua (x 1). Después de que las fracciones acuosas se extrajeran con CH₂Cl₂ (x 1), las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentró para conseguir 661 mg (98 %) del yoduro en bruto
- 10 148g. CLEM (m/z) 347,9 [M + H], Tr 1,71 min.

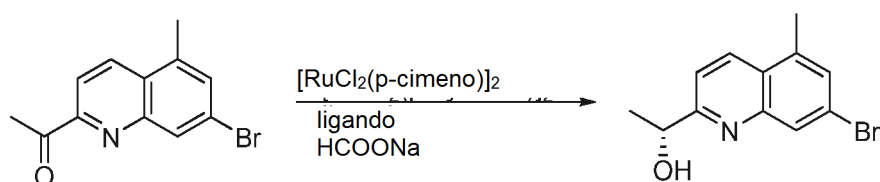
Compuesto 148h



- 15 Una mezcla del reactante 148g (661 mg, 1,900 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (138 mg, 0,197 mmol), y 1-etoxietiltributylestannano (0,79 ml, 2,338 mmol) en dioxano (3,9 ml) se agitó a 100 °C durante 13 h. Después de la adición de HCl 2 N (4 ml) y agitarse a ta durante 1 h, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se filtró a través de celite. Después de lavarse la fracción orgánica en el filtrado con agua (x 1) y extraerse las fracciones acuosas con acetato de etilo (x 1), las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El resto se purificó por CombiFlash (x 2) usando hexanos - acetato de etilo como eluyentes para obtener 404 mg (81 %) 148h, que contenía algunas impurezas. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,36 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,22 (sz, 1 H), 8,11 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 2,83 (s, 3H), 2,67 (s, 3H).
- 20 CLEM (m/z) 264,0 [M + H], Tr 1,64 min.

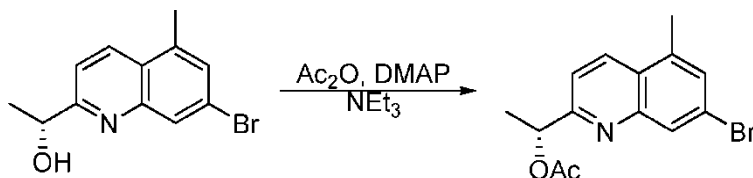
25

Compuesto 148i



- 30 Se suspendió el dímero dicloro(p-cumeno)rutenio (II) (4,7 mg, 0,008 mmol) y (1 R,2R)-(-)-N-p-tosil-1,2-difeniletilenediamina (6,8 mg, 0,019 mmol) en agua desgasificada (3,1 ml) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. La mezcla se agitó a 70 °C en nitrógeno durante 1,5 h. La solución de color amarillo resultante se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron 1-(7-bromo-5-metil-quinolin-2-il)-etanona (4,4 mg, 1,530 mmol), formiato sódico (522 mg, 7,675 mmol) y tetrahidrofurano desgasificado (3,1 ml) y la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno
- 35 durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 40 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se diluyó con acetato de etilo antes de lavarse con agua (x 2). Después de que las fracciones acuosas se extrajeran con acetato de etilo (x 1), las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El resto se purificó por CombiFlash (x 2) usando hexanos - acetato de etilo como eluyentes para obtener 275 mg (68 %) del producto 148i. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,25 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 5,03 (c, J = 6,6 Hz, 1 H), 4,89 (s, 1 H), 2,64 (s, 3H), 1,56 (d, J = 6,6 Hz, 3H).
- 40 CLEM (m/z) 266,2 [M + H], Tr 0,81 min.

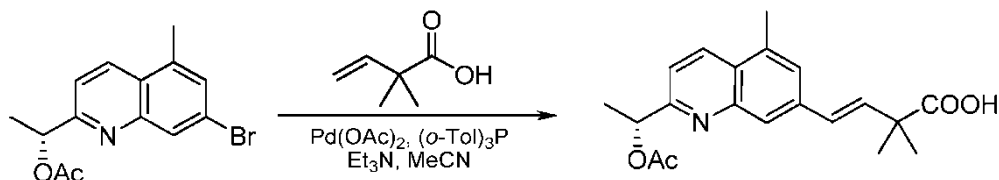
Compuesto 148j



45

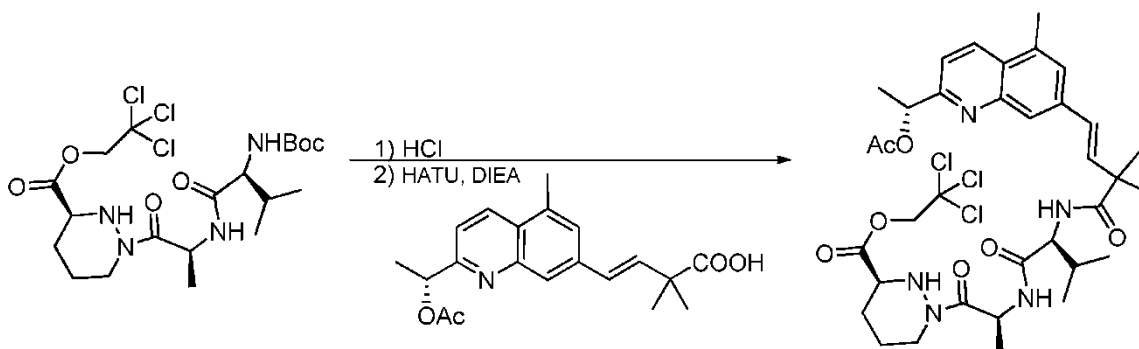
Una solución del reactante (275 mg, 1,033 mmol), DMAP (6,8 mg, 0,056 mmol), y NEt₃ (0,45 ml, 3,229 mmol) en CH₂Cl₂ (3,5 ml) se agitó a 0 °C como Ac₂O (0,2 ml, 2,116 mmol). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 2 h y se diluyó con acetato de etilo antes de lavarse con agua (x 2). Después de que las fracciones acuosas se extrajeron con acetato de etilo (x 1), las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El resto se purificó por CombiFlash (x 2) usando hexanos - acetato de etilo como eluyentes para obtener 308 mg (97 %) del producto 148j. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,27 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,48 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 6,03 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 2,64 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,66 (*J* = 6,7 Hz, 3H). CLEM (m/z) 308,0 [M + H], Tr 1,34 min.

10 Compuesto 148k

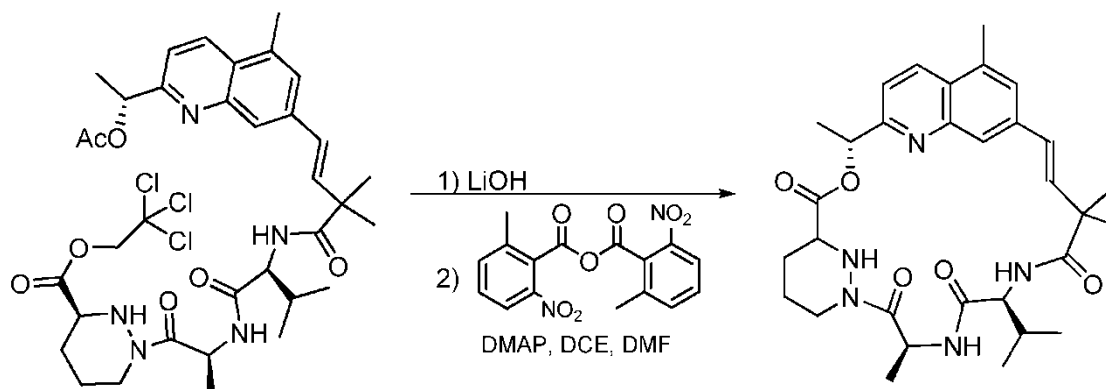


A una mezcla del reactante (308 mg, 0,999 mmol), Pd(OAc)₂ (22,5 mg, 0,100 mmol), y (o-Tol)₃P (30,5 mg, 0,100 mmol) y el ácido (128,5 mg, 1,126 mmol) en MeCN (10,5 ml) se le añadió NEt₃ (0,63 ml, 4,52 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 20 min en un reactor hW. Después de concentrarse la mezcla, el resto se disolvió en NH₄Cl acuosa y el producto se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El resto se purificó por CombiFlash (x 2) usando hexanos - acetato de etilo como eluyentes para obtener 337 mg (99 %) del Compuesto 148k con ~90 % de pureza. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,28 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,44 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 6,66 (d, *J* = 16,0 Hz, 1 H), 6,63 (s, *J* = 16,0 Hz, 1 H), 6,09 (c, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 2,65 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,68 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,49 (s, 6H). CLEM (m/z) 342,1 [M + H], Tr 1,04 min.

25 Compuesto 1481



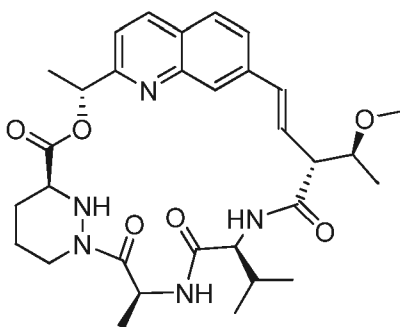
A una solución del tripeptido (525 mg, 0,987 mmol) en CH₂Cl₂ (2,5 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (2,5 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se concentró y el resto se co-evaporó con tolueno (x 2). Después del resto se secó al vacío y HATU (379 mg, 0,997 mmol) se añadió al resto, una solución del ácido 148k (337 mg, 0,987 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) y se añadió DMF (5 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C como DIEA (0,7 ml, 4,02 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con una solución ac. al 5 % de LiCl y el producto se extrajo con acetato de etilo (x 2). Los extractos se lavaron con una solución ac. al 5 % de LiCl (x 1), se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El resto se purificó por CombiFlash usando hexanos - acetato de etilo como eluyentes para obtener 664 mg (89 %) del producto. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,30 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,45 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 6,78 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 6,69 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 16,2 Hz, 1 H), 6,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,04 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 5,27 (p, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 4,90 (d, *J* = 11,9 Hz, 1 H), 4,66 (d, *J* = 12,0 Hz, 1 H), 4,28 (dd, *J* = 8,4, 6,0 Hz, 1 H), 3,90 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 3,65 (td, *J* = 10,5, 3,7 Hz, 1H), 2,89 (s, 1 H), 2,79 (d, *J* = 1,1 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,09 (m, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 1,89 (td, *J* = 9,5, 8,5, 4,4 Hz, 1 H), 1,67 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,45 (s, 6H), 1,35 - 1,25 (m, 4H), 0,92 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,86 (d, *J* = 6,7 Hz 3H). CLEM (m/z) 754,1 [M + H], Tr 2,54 min.



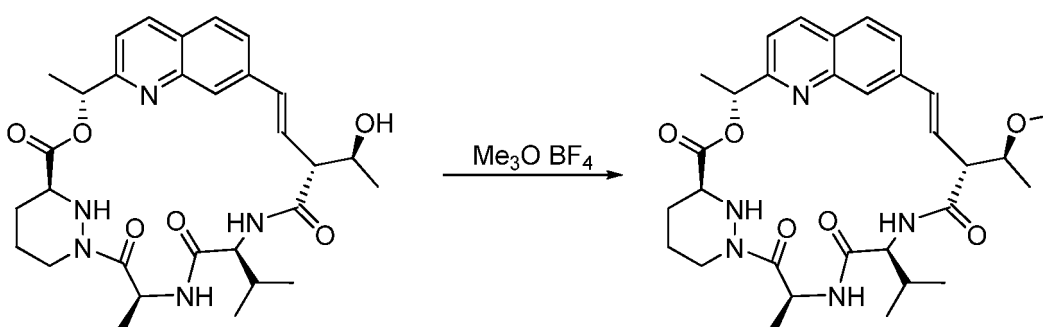
Una mezcla del reactante 148I (116 mg, 0,154 mmol) y LiOH (15 mg, 0,626 mmol) en THF (4 ml) y agua (2 ml) se agitó a ta durante 2 h. Después de añadirse LiOH adicional (15 mg, 0,626 mmol), la mezcla se agitó durante 1 h a ta, se neutralizó con HCl 1 N (1,25 ml), se concentró y se co-evaporó con tolueno (x 3). El resto se disolvió en DMF (20 ml) y cogió 1 ml para la purificación del hidroxil-ácido por HPLC para conseguir 4,5 mg (cuantitativo) del hidroxil-ácido.

Los 9 ml de la solución de DMF (0,691 mmol) se concentraron y se secaron al vacío. El resto y DIEA (0,1 ml, 0,574 mmol) en THF (70 ml) se sonicó y después se agitó a ta como HATU (58 mg, 0,153 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 3 h, se concentró y el resto se trató con agua antes de la extracción con acetato de etilo (x 2). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (x 1), se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El resto se purificó por CombiFlash (x 3) usando hexanos - acetato de etilo - MeOH al 20 %/ acetato de etilo como eluyentes para obtener 23,8 mg (61 %) del Compuesto 148. RMN ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,61 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 8,32 (dd, $J = 8,6, 0,9$ Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,39 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,25 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 6,44 (d, $J = 16,5$ Hz, 1 H), 6,19 (d, $J = 16,5$ Hz, 1 H), 5,89 (c, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 5,76 - 5,62 (m, 1 H), 4,42 - 4,33 (d, $J = 10,8$ Hz, 1 H), 4,28 (t, $J = 10,0$ Hz, 1H), 3,81 - 3,72 (m, 1H), 2,71 (td, $J = 12,6, 3,3$ Hz, 1 H), 2,63 (s, 3H), 1,95 (m, 3H), 1,85 (m, 3,7 Hz, 1 H), 1,70 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,68 - 1,59 (m, 1 H), 1,55 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 0,94 (t, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,92 (t, $J = 6,4$ Hz, 3H). CLEM (m/z) 564,3 [M + H], Tr 2,21 min.

Ejemplo 149: Compuesto 149

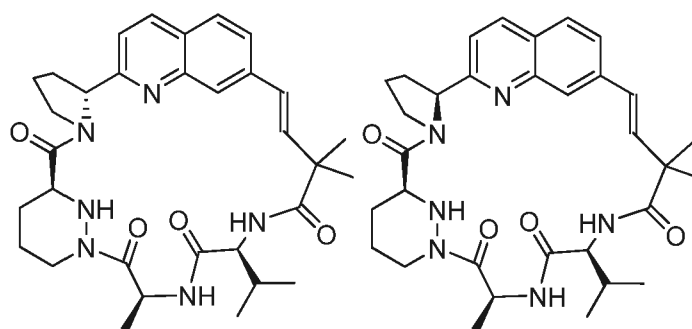


Compuesto 149

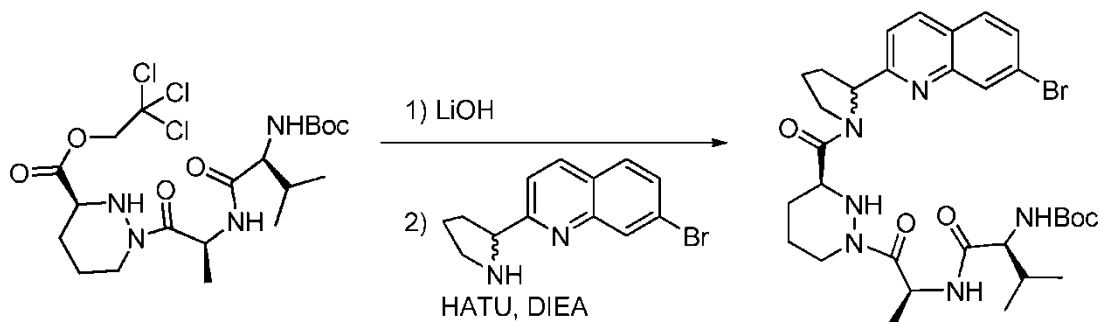


Una mezcla de 31 (9,7 mg, 0,017 mmol) y proton sponge (20,2 mg, 0,094 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se agitó a 0 °C como Me_3OBF_4 (12,7 mg, 0,086 mmol). Después de 1 h, a 0 °C, se añadieron proton sponge adicional (31,2 mg, 0,146 mmol) y Me_3OBF_4 (13,5 mg, 0,091 mmol) y la mezcla resultante se agitó a -18 °C durante 63,5 h. Después de añadirse proton sponge adicional (24,5 mg, 0,114 mmol) y Me_3OBF_4 (16,5 mg, 0,112 mmol) a 0 °C, y agitarse la mezcla resultante a 0 °C durante 1 h, la mezcla se trató con una solución acuosa de NaHCO_3 y el producto se extrajo con CH_2Cl_2 (x 2). Los extractos se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El resto se purificó por CombiFlash usando acetato de etilo - MeOH al 20 % / acetato de etilo para obtener 5,2 mg (52 %) del producto 149. RMN ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,49 (d, $J = 6,6$ Hz, 1 H), 8,00 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,37 (m, 3H), 7,25 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,57 (dd, $J = 16,6, 4,6$ Hz, 1H), 6,30 (dd, $J = 16,7, 1,9$ Hz, 1H), 6,01 (c, $J = 6,7$ Hz, 1H), 5,61 (m, 1 H), 4,49 - 4,34 (d, $J = 12,0$ Hz, 1 H), 4,25 (d, $J = 10,8$ Hz, 1 H), 3,78 - 3,69 (m, 1 H), 3,64 (m, 1 H), 3,48 (s, 3H), 3,47 - 3,38 (m, 1 H), 2,84 (td, $J = 12,6, 3,5$ Hz, 1 H), 2,04 (m, 1,90 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 1,74 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,71 (m, 2H), 1,42 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,28 (s, 1 H), 1,23 (d, $J = 5,9$ Hz, 3H), 1,00 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,97 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). CLEM (m/z) 580,3 [M + H], Tr 4,05 min.

15 Ejemplos 150 y 151: Compuestos 150 y 151



Compuesto 150a

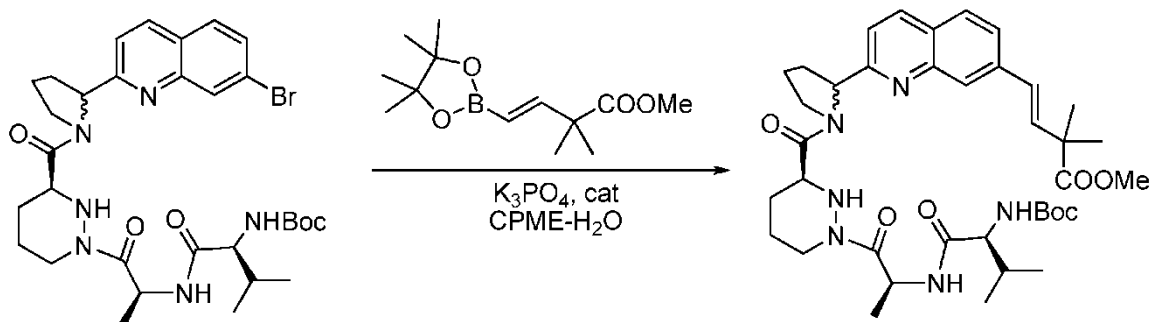


Una mezcla de 1e (225 mg, 0,423 mmol) y LiOH (38 mg, 0,906 mmol) en THF (2 ml), MeOH (2 ml) y agua (2 ml) se agitó a ta durante 30 min y se concentró para retirar THF y MeOH. La solución acuosa resultante se diluyó con agua, se lavó con éter (x 1) y se acidificó con HCl 1 N (0,95 ml). Después de saturarse la solución acuosa con NaCl, el producto ácido se extrajo con acetato de etilo (x 2), y los extractos se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) se concentraron y se secaron al vacío para conseguir 169 mg (cuant.) del ácido. CLEM (m/z) 401,1 [M + H]

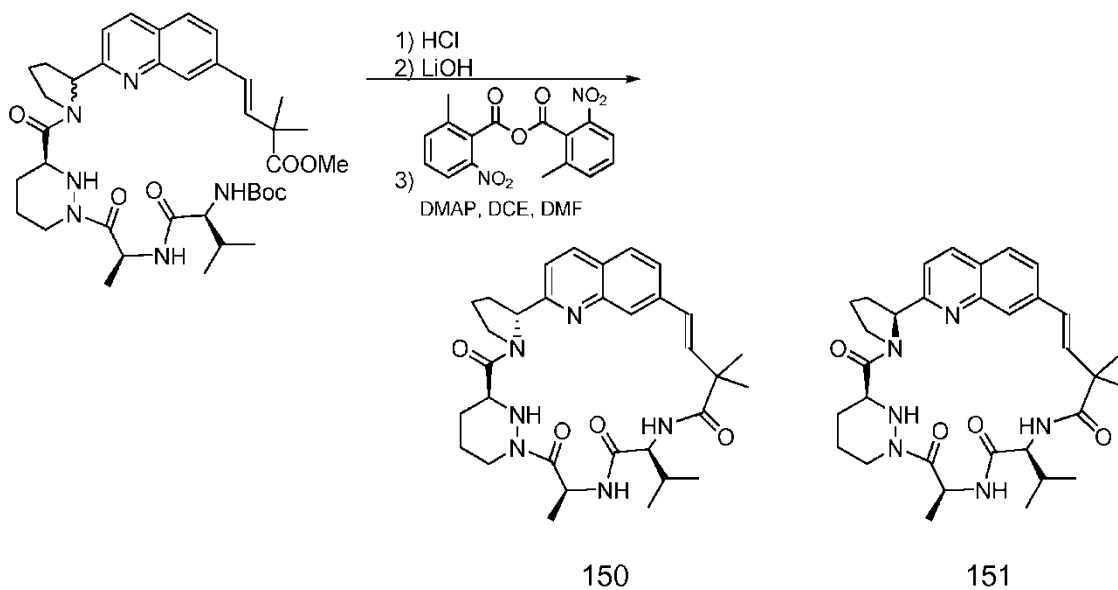
Una solución del ácido en bruto (169 mg, 0,422 mmol) clorhidrato de 2-(7-bromoquinolin-2-il)pirrolidina (obtenida de ASIBA, Inc., 134 mg, 0,427 mmol) y HATU (241 mg, 0,634 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a 0 °C como DIEA (0,35 ml, 2,009 mmol). Después de 1,5 hora a 0 °C, la mezcla de reacción se diluyó con una solución al 5 % de LiCl y el producto se extrajo con acetato de etilo (x 2). Los extractos se lavaron con una solución acuosa al 5 % de LiCl (x 1), se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El resto se purificó por CombiFlash usando hexanos - acetato de etilo - MeOH al 20 % / acetato de etilo como eluyentes para obtener 200 mg (72 %) del producto 150a como una mezcla de diastereómero. CLEM (m/z) 659,2 [M + H], Tr 1,25 min.

35

Compuesto 150b



- 5 Una mezcla del 150a (195 mg, 0,296 mmol) boronato de vinilo 17c (97,1 mg, 0,361 mmol) $\text{PdCl}_2(\text{PCy}_2(p\text{-NMe}_2\text{Ph}))_2$ (25 mg, 0,031 mmol) y K_3PO_4 (215 mg, 1,013 mmol) en ciclopentil metil éter (5 ml) y H_2O (2,5 ml) se desgasificó y se agitó a 90 °C durante 3,5 h antes de añadirse 17c adicional (104 mg, 0,409 mmol) $\text{PdCl}_2(\text{PCy}_2(p\text{-NMe}_2\text{Ph}))_2$ (25,7 mg, 0,032 mmol) y K_3PO_4 (201 mg, 0,949 mmol). Después de desgasificarse, la mezcla se agitó a 90 °C durante 0,5 h, se enfrió a ta y se disolvió en acetato de etilo y agua antes de la filtración a través de celite. Después de separarse
- 10 dos fases, la fracción acuosa se extrajo con acetato de etilo (x 1), y las fracciones orgánicas se lavaron con agua (x 1), se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El resto se purificó por CombiFlash usando hexanos - acetato de etilo - MeOH al 20 %/ acetato de etilo como eluyentes para obtener 193 mg (92 %) 150b. CLEM (m/z) 707,2 [M + H], Tr 1,23 min.



15

150

151

- A un matraz que contenía el reactante 150b (193 mg, 0,273 mmol) se le añadieron CH_2Cl_2 (3 ml) y HCl 4 N en dioxano (3 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 1,5 h. La mezcla se concentró y se secó al vacío. El resto se disolvió en THF (2 ml), MeOH (2 ml) y agua (2 ml) y LiOH (57,4 mg, 1,368 mmol). Después de 5,5 h a ta, se añadió LiOH adicional (11,4 mg, 0,271 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 17 h más. La mezcla se concentró a ~ 1/3 del volumen, se neutralizó con HCl 1 N (1,65 ml), y se concentró. Después de la coevaporación con tolueno (x 3) y DMF (x 1), el resto se disolvió en DMF (3 ml) y se usó en la siguiente reacción.
- 20

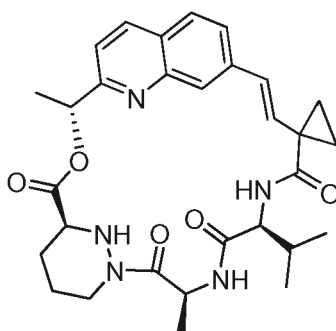
- Una solución de HATU (317 mg, 0,834 mmol) en DMF (135 ml) y CH_2Cl_2 (135 ml) se agitó a ta como DIEA (0,4 ml, 2,30 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente cuando se añadió la solución de DMF anterior del aminoácido durante 4 h. Después de la adición, la mezcla se agitó a ta durante 15 min y se añadió a la mezcla, HATU adicional (100 mg, 0,263 mmol). Después de 30 min, la mezcla se concentró y el resto se diluyó con acetato de etilo antes de lavarse con una solución al 5 % de LiCl (x 3). Después de que las fracciones acuosas se extrajeron con acetato de etilo (x 1), las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El resto se purificó por HPLC preparativa. Dos fracciones recogidas se concentraron separadamente para retirar MeCN, se neutralizaron con algo de solución de NaHCO_3 y se extrajeron con acetato de etilo (x 2). Los extractos se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron para obtener 28,3 mg (18 %) de 150 y 59,6 mg (38 %) de 151 después de la purificación HPLC usando un Phenomenex Gemini de 7 micrómetros, columna C18 de 250 x 21,2 mm y usando acetonitrilo/agua como eluyente.
- 30

- 35 Compuesto 150, diastereómero que eluyó en primer lugar: RMN ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,73 - 8,64 (m, 1 H),

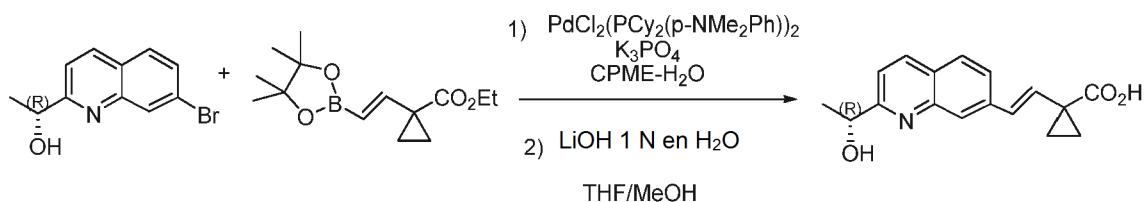
8,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,75 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,68 (dd, $J = 8,6, 1,7$ Hz, 1 H), 7,58 (d, $J = 1,7$ Hz, 1 H), 7,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,22 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 6,42 (d, $J = 16,4$ Hz, 1 H), 6,27 (d, $J = 16,4$ Hz, 1 H), 5,72 (c, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 5,30 (dd, $J = 8,0, 3,4$ Hz, 1 H), 4,37 (d, $J = 14,0$ Hz, 1 H), 4,30 (t, $J = 9,8$ Hz, 1 H), 4,21 - 4,13 (m, 1 H), 3,99 - 3,80 (m, 2H), 2,69 (td, $J = 12,6, 3,4$ Hz, 1 H), 2,46 (c d, $J = 12,1, 8,0$ Hz, 1 H), 2,21 - 2,02 (m, 2H), 1,99 - 1,90 (m, 1 H), 1,90 - 1,80 (m, 2H), 1,80 1,65 (m, 2H), 1,60 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,28 (s, 1 H), 0,97 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,93 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). CLEM (m/z) 575,3 [M + H], Tr 0,96 min.

Compuesto 151, diastereómero que eluyó en segundo lugar: RMN ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,22 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 8,00 - 7,90 (m, 1 H), 7,81 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,67 (dd, $J = 8,5, 1,7$ Hz, 1 H), 7,45 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,06 (d, $J = 9,4$ Hz, 1 H), 6,72 (d, $J = 16,3$ Hz, 1 H), 6,37 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H), 5,45 - 5,34 (m, 1H), 5,19 (c, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 4,29 - 4,18 (d, $J = 13,6$ Hz, 1 H), 3,90 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 3,81 (ddd, $J = 12,1, 9,1, 2,8$ Hz, 1 H), 3,63 - 3,46 (m, 1 H), 3,27 (dd, $J = 11,2, 3,2$ Hz, 1 H), 2,72 - 2,51 (m, 2H), 2,38 (dd, $J = 12,8, 6,4$ Hz, 1 H), 2,05 - 1,89 (m, 3H), 1,79 (dt, $J = 13,3, 3,3$ Hz, 1 H), 1,72 - 1,55 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,43 - 1,34 (m, 1 H), 1,28 (s, 1 H), 0,91 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,82 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), -0,45 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H). CLEM (m/z) 575,3 [M + H], Tr 1,04 min.

15 Ejemplo 152: Compuesto 152

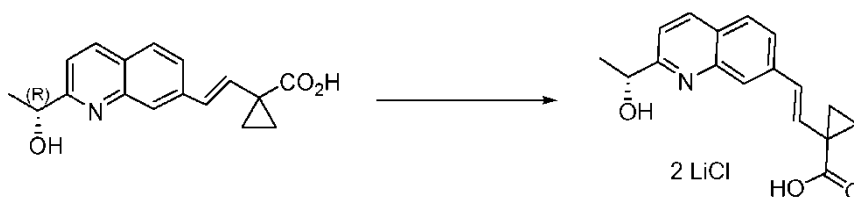


Compuesto 152a



Una mezcla del reactante (R)-1-(7-bromoquinolin-2-yl)etanol (200 mg, 0,793 mmol) (E)-etil-1-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)vinil)ciclopropanocarboxilato 58a (226 mg, 0,912 mmol) $\text{PdCl}_2(\text{PCy}_2(p\text{-NMe}_2\text{Ph}))_2$ (32 mg, 0,04 mmol) y K_3PO_4 (509 mg, 2,4 mmol) en ciclopentil metil éter (5 ml) y H_2O (2,5 ml) se desgasificó y se agitó a 90 °C durante 2 h. Después de enfriar a ta, se extrajo con EtOAc (x 1) y se secó (Na_2SO_4), después se concentró. El resto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con EtOAc/Hexano para obtener 240 mg (99 %) del producto, 1-(2-(2-(1-hidroxi)etil)quinolin-7-il)vinil)ciclopropanocarboxilato de metilo. RMN ^1H (400 MHz, Cloroformo- d) δ 8,06 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,91 (d, $J = 1,9$ Hz, 1 H), 7,72 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,62 (dd, $J = 8,5, 1,7$ Hz, 1 H), 7,32 - 7,19 (m, 1 H), 7,10 (d, $J = 16,2$ Hz, 1 H), 6,40 (d, $J = 16,2$ Hz, 1 H), 5,15 - 4,88 (m, 2H), 4,18 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,60 (c, $J = 4,0$ Hz, 2H), 1,55 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,25 - 1,22 (m, 2H), g1,21 (s, 3H). CLEM [M+H] $^+$ = 312,1; Tr = 1,93 min.

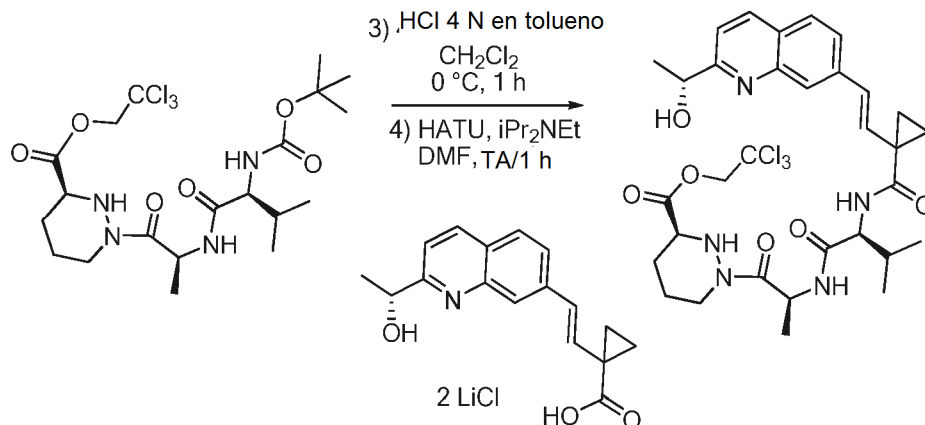
Compuesto 152b



El 152a (240 mg, 0,791 mmol) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano (4 ml) / Metanol (2 ml) a TA. Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (67 mg, 1,6 mmol) en agua (2 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se acidificó usando ácido clorhídrico 2 M y después se concentró a sequedad como un

ácido en bruto para la siguiente etapa.

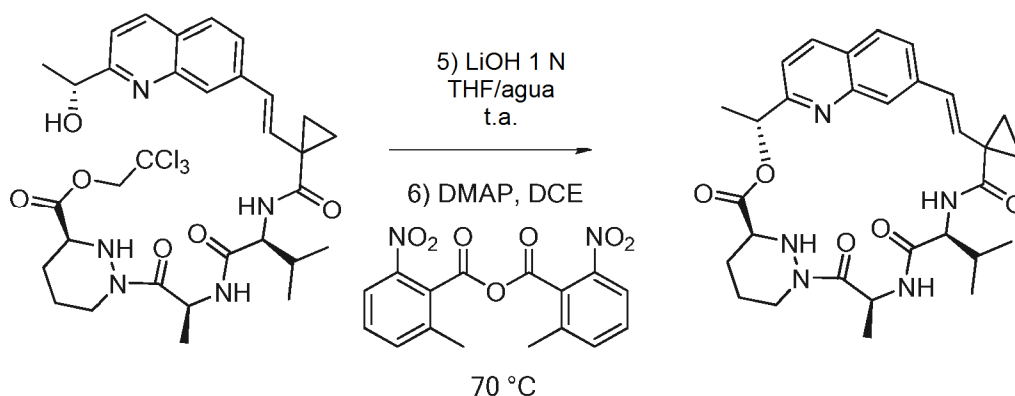
Compuesto 152c



5

A una solución del tripéptido (365 mg, 0,683 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (2 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se concentró y el resto se co-evaporó con tolueno (x 2). Después del resto amina se secó al vacío, se disolvió en DMF con DIPEA (0,6 ml, 3,4 mmol) y HATU (395 mg, 1,04 mmol). Se añadió la solución del ácido 152b (0,791 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla resultante se agitó a TA. Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con una solución ac. al 5 % de LiCl y el producto se extrajo con EA (x 2). Los extractos se lavaron con una solución ac. al 5 % de LiCl (x 1), se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El resto se purificó por CombiFlash usando 0-MeOH al 20 %/EA como eluyentes para obtener 330 mg (69 %) de 152c. RMN ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,25 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,93 - 7,88 (m, 1 H), 7,83 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,75 (dd, $J = 8,6$, 1,6 Hz, 1 H), 7,63 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,33 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 6,91 - 6,73 (m, 2H), 5,36 (c, $J = 6,9$, 6,5 Hz, 1 H), 5,06 - 4,91 (m, 2H), 4,74 (d, $J = 12,1$ Hz, 1 H), 4,37 - 4,24 (m, 1 H), 3,76 (dd, $J = 7,7$, 4,2 Hz, 1 H), 2,78 (s, 3H), 2,05 (tt, $J = 14,5$, 7,4 Hz, 2H), 1,83 (cd, $J = 10,0$, 4,1 Hz, 2H), 1,65 ($J = 10,4$, 9,9, 5,8 Hz, 1H), 1,52 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,45 - 1,33 (m, 2H), 1,28 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 1,17 - 1,06 (m, 2H), 0,97 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,91 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). CLEM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 696,21$, 698,20; Tr = 2,18 min.

20



Una mezcla del reactante (330 mg, 0,473 mmol) y LiOH (79 mg, 1,894 mmol) en THF (4 ml) y agua (2 ml) se agitó a ta durante 2 h. Se neutralizó con HCl 1 N y se concentró y se co-evaporó con tolueno (x 3). El resto se disolvió en DMF (6 ml) como solución A que se usó en la siguiente etapa. CLEM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 566,16$; Tr = 1,69 min.

25

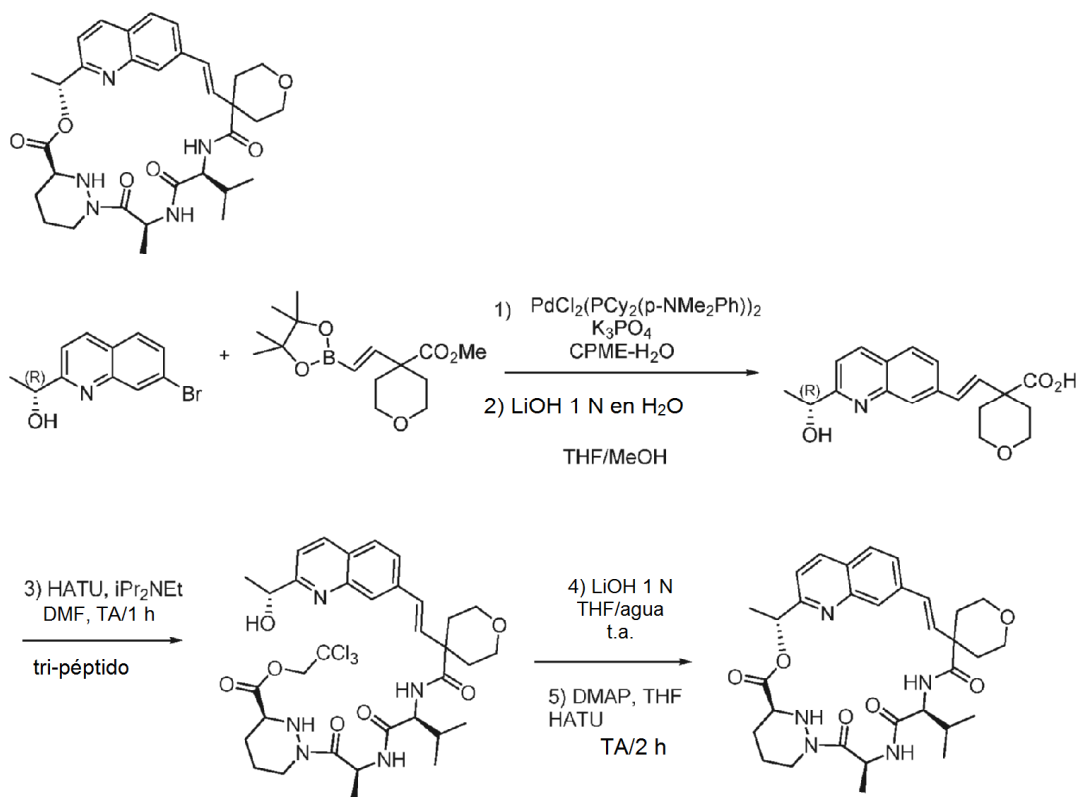
Se agitó una solución de 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (415 mg, 1,18 mmol) y DMAP (433 mg, 3,55 mmol) en DCE (450 ml) a 50°C como la solución A (6 ml) añadida durante 6 h mediante una bomba de jeringa. Después de 24 h a 50°C , la solución se concentró y la mezcla de DMF residual se diluyó con una solución al 5 % de LiCl antes de las extracciones con EA (x 2). Después de lavarse los extractos con una solución al 5 % de LiCl (x 1), se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron, el resto se purificó por CombiFlash (x 2) usando EA - MeOH al 20 %/EA como eluyentes, después HPLC para obtener 62 mg (24 %) de Compuesto 152. RMN ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,22 - 8,06 (m, 1 H), 7,80 - 7,66 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,35 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 6,36 (d, $J = 16,4$ Hz, 1 H), 6,04 (d, $J = 16,4$ Hz, 1 H), 5,89 (p, $J = 6,6$ Hz, 1 H), 5,79 (cd, $J = 7,1$, 4,3 Hz, 1 H), 4,39 (d, $J = 13,4$ Hz, 1 H), 4,30 - 4,17 (m, 1 H), 3,90 - 3,74 (m, 1 H), 2,73 (td, $J = 12,6$, 3,3 Hz, 1 H), 2,12 - 1,80 (m, 2H), 1,70 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,66 (d, $J = 11,7$ Hz, 1 H), 1,61 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,44 - 1,10 (m, 4H), 0,94 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 0,92 - 0,87 (m, 3H).

30

35

CLEM $[M+H]^+ = 548,21$; Tr = 2,17 min.

Ejemplo 153: Compuesto 153

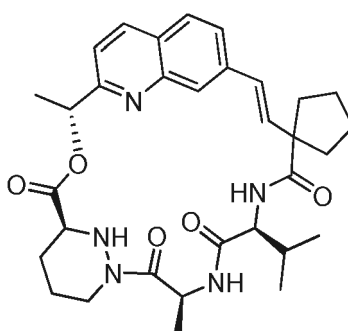


5

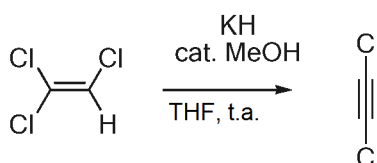
Se preparó el Compuesto 153 se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 152 usando 4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de (E)-metilo (345 mg) en lugar de 1-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)ciclopropanocarboxilato de (E)-etilo. La última etapa de macrociclación usando HATU/DIPEA/DMAP/THF proporcionó 153 (107 mg) con un rendimiento del 66 %. RMN ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,17 (dd, $J = 8,5, 0,8$ Hz, 1 H), 7,74 (d, $J = 1,8$ Hz, 2H), 7,56 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H), 7,38 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 6,54 - 6,18 (m, 2H), 5,88 (c, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 5,63 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 4,37 (dd, $J = 11,5, 4,3$ Hz, 2H), 4,03-3,41 (m, 6H), 2,71 (td, $J = 12,6, 3,4$ Hz, 1H), 2,19 (t, $J = 14,3$ Hz, 2,09 - 1,91 (m, 3H), 1,84 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 1,79 - 1,55 (m, 6H), 1,47 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,94 (t, $J = 6,6$ Hz, 6H). CLEM $[M+H]^+ = 592,24$; Tr = 2,13 min.

15

Ejemplo 154: Compuesto 154



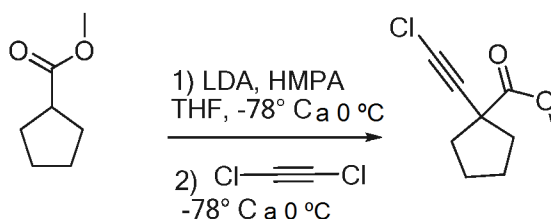
Compuesto 154a



20

En un matraz secado en horno, purgado con argón se colocaron hidruro de potasio libre de aceite (a partir de 1740 mg de una dispersión al 30 % en aceite mineral, aprox. 13 mmol), tetrahidrofurano seco (10 ml) y hexano (1 ml). El matraz se volvió a purgar con argón y se añadió tricloroetileno (900 ul, 1,32 g, 10 mmol) a través del tabique seguido de metanol seco (10 ml, 7,9 mg, 0,25 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas (conectado a la línea de argón a través de la aguja - para retirar continuamente la formación de hidrógeno). Después de este periodo, se añadió hexano (10 ml) y la solución resultante se usó inmediatamente en las etapas posteriores.

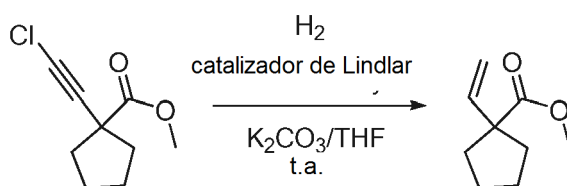
Compuesto 154b:



10

Se añadió tetrahidrofurano (50 ml) en un matraz secado en horno, purgado con argón, y la solución se enfrió con el baño de hielo. Se añadió una solución 1,8 M de diisopropilamida de litio (7,2 ml, 13 mmol) en tetrahidrofurano/heptano/etilbenceno a través del tabique. La solución resultante de diisopropilamida de litio se enfrió a -78 °C y se trató gota a gota con ciclopentanocarboxilato de metilo (CAS: 4630-80-2, Ark Pharm, Inc.) (1,15 g, 9 mmol) seguido de hexametilfosforamida (1,56 ml, 1,61 g, 9 mmol). La solución resultante se calentó a 0 °C, se agitó durante 20 min, se enfrió a -78 °C, y se trató gota a gota con una solución preenfriada de 1,2-dicloroetina (aprox. 10 mmol. véase 154a). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min y después se dejó calentar a la temperatura ambiente. Después de 4 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en hielo picado y se extrajo con éter dietílico (200 ml) (5 ml de salmuera se añadió a la separación soportada). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (200 ml). Esta fase acuosa se extrajo con éter dietílico (100 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtraron a través de una capa de 2 cm de gel de sílice (la capa de gel de sílice se lavó con 50 ml de acetato de etilo) y después se concentró a presión reducida. El producto en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-15 % en *iso*-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (634 mg, 37 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,73 (s, 3H), 2,25-2,08 (m, 2H), 2,06-1,93 (m, 2H), 1,86-1,66 (m, 4H). CLEM (m/z) sin señal EM, Tr = 3,34 min (Gemini 5u C18 110Å, columna de 50 3 4,60 mm 5 micrómetros, 3,5 min, 2ml/min, acetonitrilo al 5-100 %/agua, gradiente modificador de ácido acético al 0,1 %).

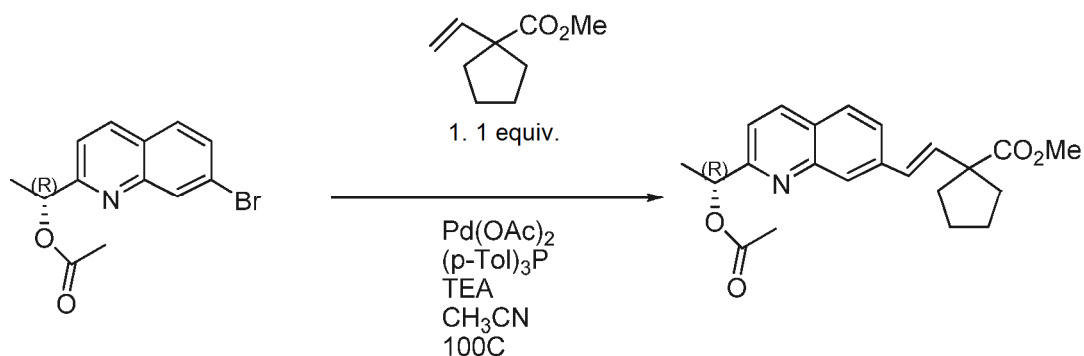
30 Compuesto 154c:



Una solución del Compuesto 154b (520 mg, 2,78 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) que contenía catalizador de Lindlar (100 mg, Sigma-Aldrich) y carbonato potásico (1920 mg, 13,9 mmol) se hidrogenó a temperatura ambiente y a presión atmosférica de hidrógeno durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el lecho de filtro se lavó con tetrahidrofurano (30 ml). El filtrado se evaporó para proporcionar el compuesto del título (410 mg, 96 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,08-5,85 (m, 1 H), 5,07 (s, 1 H), 5,04 (d, J = 6,2 Hz, 1 H), 3,66 (s, 3H), 2,21-2,06 (m, 2H), 1,79-1,68 (m, 2H), 1,67-1,57 (m, 4H). CLEM (m/z) sin señal EM, Tr = 3,30 min (Gemini 5u C18 110Å, columna de 50 3 4,60 mm 5 micrómetros, 3,5 min, 2ml/min, acetonitrilo al 5-100 %/agua, gradiente modificador de ácido acético al 0,1 %).

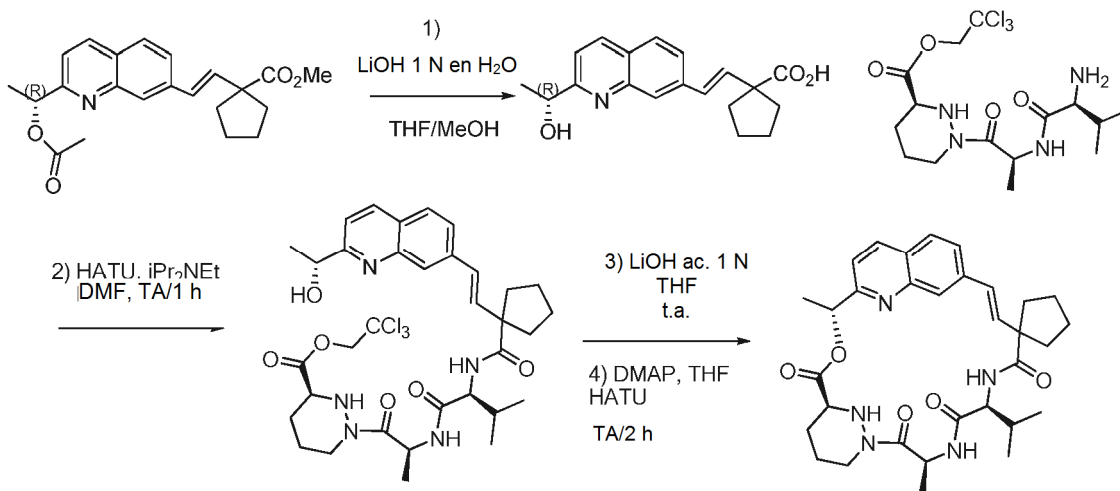
40

Compuesto 154d



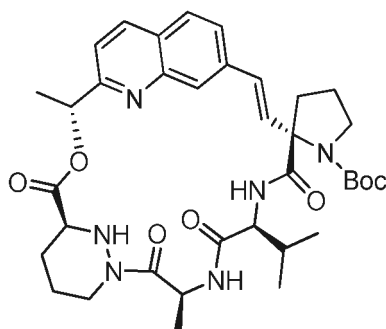
- 5 Al reactante acetato de (R)-1-(7-bromoquinolin-2-il)etilo (538 mg, 1,83 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 ml), se le añadió 1-vinilciclopentanocarboxilato de metilo (310 mg, 2,01 mmol) seguido de trietilamina (0,51 ml, 3,66 mmol), acetato de paladio (II) (41 mg, 0,183 mmol) y tri(o-tolil) fosfina (111 mg, 0,366 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 1,5 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió EtOAc. Se lavó con NH₄Cl sat. dos veces, una vez con una solución sat. de NaHCO₃ y una vez con salmuera. La capa orgánica se secó a través de
- 10 (Na₂SO₄) y se concentró; el resto se purificó por CombiFlash usando EtOAc/Hexano como eluyentes. Rendimiento: 124 mg 154d, 18 %. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,08 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,71 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,57 (dd, *J* = 8,6, 1,7 Hz, 1 H), 7,38 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 6,58 (d, *J* = 1,3 Hz, 1 H), 6,03 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 4,10 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,40-2,22 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,87 (dd, *J* = 13,2, 6,6 Hz, 2H), 1,80 - 1,56 (m, 4H), 1,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,92 - 0,78 (m, 2H). CLEM [M+H]⁺ = 367,98; Tr = 2,44 min.

15

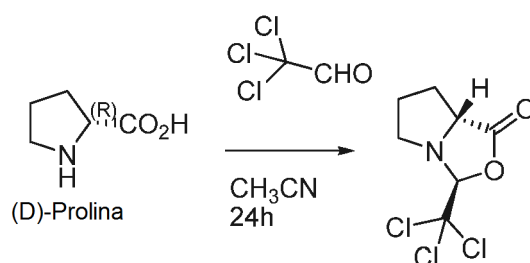


- El Compuesto 154 se preparó a partir del 154d (124 mg) de la misma manera que el indicado por el ejemplo 153. La última etapa de la macrociclación fue usar la condición HATU/DIPEA/DMAP/THF para dar 15 mg del compuesto
- 20 puro con un rendimiento del 36 %. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,63 (d, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 8,16 (dd, *J* = 8,5, 0,8 Hz, 1 H), 7,75 (d, *J* = 1,1 Hz, 2H), 7,55 (s, 1 H), 7,38 (dd, *J* = 17,5, 9,1 Hz, 2H), 6,50 (d, *J* = 16,4 Hz, 1 H), 6,20 (d, *J* = 16,4 Hz, 1 H), 5,88 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 5,69 (p, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 4,36 (d, *J* = 12,4 Hz, 1 H), 4,28 (t, *J* = 10,1 Hz, 1 H), 3,80 - 3,71 (m, 1 H), 2,71 (td, *J* = 12,6, 3,4 Hz, 1H), 2,49 (dt, *J* = 12,3, 5,8 Hz, 1H), 2,19 (dd, *J* = 12,8, 6,8 Hz, 1H), 2,03-1,90 (m, 4H), 1,85 (ddt, *J* = 13,9, 9,1, 4,9 Hz, 2H), 1,79 - 1,61 (m, 8H), 1,57 (d, *J* = 7,2 Hz, 4H), 0,93 (dd, *J* =
- 25 9,6, 6,6 Hz, 6H). CLEM [M+H]⁺ = 576,25; Tr = 2,34 min.

Ejemplo 155: Compuesto155

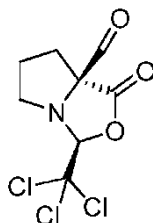


Compuesto 155a



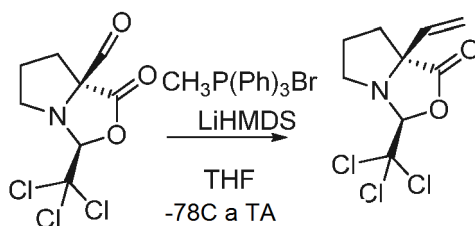
- 5 Al reactante (D)-Prolina (4,6 g, 40 mmol) suspendido en acetonitrilo anhidro (100 ml), se le añadió lentamente 2,2,2-tricloroacetaldehído (11,78 g, 80 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 20 horas y fue una solución transparente. Después de concentrarse al vacío, el resto se purificó por CombiFlash en una columna de gel de sílice de 80 g usando EtOAc/Hexano como eluyentes para dar (3*S*,7*aR*)-3-(triclorometil)tetrahidropirrolol[1,2-*c*]oxazol-1(3*H*)-ona 155a: 3,63g, 37 %. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 5,14 (s, 1 H), 4,10 (dd, *J* = 8,9, 4,7 Hz, 1 H), 3,40 (ddd, *J* = 10,9, 7,8, 6,0 Hz, 1H), 3,11 (dt, *J* = 11,4, 6,0 Hz, 1 H), 2,21 (dtd, *J* = 13,0, 8,5, 6,8 Hz, 1 H), 2,09 (dtd, *J* = 12,7, 7,0, 5,2 Hz, 1 H), 1,91 (ddq, *J* = 12,4, 6,7, 5,7 Hz, 1 H), 1,81 - 1,64 (m, 1 H).

Compuesto 155b



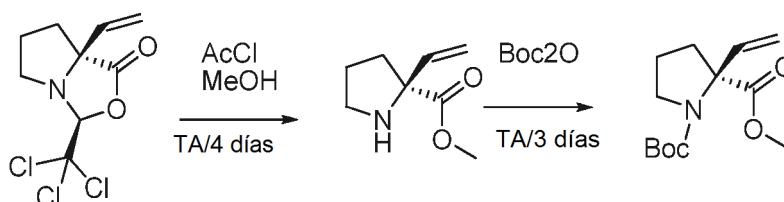
- 15 Al reactante 155a (4,8 g, 19,8 mmol) suspendido en THF anhidro (100 ml) a -78 °C, se le añadió LDA 2,0 M en Hexano (14,9 ml, 29,7 mmol) durante un periodo de 20 min. La mezcla se agitó a -78 °C durante 45 min, después se dejó calentar hasta 0 °C durante 3 horas. La reacción se controló por TLC. Después de que se completara, la reacción se interrumpió añadiendo lentamente ácido cítrico ac. al 10 %. Se extrajo con EtOAc dos veces, se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó a través de (Na₂SO₄) y se concentró; el resto se purificó por CombiFlash usando EtOAc/Hexano como eluyentes para dar (3*S*,7*aS*)-1-oxo-3-(triclorometil)hexahidropirrolol[1,2-*c*]oxazol-7*a*-carbaldehído 155b 1,99 g, 37 %.
- 20 RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9,58 (s, 1 H), 5,17 (s, 1 H), 3,51 (ddd, *J* = 11,3, 7,8, 6,2 Hz, 1 H), 3,37 - 3,18 (m, 1 H), 2,45 - 2,32 (m, 2H), 2,27 (dt, *J* = 13,3, 6,6 Hz, 1 H), 2,01-1,89 (m, 1 H), 1,84 (dtd, *J* = 14,5, 7,5, 6,1 Hz, 1 H).

Compuesto 155c



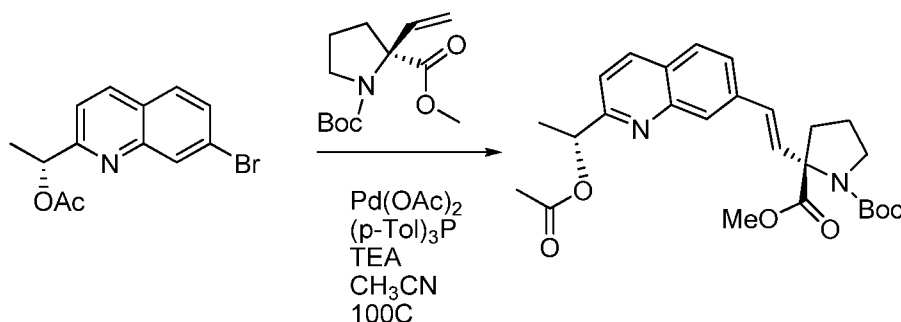
- 5 La solución de $\text{CH}_3\text{P}(\text{Ph})_3\text{Br}$ (268mg, 0,736 mmol) en THF anhidro (5 ml) se enfrió a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ en N_2 . Se añadió gota a gota LiHMDS (1 M en THF, 0,69 ml) mediante una jeringa. La mezcla se agitó a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 h, después se enfrió hasta $-78\text{ }^\circ\text{C}$ de nuevo. A esto, se le añadió gota a gota el reactante carbaldehído 155b (125 mg, 0,46 mmol) en THF anhidro (5 ml) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla se agitó a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a TA durante un periodo de 2 h, después TA durante 2 h. La reacción se controló por TLC. Después de que se completara, la reacción se interrumpió añadiendo NH_4Cl sat. Se extrajo con EtOAc dos veces, se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó a través de (Na_2SO_4) y se concentró; el resto se purificó por CombiFlash sobre una columna de gel de sílice usando EtOAc/Hexano como eluyentes para dar (3S,7aS)-3-(triclorometil)-7a-viniltetrahidropirrol[1,2-c]oxazol-1(3H)-ona 30 mg, 24 %.
- 10 RMN ^1H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 5,99 (ddd, $J = 16,9, 10,3, 1,1$ Hz, 1H), 5,49 (dt, $J = 17,0, 1,2$ Hz, 1H), 5,20 (dd, $J = 10,3, 1,2$ Hz, 1H), 3,45 (dt, $J = 11,1, 6,4$ Hz, 1 H), 3,18 (dt, $J = 11,1, 6,5$ Hz, 1 H), 2,16 (dt, $J = 12,4, 7,4$ Hz, 1 H), 2,01 (dt, $J = 12,6, 6,3$ Hz, 1 H), 1,91 (dtd, $J = 12,7, 6,3, 1,1$ Hz, 1 H), 1,87 - 1,76 (m, 1 H).

Compuesto 155d



- 20 A un matraz de fondo redondo que contenía 1 ml de MeOH a $0\text{ }^\circ\text{C}$ en N_2 se le añadió AcCl (0,08 ml, 1,11 mmol) y se agitó durante 5 min. El reactante (3S,7aS)-3-(triclorometil)-7a-viniltetrahidropirrol[1,2-c]oxazol-1(3H)-ona (30 mg, 0,111 mmol) en 1 ml de MeOH se añadió gota a gota mediante una jeringa. La mezcla se agitó a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 10 min, después a TA durante un periodo de 4 días. La reacción se controló por TLC. Después de que se completara, la reacción se concentró y se co-evaporó con MeOH dos veces para dar una mezcla en bruto de 2-vinilpirrolidina-2-carboxilato de (S)-metilo. A la mezcla en bruto de 2-vinilpirrolidina-2-carboxilato de (S)-metilo en DCM se le añadió DIPEA/Boc₂O/DMAP (cat.) para protección Boc estándar. Después de purificarse por CombiFlash sobre columna de gel de sílice usando EtOAc/Hexano como eluyentes para dar 2-vinilpirrolidina-1,2-dicarboxilato (S)-1-terc-butil 2-metilo 155d 14 mg, 50 %.
- 25 RMN ^1H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 6,37 - 6,20 (m, 1 H), 5,14 (dd, $J = 10,2, 6,5$ Hz, 1 H), 5,07 - 4,91 (m, 1H), 3,70 (s, 1 H), 3,66 - 3,43 (m, 2H), 2,17 (cd, $J = 12,2, 7,1$ Hz, 1 H), 1,98 (c, $J = 9,7, 8,7$ Hz, 1 H), 1,91 - 1,72 (m, 2H), 1,44 - 1,28 (m, 9H).

Compuesto 155e

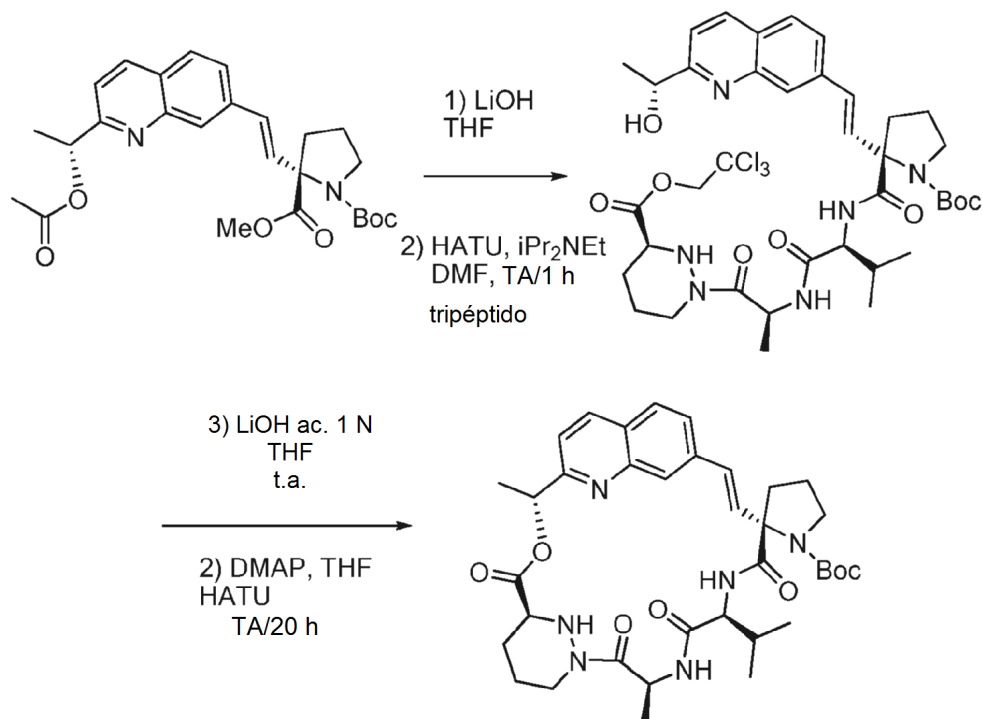


La reacción de Heck para formar el compuesto 2-((E)-2-(2-((R)-1-acetoxietil)quinolin-7-il)vinil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de (S)-1-terc-butil 2-metilo se hizo de la misma manera que el en el Ejemplo 154 usando 155d (20 mg)

como un socio reactivo para dar 155e (17 mg) con un rendimiento del 51 %

RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,12 - 8,05 (m, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,95 (s, 0H), 7,77 - 7,57 (m, 2H), 7,44 - 7,35 (m, 2H), 6,91 (dd, *J* = 15,5, 10,5 Hz, 1 H), 6,49 (d, *J* = 15,8 Hz, 1 H), 6,11 - 5,95 (m, 2H), 3,76 (d, *J* = 1,5 Hz, 5H), 3,64 (td, *J* = 10,0, 7,1 Hz, 2H), 2,94 (c, *J* = 7,3 Hz, 1H), 2,47 (s, 1 H), 2,36 - 2,21 (m, 2H), 2,18 - 2,04 (m, 7H), 1,97 - 1,79 (m, 3H), 1,66 (cd, *J* = 8,6, 7,0, 3,5 Hz, 6H), 1,47 (s, 3H), 1,31 (d, *J* = 1,8 Hz, 9H), 1,22 (dd, *J* = 9,2, 5,1 Hz, 4H). CLEM [M+H]⁺ = 469,28; Tr = 1,12 min.

5

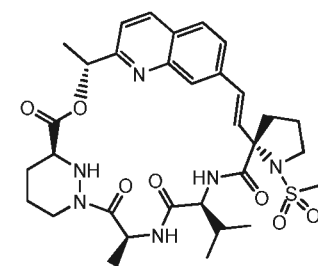


10 Se completó el Compuesto 155 (2 mg) de la misma manera que el en el Ejemplo 154, partiendo de 155e (20 mg). La última etapa de macrociclación usó condiciones HATU/DIPEA/DMAP/THF.

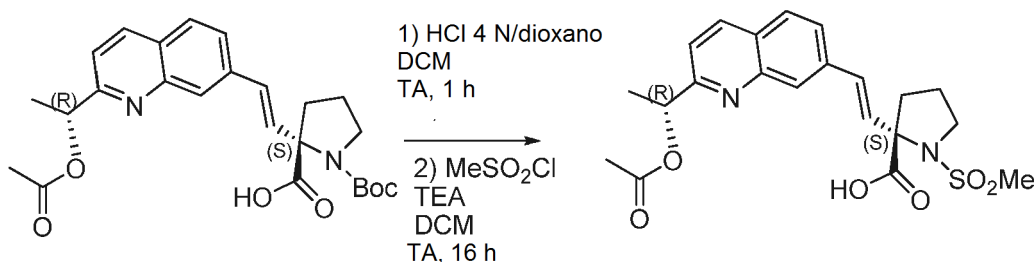
RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,91 (d, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 8,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,91 - 7,77 (m, 2H), 7,36 (dd, *J* = 35,9, 9,3 Hz, 2H), 6,68 - 6,40 (m, 2H), 5,89 (c, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,44 - 4,20 (m, 2H), 3,80 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 3,67 - 3,48 (m, 3H), 3,36 (c, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 2,68 (d, *J* = 12,5 Hz, 1 H), 2,42 (c, *J* = 7,4, 6,7 Hz, 1 H), 2,08 - 1,74 (m, 3H),

15

Ejemplo 156: Compuesto 156



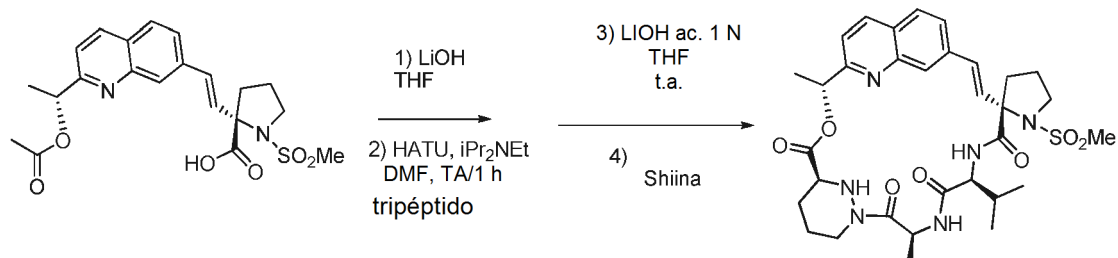
Compuesto 156a



20

El reactante protegido con Boc 155e (59 mg, 0,13 mmol) se trató con HCl 4 N en dioxano en DCM durante 1 h para retirar el grupo Boc en condiciones estándar. Después de concentrarse a sequedad, al resto se le añadieron DCM (2 ml), Et₃N (0,067 ml, 0,78 mmol) y MeSO₂Cl (0,020 ml, 0,26 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 16 horas. Después de concentrarse al vacío, el resto se purificó por HPLC para dar ácido (S)-2-((E)-2-(2-((R)-1-acetoxietil)quinolin-7-il)vinil)-1-(metilsulfonil)pirrolidina-2-carboxílico 156a, 36 mg, 64 %.

5 CLEM [M+H]⁺ = 433,53; Tr = 0,95 min.

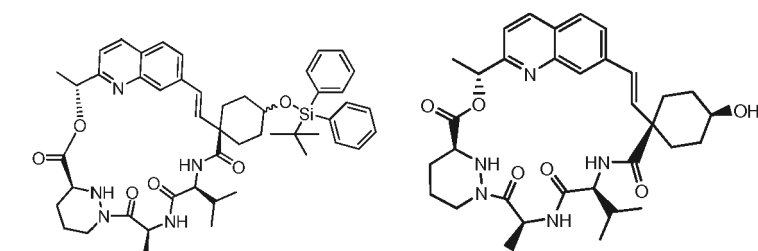


10 A partir del 156a (59 mg), se preparó el Compuesto 156 (4 mg) de la misma manera que el en el Ejemplo 155. La última etapa de macrociclación usó condiciones de Shiina.

RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,82 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H), 7,72 (s, 1 H), 7,40 (dd, *J* = 9,1, 5,5 Hz, 2H), 6,58 (s, 2H), 5,95 - 5,77 (m, 2H), 4,41 - 4,24 (m, 2H), 3,84 - 3,75 (m, 1 H), 3,65 - 3,54 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,70 (td, *J* = 12,6, 3,3 Hz, 1 H), 2,46 (ddp, *J* = 19,4, 12,9, 6,9, 6,3 Hz, 2H), 2,29 - 2,02 (m, 2H), 2,01 - 1,82 (m, 4H), 1,73 - 1,56 (m, 9H), 0,95 - 0,83 (m, 7H). CLEM [M+H]⁺ = 655,21; Tr = 2,05 min.

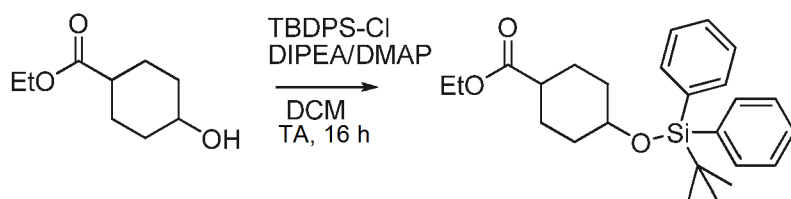
15

Ejemplos 157 y 158: Compuestos 157 y 158



Compuesto 157a

20

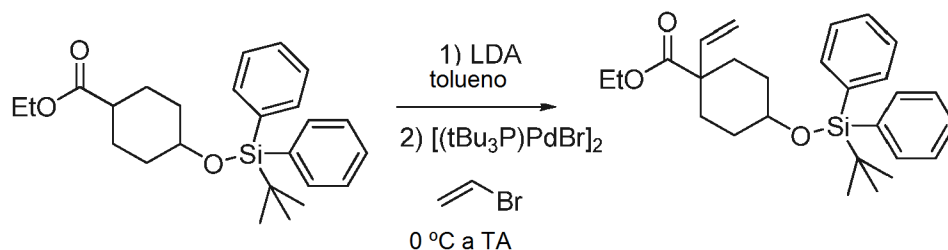


El reactante, 4-hidroxiciclohexanocarboxilato de etilo (5,4 g, 30,73 mmol) en DCM (100 ml) se trató con DIPEA (16,06 ml, 92,2 mmol), DMAP (4,13 g, 30,80 mmol) y TBDPS-Cl (11,8 ml, 46,1 mmol) a TA durante 16 h. Después de concentrarse al vacío, el resto se purificó por CombiFlash sobre columna de gel de sílice usando EtOAc/Hexano como eluyentes para dar 4-(terc-butildifenilsililoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo 157a, 12,6 g, rendimiento del 99 %.

25 RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,77 - 7,58 (m, 4H), 7,47 - 7,29 (m, 6H), 4,09 (c d, *J* = 34,5, 7,1 Hz, 2H), 2,32 - 1,96 (m, 2H), 1,92 - 1,57 (m, 2H), 1,42 - 1,28 (m, 2H), 1,27-1,17 (m, 3H), 1,05 (s, 9H). CLEM [M+H]⁺ = 411,44; Tr = 1,79 min.

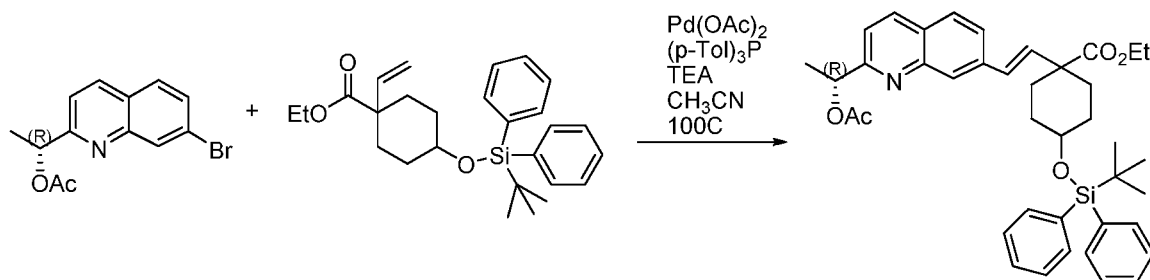
30

Compuesto 157b

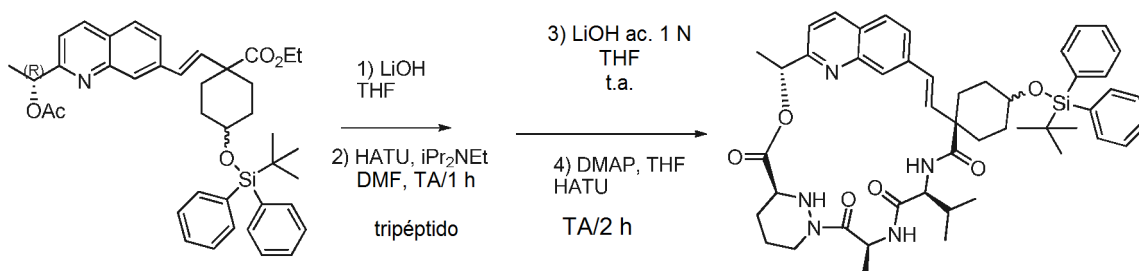


- 5 A la solución de LDA (2,0 M en Hexano, 2,44 ml, 4,876 mmol) en tolueno anhidro (10 ml) a 0 °C en N₂, se le añadió lentamente la solución del reactante 157a (1,82 g, 4,43 mmol) en tolueno (10 ml). Se agitó a 0 °C durante 10 min, y a TA durante 30 min. Se añadió [(tBu₃P)PdBr]₂ (34,4 mg, 0,044 mmol) en 5 ml de tolueno seguido de bromoetano (1 M en 5,76 ml, 5,76 mmol) a TA y se agitó durante 24h. Después de que se completara la reacción, se diluyó con EtOAc, se interrumpió con AcOH 1 M (ac.) (10 ml) para hacer la solución a un pH alrededor de 7-7,5. Se extrajo con EtOAc, se lavó con una solución sat. NaHCO₃ una vez y con salmuera una vez. La capa orgánica se secó a través de (Na₂SO₄) y se concentró; el resto se purificó por CombiFlash sobre columna sobre gel de sílice usando EtOAc/Hexano como eluyentes. Rendimiento: 1,15 g, 63 %. (fue una mezcla de SM y vinilciclohexanocarboxilato cis/trans vinilo sobre oxígeno) (MP:Producto=2:1, cis:trans=4:1).

15 Compuesto 157c

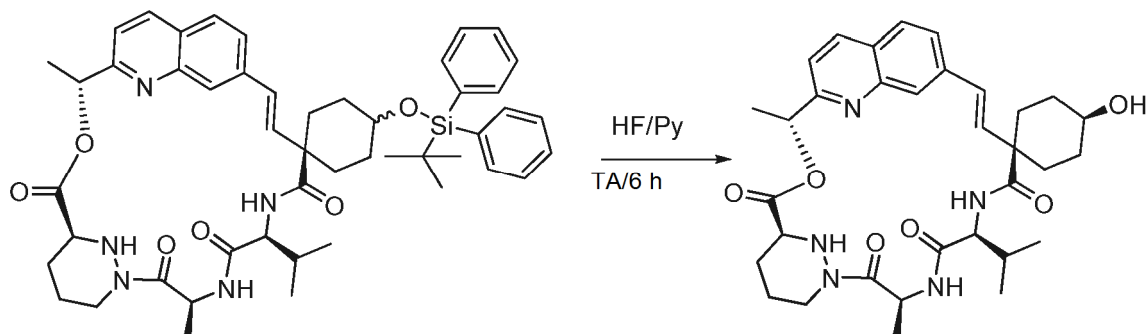


- 20 La reacción de Heck para formar el compuesto (R,E)-etil 1-(2-(2-(1-acetoxietil)quinolin-7-yl)vinil)-4-(terc-butildifenilsililo)ciclohexanocarboxilato se hizo de la misma manera que el en el Ejemplo 154 usando la mezcla de 157b (1,15 g) para generar el producto intermedio 157c (356 mg) con un rendimiento del 63 %. CLEM [M+H]⁺ = 650,64; Tr = 1,62 min.



- 25 A partir del 157c (356 mg), se preparó el compuesto 157 de la misma manera que en el Ejemplo 154. La última etapa de la macrociclación se realizó usando condiciones HATU para generar 157 (53 mg) con un rendimiento del 54 %.

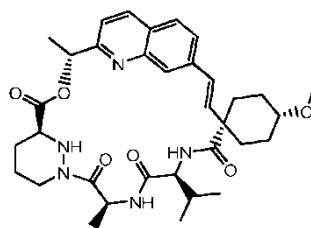
- 30 RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,64 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 8,15 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,66 (ddd, J = 8,0, 4,6, 1,7 Hz, 5H), 7,54 (s, 1 H), 7,39 (dddd, J = 13,4, 10,7, 8,0, 5,3 Hz, 6H), 6,31 - 6,14 (m, 2H), 5,87 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,74 - 5,63 (m, 1 H), 4,45-4,17 (m, 2H), 3,74 (d, J = 16,0 Hz, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,71 (s, 1H), 2,21 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 2,15 - 1,92 (m, 3H), 1,90-1,40 (m, 4H), 1,68 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,60 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,35-1,23 (m, 4H), 1,02 (s, 9H), 1,02 - 0,95 (m, 2H). CLEM [M+H]⁺ = 844,41; Tr = 2,86 min.



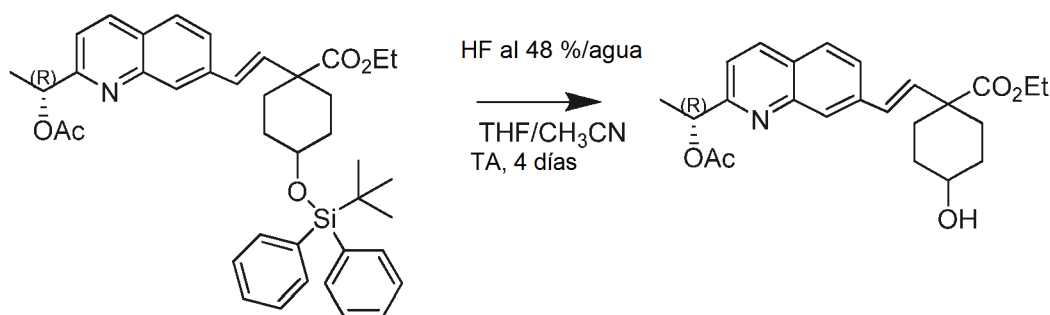
En un recipiente de reacción plástico, el material de partida 157 (49 mg, 0,058 mmol) disuelto en THF (5 ml) se trató con una solución HF-Piridina (1 ml). Se agitó a TA durante 3 h. La reacción no estaba muy transparente y tanto el material de partida como el producto comenzaron a descomponerse en esta condición. 5 mg de 158 se aislaron después del tratamiento y HPLC. (cis:trans=3,4:1 por RMN)

RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,64 (*d*, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 8,16 (*dd*, *J* = 8,5, 2,9 Hz, 1 H), 7,80 - 7,67 (*m*, 2H), 7,56 (*d*, *J* = 11,9 Hz, 1 H), 7,44 (*d*, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 7,37 (*dd*, *J* = 8,5, 4,5 Hz, 1 H), 6,37 - 6,17 (*m*, 2H), 5,88 (*c*, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 5,67 (*ddt*, *J* = 13,9, 10,8, 7,2 Hz, 1H), 4,43 - 4,24 (*m*, 2H), 3,79 - 3,70 (*m*, 1 H), 3,59 (*tt*, *J* = 10,4, 4,4 Hz, 1 H), 2,72 (*td*, *J* = 12,6, 3,8 Hz, 1 H), 2,41 - 2,24 (*m*, 2H), 2,06 - 1,80 (*m*, 5H), 1,79 - 1,59 (*m*, 5H), 1,56 (*d*, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,42 (*tdd*, *J* = 24,9, 18,0, 11,3 Hz, 2H), 1,27 (*s*, 1 H), 0,97 (*dd*, *J* = 6,7, 4,6 Hz, 6H), 0,93 (*dd*, *J* = 6,8, 4,1 Hz, 1 H). CLEM [M+H]⁺ = 606,26; Tr = 1,97 min.

Ejemplo 159: Compuesto 159



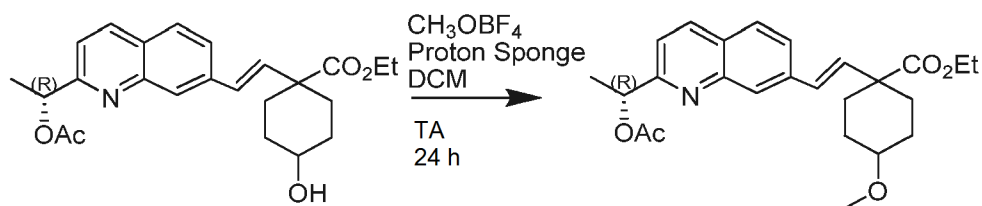
Compuesto 159a



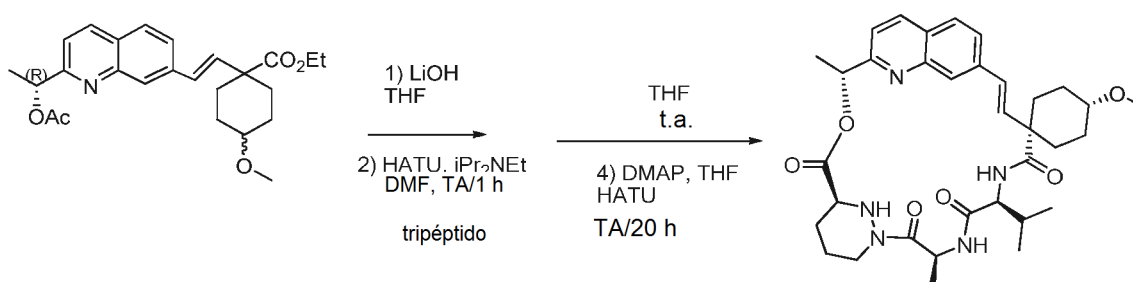
El reactante 157c (1096 mg, 1,7 mmol) en THF/CH₃CN (100/10 ml) se trató con HF al 48 % en agua (7 ml) a TA durante 4 días. Después de inactivarse con una solución sat. de NaHCO₃ hasta pH>7, se extrajo con EtOAc y se lavó una vez con salmuera. La capa orgánica se secó a través de (Na₂SO₄) y se concentró; el resto se purificó por CombiFlash sobre columna sobre gel de sílice usando EtOAc/Hexano como eluyentes. Dio 214 mg 159a, 31 %. (cis:trans=4:1 por RMN).

RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,07 (*d*, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 8,01 - 7,94 (*m*, 1 H), 7,70 (*dd*, *J* = 8,5, 4,0 Hz, 1 H), 7,55 (*ddd*, *J* = 10,3, 8,5, 1,7 Hz, 1 H), 7,38 (*d*, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,62 (*dd*, *J* = 22,0, 16,3 Hz, 1 H), 6,36 (*dd*, *J* = 16,3, 5,2 Hz, 1 H), 6,02 (*cd*, *J* = 6,7, 2,5 Hz, 1 H), 4,16 (*c d*, *J* = 16,5, 7,1 Hz, 2H), 3,65 (*tt*, *J* = 9,5, 4,1 Hz, 1H), 2,61 - 2,27 (*m*, 2H), 2,13 (*d*, *J* = 1,1 Hz, 3H), 1,98 - 1,89 (*m*, 2H), 1,64 (*dd*, *J* = 6,6, 2,0 Hz, 3H), 1,57 - 1,34 (*m*, 4H), 1,25 (*dt*, *J* = 12,1, 7,1 Hz, 3H). CLEM [M+H]⁺ = 412,05; Tr = 2,17 min.

Compuesto 159b



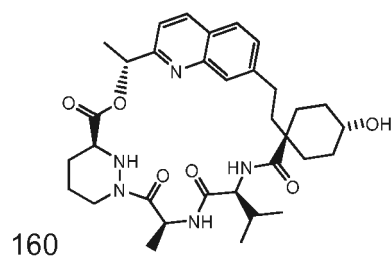
- 5 El reactante 159a (214 mg, 0,52 mmol) en DCM (25 ml) se añadió con CH_3OBF_4 (1,21 g, 7,80 mmol) y proton sponge (1,67 g, 7,80 mmol) y se agitó a TA durante 24h. Después de inactivarse con agua, se extrajo con DCM dos veces. La capa orgánica se secó a través de (Na_2SO_4) y se concentró; el resto se purificó por CombiFlash sobre columna sobre gel de sílice usando EtOAc/Hexano como eluyentes. Las fracciones que contenían el producto deseado con contaminación por proton sponge se concentró. Esta mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó dos veces
- 10 con una solución de HCl 0,5 N (ac.) y una vez con salmuera. Después de secarse (Na_2SO_4), y concentrarse, dio 12 mg del producto 159b, rendimiento del 5 %. La mayoría del subproducto se bis-metiló. CLEM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 426,05$; Tr = 2,45 min.



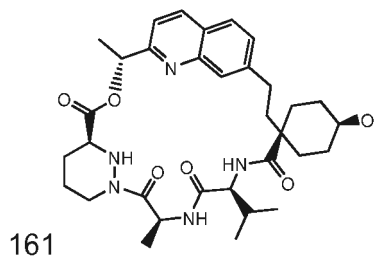
- 15 A partir del Compuesto 159b (12 mg), se preparó el compuesto 159 de la misma manera que en el Ejemplo 154. La última etapa de macrociclación usó condiciones de acoplamiento HATU para efectuar el cierre del anillo, que dio 2 mg del Compuesto 159.
- 20 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,68 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,58 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 6,47 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 6,37 (d, $J = 16,4$ Hz, 1 H), 6,28 - 6,12 (m, 2H), 5,94 (t, $J = 6,9$ Hz, 1 H), 5,77 - 5,67 (m, 1H), 4,51 (d, $J = 13,1$ Hz, 1 H), 4,17 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,74 (m, 1 H), 3,34 (s, 3H), 3,26 - 3,15 (m, 1H), 2,63 (d, $J = 12,8$ Hz, 1 H), 2,42 (d, $J = 13,9$ Hz, 1 H), 2,14 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 2,03 (m, 1 H), 1,99 - 1,76 (m, 8H), 1,73 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,68 (s, 1H), 1,57 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,39 (t, $J = 10,9$ Hz, 1H), 0,96 (dd, $J = 6,7, 5,2$ Hz, 3H), 0,90-0,80 (m, 2H). CLEM $[\text{M}+\text{H}]^+ = 620,35$; Tr = 1,13 min.

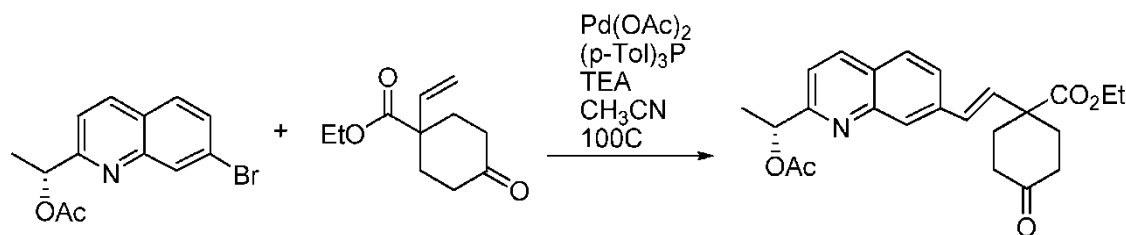
25

Ejemplos 160 y 161: Compuestos 160 y 161



Compuesto 160a

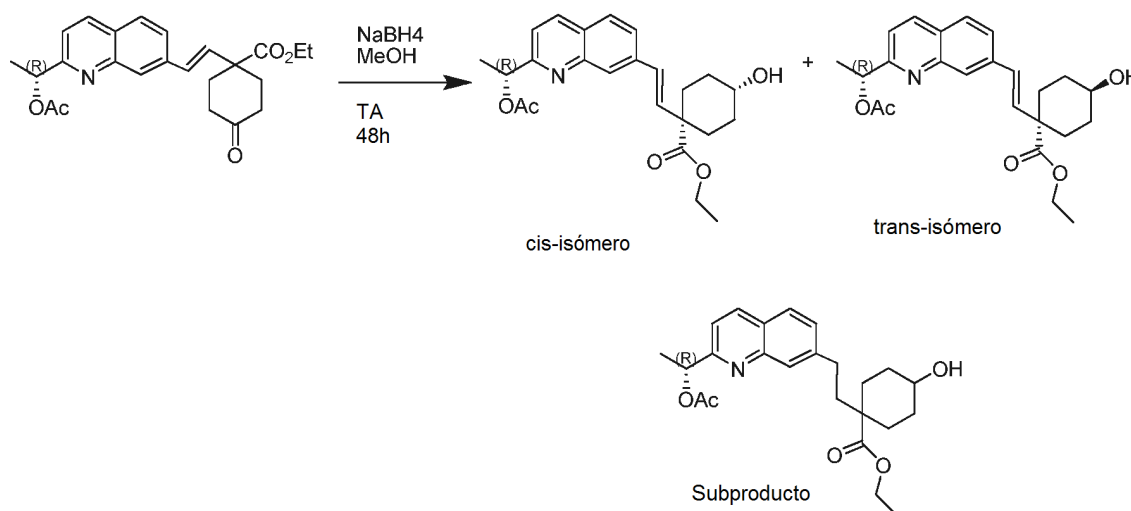




La reacción Heck para formar el Compuesto 1-(2-(2-(1-acetoxietil)quinolin-7-il)vinil)-4-oxociclohexanocarboxilato de (R,E)-etilo 160a (3,22 g) se hizo de la misma manera que en el Ejemplo 154 usando 4-oxo-1-vinilciclohexanocarboxilato de etilo (Obtenido de Small Inc.) (2,88 g), con un rendimiento del 80 %.

RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,09 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 7,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,56 (dd, *J* = 8,5, 1,7 Hz, 1 H), 7,41 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 6,74 - 6,36 (m, 2H), 6,02 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 4,24 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,59 (dt, *J* = 12,3, 5,5 Hz, 2H), 2,50-2,39 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,07 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,65 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). CLEM [M+H]⁺ = 410,27; Tr = 1,11 min.

Compuestos 160b y 160c



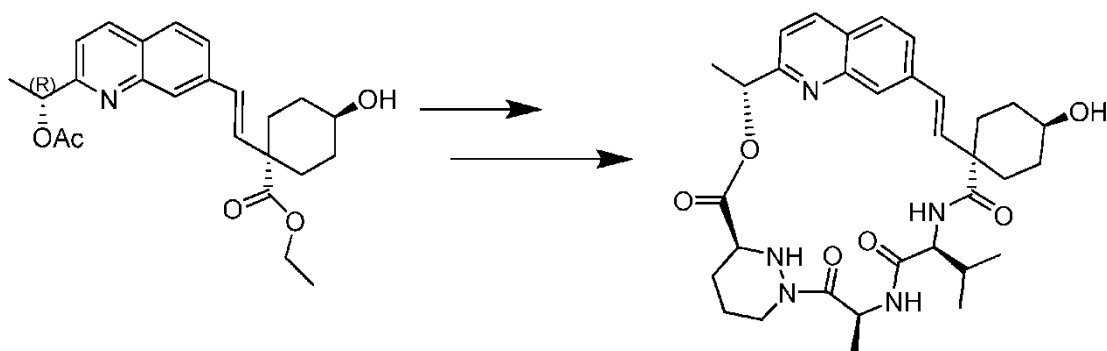
El reactante cetona 160a (3,2 g, 7,81 mmol) en MeOH (40 ml) en un matraz equipado con un embudo por goteo se añadió gota a gota una solución de MeOH (40 ml) de NaBH₄ (355 mg, 9,38 mmol) a 0 °C. Se agitó a 0 °C durante 10 min, y a TA durante 24h. Después de inactivarse con una solución sat. de NH₄Cl, se extrajo con EtOAc y se lavó una vez con salmuera. La capa orgánica se secó a través de (Na₂SO₄) y se concentraron. Los isómeros cis y trans se separaron por una columna CombiFlash sobre gel de sílice usando EtOAc/Hexano como eluyentes. En TLC con EA/HEX=1/1, Fr de trans = 0,4, Fr de cis = 0,3, Fr del subproducto = 0,3. Rendimiento: isómero trans 160c fue 200 mg, isómero cis 160b fue 420 mg, subproducto fue 750 mg. Rendimiento total de (cis + trans) fue 620 mg, 19 %.

160c:

RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,09 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 8,01 (d, *J* = 1,7 Hz, 1 H), 7,71 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,57 (dd, *J* = 8,5, 1,7 Hz, 1 H), 7,39 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 6,51 (dd, *J* = 110,7, 16,3 Hz, 2H), 6,03 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,15 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,84 (dt, *J* = 7,4, 3,8 Hz, 1 H), 2,14 (s, 3H), 2,07 (dd, *J* = 8,5, 4,1 Hz, 2H), 2,00 (ddd, *J* = 13,6, 8,6, 4,1 Hz, 2H), 1,79 (ddt, *J* = 12,4, 7,9, 3,8 Hz, 2H), 1,65 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,63 - 1,54 (m, 2H), 1,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). CLEM [M+H]⁺ = 412,39; Tr = 3,16 min

160b:

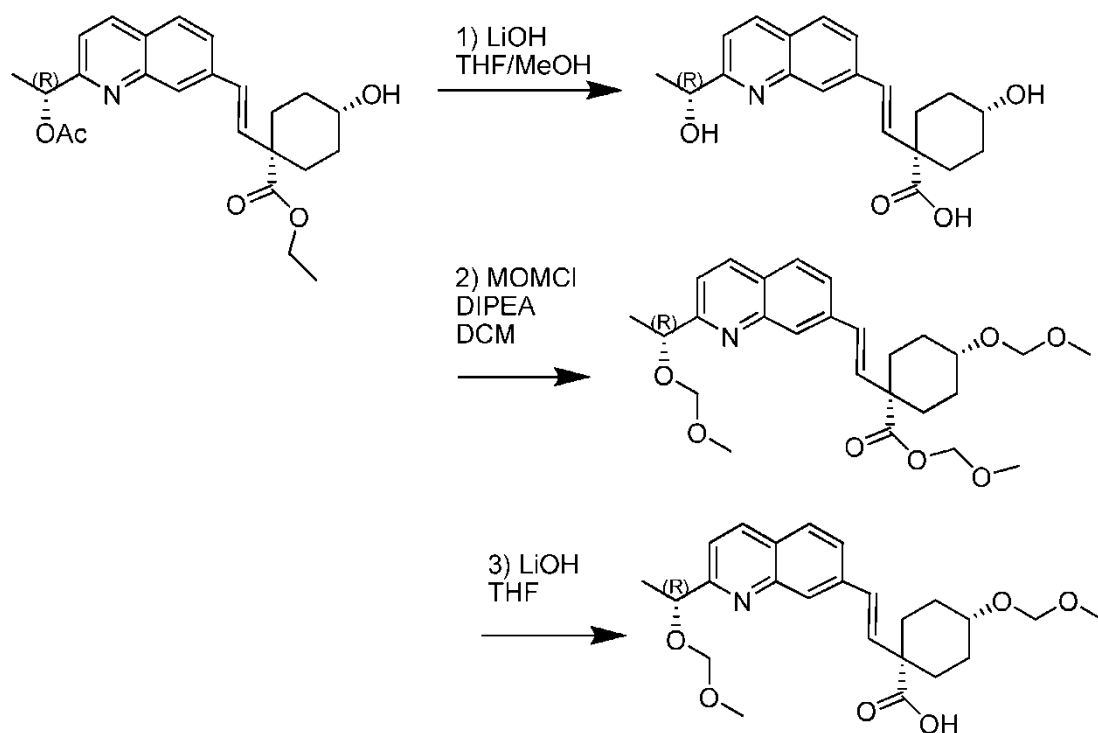
RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,70 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,54 (dd, *J* = 8,5, 1,7 Hz, 1 H), 7,39 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 6,67 - 6,25 (m, 2H), 6,02 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 4,19 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,66 (tt, *J* = 9,4, 4,2 Hz, 1 H), 2,50 - 2,38 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,00 - 1,89 (m, 2H), 1,65 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,59 - 1,36 (m, 4H), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). CLEM [M+H]⁺ = 412,39; Tr = 3,14 min



El compuesto 160 (23 mg) se preparó de la misma manera que el en Compuesto 161 partiendo del isómero trans 160c 1-((E)-2-(2-((R)-1-acetoxietil)quinolin-7-il)vinil)-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de (1R,4R)-etilo (192 mg). RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,57 (d, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 8,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,85 - 7,71 (m, 2H), 7,59 (s, 1 H), 7,36 (dd, *J* = 13,8, 8,9 Hz, 2H), 6,57 - 6,18 (m, 2H), 5,88 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 5,65 (t, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 4,43 - 4,18 (m, 2H), 3,80 (dd, *J* = 29,3, 7,5 Hz, 2H), 2,70 (s, 1 H), 2,18 (t, *J* = 11,6 Hz, 1 H), 2,06 - 1,91 (m, 4H), 1,92 - 1,73 (m, 1H), 1,70 (d, *J* = 6,9 Hz, 4H), 1,64 (d, *J* = 10,2 Hz, 1 H), 1,27 (s, 1 H), 0,93 (dd, *J* = 6,6, 2,8 Hz, 6H). CLEM [M+H]⁺ = 606,27; Tr = 1,96 min.

10

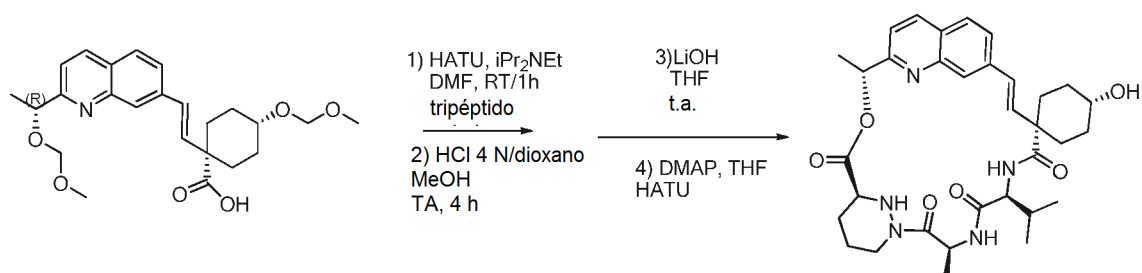
Compuesto 160d



15 La hidrólisis de 160b (350 mg) con LiOH 1 N en THF/MeOH para formar ácido (1*S*,4*S*)-4-hidroxi-1-((E)-2-(2-((R)-1-hidroxietil)quinolin-7-il)vinil)ciclohexanocarboxílico se hizo en 3 días en el procedimiento estándar con rendimiento cuantitativo. CLEM [M+H]⁺ = 342,17; Tr = 1,50 min.

20 Al reactante ciclohexanocarboxílico (237 mg, 0,695 mmol) en DCM (10 ml) se le añadieron DIPEA (1,94 ml, 11,2 mmol) y MOMCl (0,634 ml, 8,34 mmol), se agitó a TA durante 24h. Después de inactivarse con MeOH (5 ml), se concentró; el resto se purificó por columna CombiFlash sobre gel de sílice usando EtOAc/Hexano como eluyentes para dar 241 mg del producto protegido MOM, rendimiento del 73 %. CLEM [M+H]⁺ = 474,12; Tr = 2,30 min.

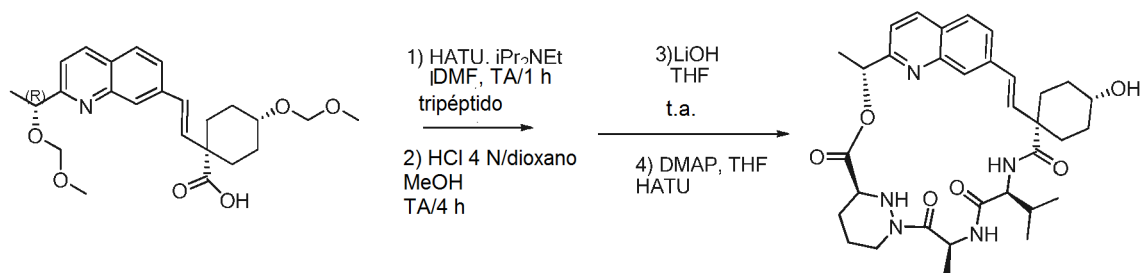
25 La hidrólisis del intermedio protegido MOM (122mg, 0,258 mmol) con LiOH 1 N en THF para formar ácido (1*S*,4*S*)-4-(metoximatoxi)-1-((E)-2-(2-((R)-1-(metoximatoxi)etil)quinolin-7-il)vinil)ciclohexanocarboxílico se hizo en 3 h a 60 °C en el procedimiento estándar con rendimiento cuantitativo. CLEM [M+H]⁺ = 430,12; Tr = 2,01 min.



A partir del carboxilato 160d (0,258 mmol), se preparó el compuesto 161 de la misma manera que en el Ejemplo 154. Después del acoplamiento HATU con tripéptido, se trató con HCl 4 N en dioxano y MeOH para retirar el grupo protector MOM seguido de hidrólisis LiOH y macrociclación estándar. Dio 23 mg del Compuesto 161.

5 RMN 1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,07 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,58 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,39 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 7,33 - 7,19 (m, 2H), 5,83 (c, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 5,52 (c, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 4,36 (d, $J = 12,2$ Hz, 1 H), 4,27 (d, $J = 10,6$ Hz, 2H), 3,70 - 3,37 (m, 3H), 2,71 (dtd, $J = 25,2, 13,0, 4,1$ Hz, 2H), 2,46 - 2,17 (m, 3H), 2,02 - 1,92 (m, 1 H), 1,90 - 1,67 (m, 6H), 1,66 - 1,46 (m, 4H), 1,45 - 1,21 (m, 3H), 1,17 (dd, $J = 9,4, 2,9$ Hz, 3H), 1,14 - 1,00 (m, 2H), 0,88 (dd, $J = 6,6, 3,2$ Hz, 6H). CLEM $[M+H]^+ = 606,34$; Tr = 1,95 min.

10

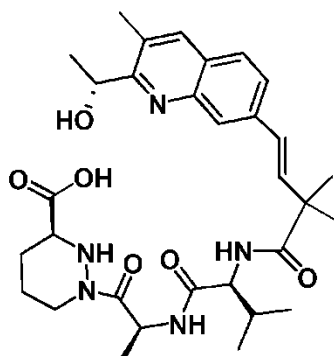


A partir del 160d, se preparó el Compuesto 161 de la misma manera que en el Ejemplo 154. Después del acoplamiento HATU con tripéptido, se trató con HCl 4 N en dioxano y MeOH para retirar el grupo protector MOM seguido de hidrólisis LiOH y macrociclación estándar.

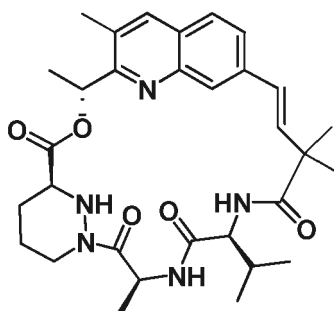
15 CLEM $[M+H]^+ = 606,34$
RMN 1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,07 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,58 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 7,39 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 7,33 - 7,19 (m, 2H), 5,83 (c, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 5,52 (c, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 4,36 (d, $J = 12,2$ Hz, 1 H), 4,27 (d, $J = 10,6$ Hz, 2H),
20 3,70 - 3,37 (m, 3H), 2,71 (dtd, $J = 25,2, 13,0, 4,1$ Hz, 2H), 2,46 - 2,17 (m, 3H), 2,02 - 1,92 (m, 1 H), 1,90 - 1,67 (m, 6H), 1,66 - 1,46 (m, 4H), 1,45 - 1,21 (m, 3H), 1,17 (dd, $J = 9,4, 2,9$ Hz, 3H), 1,14 - 1,00 (m, 2H), 0,88 (dd, $J = 6,6, 3,2$ Hz, 6H).

Ejemplo 162: Compuesto 162

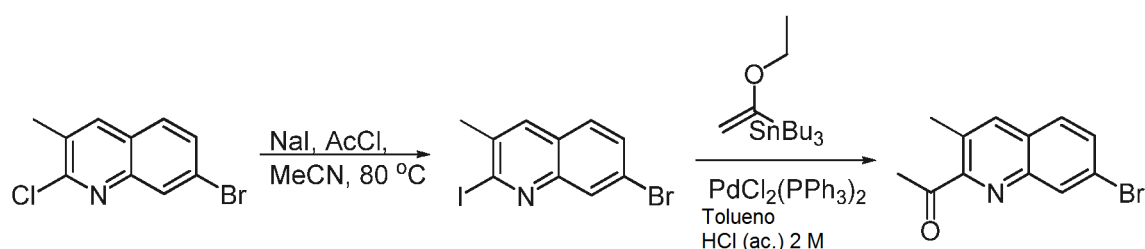
25



Ejemplo 163: Compuesto 163



Compuesto 163a



5

A una solución de 7-Bromo-2-cloro-3-metilquinolina (obtenida de BioBlocks, Inc.), (2,0 g, 7,8 mmol) en acetonitrilo anhidro (50 ml) se le añadieron yoduro sódico (11,7 g, 78 mmol) y cloruro de acetilo (0,92 g, 11,7 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (200 ml), se lavó con una solución acuosa al 20 % de carbonato potásico, una solución acuosa al 20 % de tiosulfato sódico y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el resto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 1:1 para producir el intermedio yoduro (2,3 g, 84 %) en forma de un sólido. CLEM (m/z) 348,1/350,1 [M+H]. Tr = 2,53 min

10

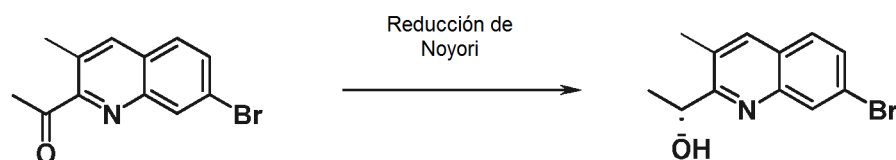
15

Después, una mezcla de este yoduro (2,2 g, 6,3 mmol) y tributil(1-etoxivinil)estaño (2,73 g, 2,55 ml, 7,56 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se desgasificó durante 20 minutos. Se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (440 mg, 0,63 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en nitrógeno y se calentó a 80 °C durante 3 h antes de dejarse enfriar. Los volátiles se evaporaron y el resto se suspendió en 1,4-dioxano (15 ml), se añadió ácido clorhídrico acuoso 2 M (15 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos y después se evaporó para retirar los volátiles. El resto se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporaron. El producto se purificó por cromatografía usando gel de sílice dopado con carbonato potásico al 10 % p/p eluyendo usando un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 9:1 para proporcionar el compuesto del título 3 (1,5 g, 90 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,31 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,11 - 7,85 (m, 1 H), 7,82 - 7,55 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,66 (d, J = 1,0 Hz, 3H). CLEM (m/z) 264,0/266,0 [M+H]. Tr = 2,58 min.

20

25

Compuesto 163b



30

Se suspendieron dímero dicloro (*p*-cimeno) rutenio (II) (12 mg, 0,019 mmol) y (1R,2R)-(-)-*N*-*p*-tosil-1,2-difeniletilediamina (17 mg, 0,045 mmol) en agua desgasificada (7,5 ml) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. La mezcla se agitó a 70 °C en nitrógeno durante 90 minutos. La mezcla turbia de color naranja resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadieron 163a (1,0 g, 3,78 mmol) seguido de tetrahidrofurano desgasificado (7,5 ml) y formiato sódico (1,29 g, 18,9 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 40 °C durante 3 horas y se dejó enfriar. Después se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua (2 x). Los lavados acuosos se volvieron a extraer con

35

acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporaron. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con *iso*-hexanos/acetato de etilo 2:1 para proporcionar el compuesto del título 163b (0,91 g, 91 %) en forma de un sólido de color púrpura.

5 RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,36-8,07 (m, 1 H), 8,03 - 7,78 (m, 1 H), 7,78 - 7,47 (m, 2H), 5,35 - 4,91 (m, 2H), 2,44 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H), 1,46 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). CLEM (m/z) 266,0/268,0 [M+H]. Tr = 1,77 min.

Compuesto 163c

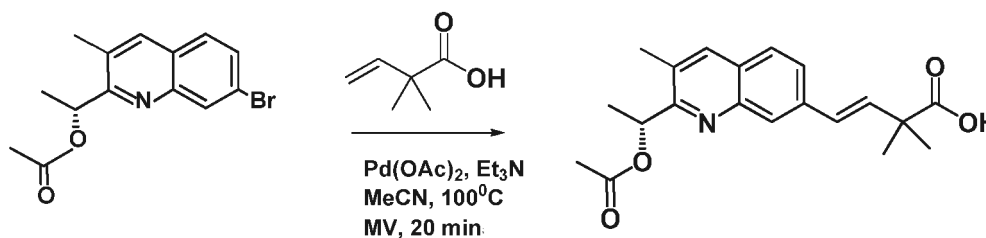


10

A una solución de 163b (0,9 g, 3,4 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) se le añadieron trietilamina (1,0 g, 10,2 mmol) y acetilo anhídrido (0,69 g, 6,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la concentración, el producto en bruto se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (2 x) y se secó sobre Na₂SO₄.

15 Después de la concentración, el resto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 1:1 para dar el compuesto del título 163c (1,0 g, 96 %) en forma de un sólido. CLEM (m/z) 308,1/310,1 [M+H]. Tr = 2,44 min.

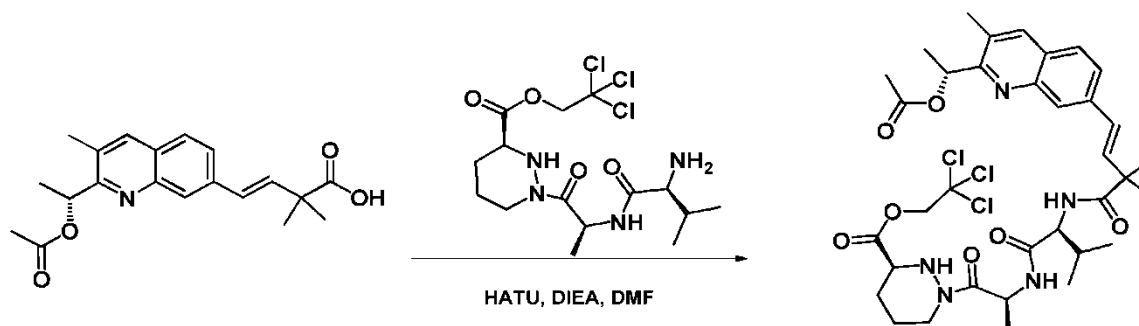
Compuesto 163d



20 A una mezcla de 163c (400 mg, 1,30 mmol), trietilamina (394 mg 3,9 mmol) y ácido 2,2-dimetilbut-3-enoico (223 mg 1,95 mmol) en acetonitrilo anhidro (7 ml) en un tubo de microondas se le añadieron acetato de paladio (29 mg, 0,13 mmol) y tri-*o*-tolilfosfina (79 mg, 0,26 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 20 minutos y se diluyó con EtOAc (30 ml). El producto en bruto se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexanos/acetato

25 de etilo 1:0 a 0:1 para proporcionar el compuesto del título 163d en forma de un aceite de color amarillo (300 mg, 67 %). RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10,06 - 9,39 (a, 1 H), 8,05 (dd, *J* = 9,1, 2,3 Hz, 1 H), 7,93 - 7,75 (m, 1 H), 7,74-7,41 (m, 2H), 6,62 (m, 2H), 6,14 (dt, *J* = 12,6, 6,6 Hz, 1 H), 2,51 (m, 3H), 2,09 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 1,65 (m, 3H), 1,47 (m, 6H). CLEM (m/z) 342,1 [M+H]. Tr = 2,31 min.

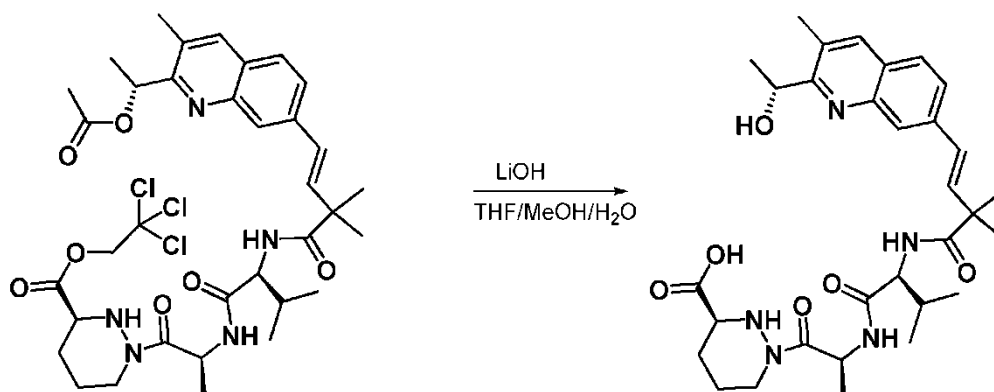
30 Compuesto 163e



35 A 163d (300 mg, 0,88 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (2 ml) a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (568 mg, 4,39 mmol) y hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (368 mg, 0,97 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 minutos antes de añadir una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico en *N,N*-dimetilformamida anhidro (2 ml). La reacción se

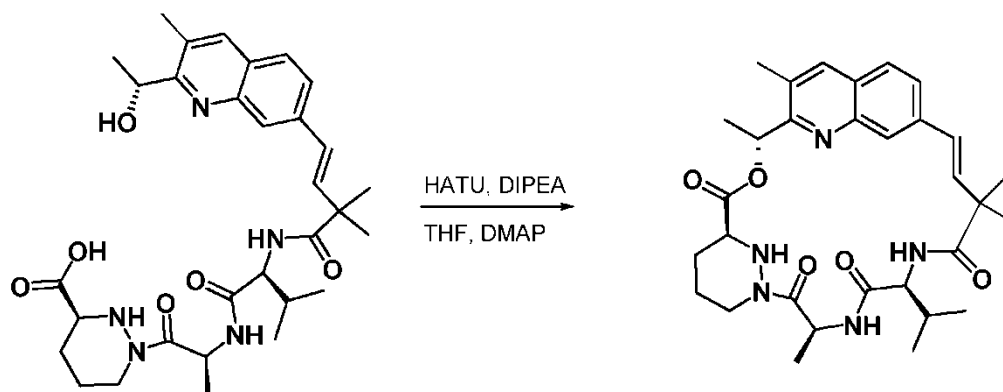
agitó durante 1 hora. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 0:1 para dar el compuesto del título 163e (470 mg, 70 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,01 (s, 1 H), 7,96 (s, 1H), 7,81 - 7,69 (m, 2H), 6,78 (d, *J* = 16,3 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 16,3 Hz, 1 H), 6,11 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 5,33 (c, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 4,96 (d, *J* = 12,1 Hz, 1 H), 4,75 (d, *J* = 12,1 Hz, 1 H), 4,24 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 3,76 (dd, *J* = 7,8, 4,2 Hz, 1 H), 2,10 (s, 3H), 2,05 (m, 1 H), 1,99 (s, 3H), 1,84 (d, *J* = 11,9 Hz, 2H), 1,62 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H), 1,44 (d, *J* = 2,6 Hz, 5H), 1,36 - 1,13 (m, 4H), 0,92 (dd, *J* = 26,3, 6,8 Hz, 6H). CLEM (*m/z*) = 755,1 [M+H]. Tr = 2,48 min.

10 Compuesto 162



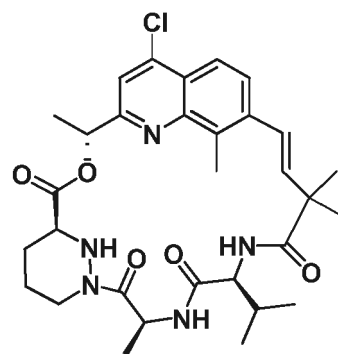
A una solución de 163e (0,47 g, 0,62 mmol) en THF (7 ml) y metanol (3,5 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio (0,06 g, 2,5 mmol) en agua (3,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió HCl 1 N (2,5 ml) a la mezcla de reacción. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por HPLC prep. para obtener el compuesto del título 163f (0,324 g, 90 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,82 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,27 - 7,93 (m, 3H), 7,11 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,05 - 6,76 (m, 2H), 5,47 (c, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 5,42 - 5,17 (m, 1H), 4,25 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,06 (s, 1 H), 3,66 - 3,38 (m, 1 H), 3,13 - 2,87 (m, 1 H), 2,63 (d, *J* = 0,9 Hz, 3H), 2,05 (dt, *J* = 14,8, 7,8 Hz, 2H), 1,87 (d, *J* = 37,6 Hz, 1 H), 1,61 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,46 (d, *J* = 8,7 Hz, 6H), 1,27 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,92 (dd, *J* = 23,9, 6,7 Hz, 6H). CLEM (*m/z*) 582,3 [M+H]. Tr = 1,75.

25 Ejemplo 163, Compuesto 163

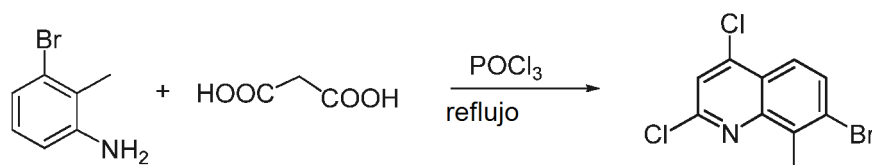


A una solución de 162 (0,02 g, 0,034 mmol) en THF (10 ml) se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0,022 g, 0,17 mmol), DMAP (cantidad catalítica) y hexafluorofosfato metanamínico de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (0,026 g, 0,069 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hora. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por HPLC prep. para obtener el compuesto del título 163 (0,016 g, 80 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,95 (s, 1 H), 7,70 (d, *J* = 1,1 Hz, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 6,22 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 5,97 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 5,54 (c, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 4,46 - 4,11 (m, 2H), 3,76 (s, 1 H), 3,64 (s, 1 H), 2,65 (t, *J* = 13,2 Hz, 1 H), 2,52 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H), 2,04 - 1,76 (m, 2H), 1,65 (dd, *J* = 8,1, 6,9 Hz, 6H), 1,46 (s, 3H), 1,38 (s, 1 H), 1,32 (s, 3H), 0,92 (t, *J* = 6,5 Hz, 6H). CLEM (*m/z*) 564,3 [M+H]. Tr = 2,19 min.

Ejemplo 164: Compuesto 164



Compuesto 164a



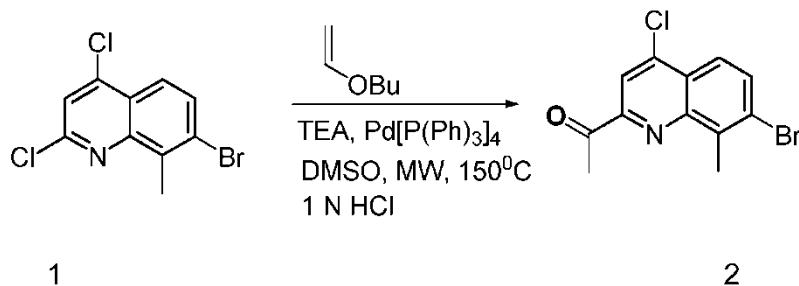
5

A una mezcla de bromo-anilina de partida (5,0 g, 27 mmol) y ácido malónico (4,2 g, 41 mmol) se le añadió POCl_3 (25 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se vertió a agua enfriada con hielo (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2x100 ml). Después de la concentración, el resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 5:1 para proporcionar a 164a (2,0 g, 26 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,89 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,76 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 7,49 (d, $J = 1,0$ Hz, 1 H), 2,85 (s, 3H). CLEM (m/z) 290,2/292,2 [M+H].

10

Compuesto 164b

15



1

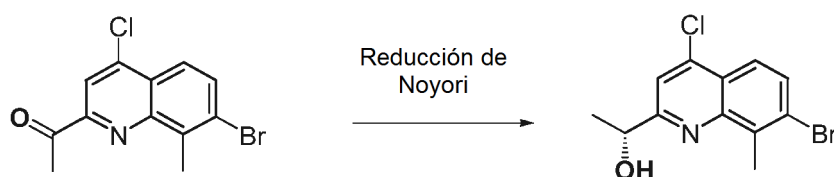
2

Una mezcla de 164a (1,2 g, 4,1 mmol), trietilamina (2,07 g, 20,5 mmol), 1-(viniloxi)butano (7 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,3 g, 0,26 mmol) en DMSO anhidro (10 ml) en un tubo de microondas se calentó a 150 °C durante 5 horas y se diluyó con EtOAc (100 ml). El producto en bruto se lavó con agua y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de la concentración, el producto en bruto se disolvió en acetonitrilo (20 ml) y HCl 1 N (20 ml). Después de la extracción con EtOAc (2x 50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y la concentración, el resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 1:1 para proporcionar el 164b (420 mg, 34 %). RMN ^1H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 8,16 (s, 1 H), 7,96 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,83 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 2,95 (s, 3H), 2,89 (s, 3H). CLEM (m/z) 298,1/300,1 [M+H]. Tr = 2,96 min.

20

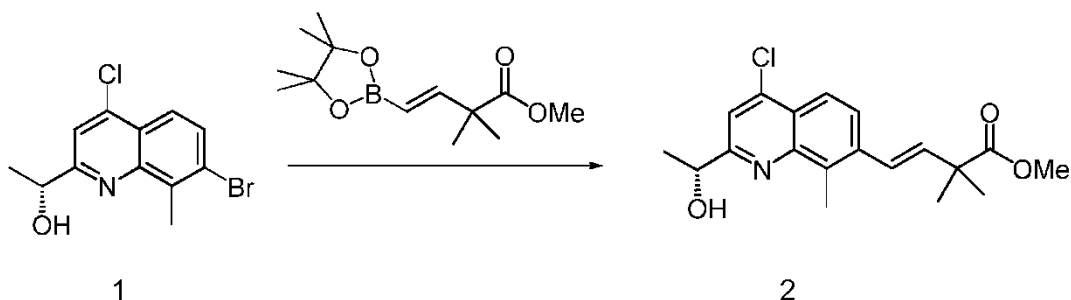
25

Compuesto 164c



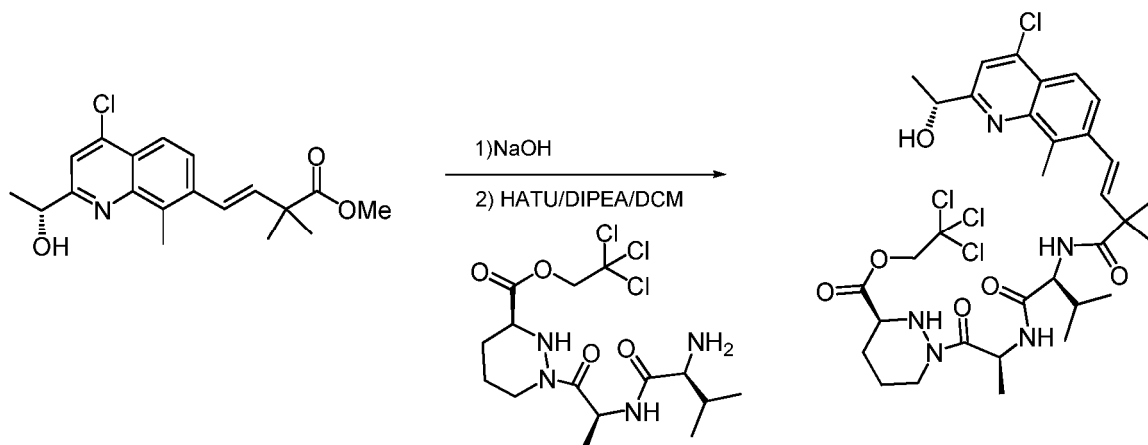
Se suspendieron dímero dicloro (*p*-cimeno) rutenio (II) (5,1 mg, 0,0084 mmol) y (1*R*,2*R*)-(-)-*N*-*p*-tosil-1,2-difeniletilenediamina (7,5 mg, 0,001 mmol) en agua desgasificada (7,5 ml) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. La mezcla se agitó a 70 °C en nitrógeno durante 90 minutos. La mezcla turbia de color naranja resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadieron 164b (0,5 g, 1,67 mmol) seguido de tetrahydrofurano desgasificado (7,5 ml) y formiato sódico (0,57 g, 8,35 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 40 °C durante 3 horas y se dejó enfriar. Después se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua (2 x). Los lavados acuosos se volvieron a extraer con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporaron. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con *iso*-hexanos/acetato de etilo 2:1 para proporcionar el compuesto del título 164c (0,36 g, 72 %) en forma de un sólido de color púrpura. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,93 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,76 (dd, *J* = 8,9, 1,2 Hz, 1H), 7,46 (s, 1 H), 5,17 - 4,76 (m, 1H), 2,91 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,57 (dd, *J* = 6,7, 1,2 Hz, 3H). CLEM (*m/z*) 300,1/302,1 [M+H]. Tr = 2,11 min.

15 Compuesto 164d



Un matraz de fondo redondo se cargó con 164c (150 mg, 0,5 mmol), éster metílico del ácido de (*E*)-2,2-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-but-3-enoico (140 mg, 0,55 mmol), cloruro de bis[(diclohexil)(4-dimetilaminofenil)fosfina]paladio (II) (20 mg, 0,025 mmol) y fosfato potásico tribásico (318 mg, 1,5 mmol). El sistema se lavó abundantemente con nitrógeno y se añadieron ciclopentil metil éter (2 ml) y agua (1 ml). La reacción se calentó durante 1 hora a 90 °C y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo y la solución se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:2 para dar el 164d (130 mg, 75 %). CLEM (*m/z*) 348,2 [M+H]. Tr = 2,61 min.

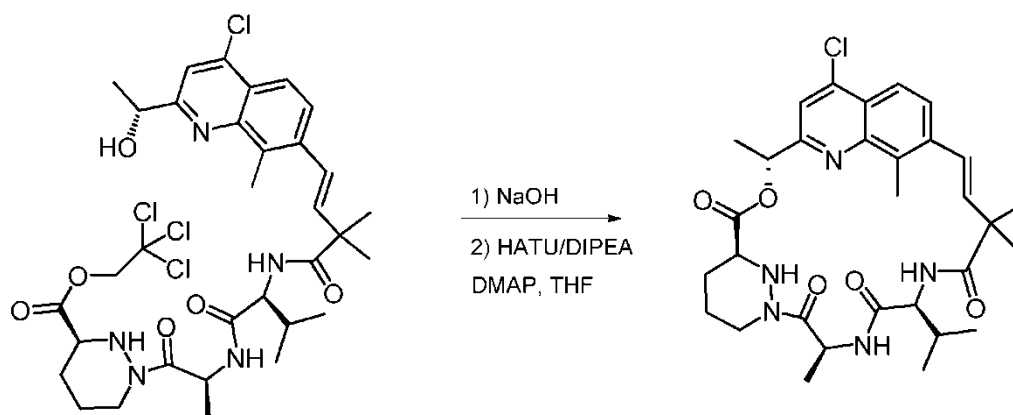
30 Compuesto 164e



Una solución de 164d (0,26 g, 0,748 mmol) en tetrahydrofurano (2 ml) y metanol (2 ml) se preparó y se añadió una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se acidificó con ácido clorhídrico 2 M (1 ml). Después de la extracción con EtOAc (2x30 ml), las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. Al ácido bruto en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (568 mg, 4,39 mmol) y hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (368 mg, 0,97 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 minutos antes de añadir una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (*S*)-1-[(*S*)-2-[(*S*)-2-amino-3-metil-butirilamino]-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico resultante a partir de la retirada de *N*-Boc del tripéptido 1e (0,355 g, 0,823 mmol)

en *N,N*-dimetilformamida anhidro (2 ml). La reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 0:1 para dar el 164e (500 mg, 90 %) en forma de un sólido de color blanco.

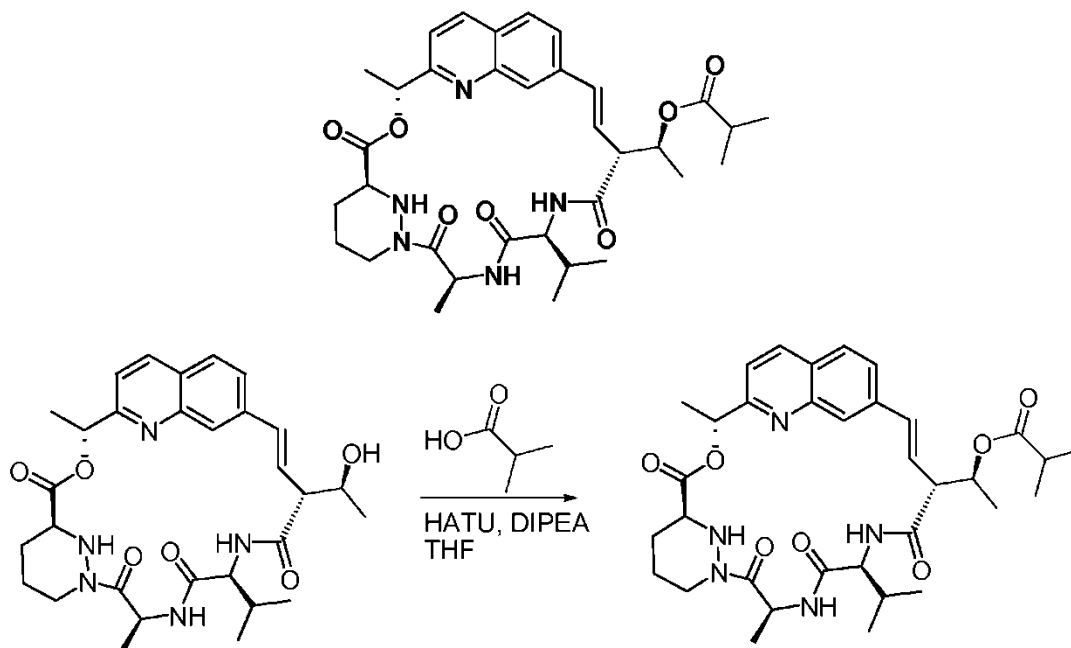
5 CLEM (m/z) 746,2 [M+H]. Tr = 2,68 min.



10 A 164e (0,462 g, 0,62 mmol) en THF (7 ml) y metanol (3,5 ml) se le añadió una solución de hidróxido sódico (0,10 g, 2,5 mmol) en agua (3,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió HCl 1 N (2,5 ml) a la mezcla de reacción. Después de la concentración, al ácido en bruto en THF (200 ml) se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0,431 g, 3,34 mmol), DMAP (cantidad catalítica) y hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (0,305 g, 0,802 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por HPLC prep para obtener el 164 (1 mg 0,3 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,77 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 6,50 (dd, *J* = 16,1, 1,0 Hz, 1 H), 6,22 (d, *J* = 16,2 Hz, 1 H), 5,26 (dd, *J* = 7,0, 2,2 Hz, 1 H), 4,98 (c, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 4,42 - 4,15 (m, 1H), 3,67 (ddd, *J* = 11,4, 7,1, 5,0 Hz, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,20 (dd, *J* = 6,5, 3,0 Hz, 2H), 2,06 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 1,92 - 1,71 (m, 3H), 1,55 (dd, *J* = 6,7, 1,0 Hz, 3H), 1,46 (d, *J* = 8,2 Hz, 6H), 1,35 (s, 3H), 0,93 (t, *J* = 6,5 Hz, 6H). CLEM (m/z) 598,2 [M+H]. Tr = 2,31 min.

20

Ejemplo 165: Compuesto 165

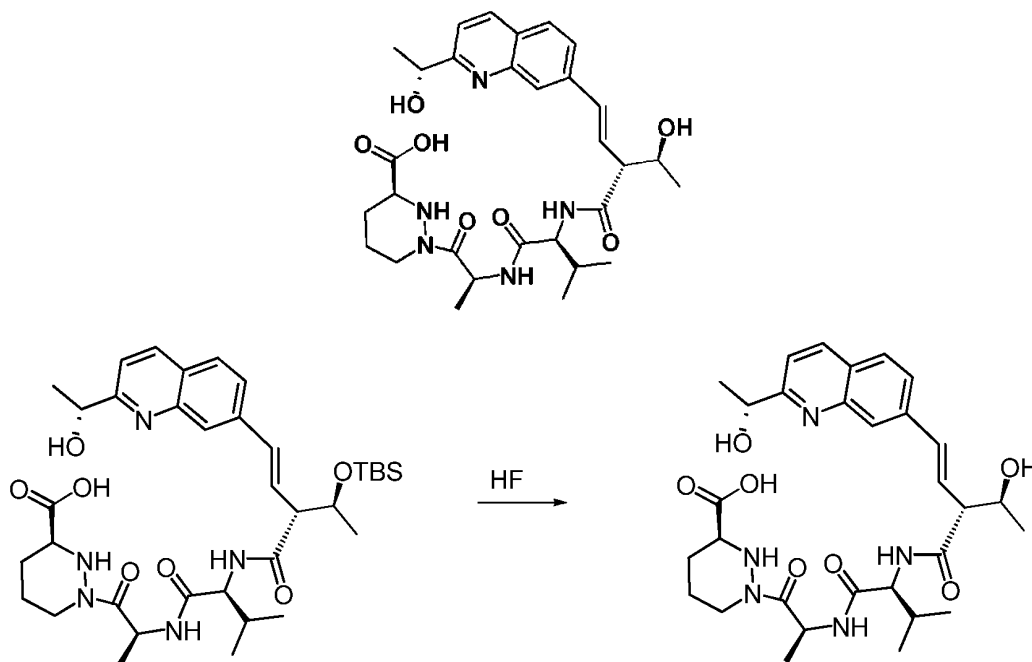


25

30 Comenzando con el 31 (0,015 g, 0,0265 mmol), ácido isobutírico (0,005 g, 0,053 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,014 g, 0,106 mmol) y DMAP (cantidad catalítica) en THF (1 ml) se añadió hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (0,03 g, 0,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por HPLC prep para obtener el 165 (12 mg 79 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,18 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,88 - 7,71 (m, 1 H), 7,67 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,58 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,38 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H),

6,51 (d, $J = 16,4$ Hz, 1 H), 6,37 (dd, $J = 16,3, 6,1$ Hz, 1 H), 5,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 1 H), 5,72 - 5,48 (m, 1 H), 5,27 (dd, $J = 9,4, 6,2$ Hz, 1 H), 4,49 - 4,28 (m, 1 H), 4,15 (d, $J = 10,6$ Hz, 1 H), 3,78 (s, 1 H), 3,56-3,37 (m, 1H), 2,72 (s, 1 H), 2,68 - 2,48 (m, 1 H), 2,13 - 1,79 (m, 3H), 1,81 - 1,61 (m, 6H), 1,63-1,51 (m, 3H), 1,30 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 1,16 (dd, $J = 8,2, 7,0$ Hz, 6H), 0,96 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H). CLEM (m/z) 636,3 [M+H]. Tr = 2,31 min.

5

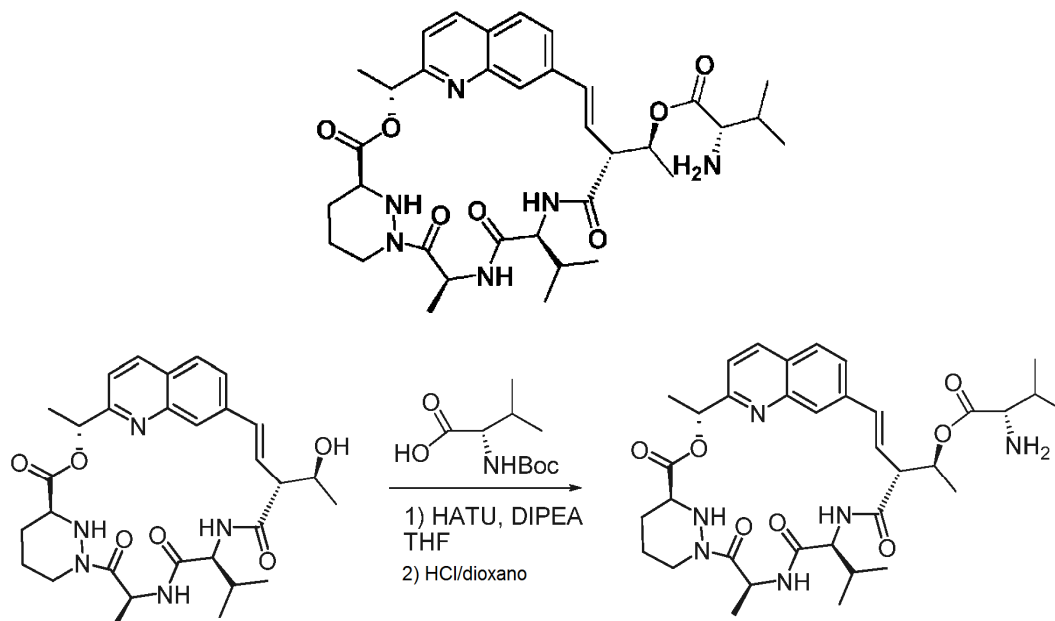
Ejemplo 166: Compuesto 166

10

Procediendo de un compuesto intermedio de la síntesis del compuesto 31 (0,01 g, 0,014 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml) y THF (0,05 ml) se añadió ácido fluorhídrico (48 % en peso en agua, 0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por HPLC prep. para obtener el compuesto del título 2 (0.007 g, 73 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,84 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 8,35 - 8,07 (m, 3H), 8,07 - 7,86 (m, 3H), 7,01 - 6,62 (m, 2H), 5,52 - 5,02 (m, 1 H), 4,37 - 4,18 (m, 1H), 4,20 - 4,11 (m, 1 H), 3,99 (m, 1 H), 3,62 - 3,39 (m, 1 H), 2,98 (m, 1 H), 2,28 - 1,99 (m, 1 H), 1,98 (m, 1 H), 1,63 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,23 (dd, $J = 8,8, 6,6$ Hz, 6H), 0,97 (t, $J = 6,9$ Hz, 6H). CLEM (m/z) 584,3 [M+H]. Tr = 1,67 min.

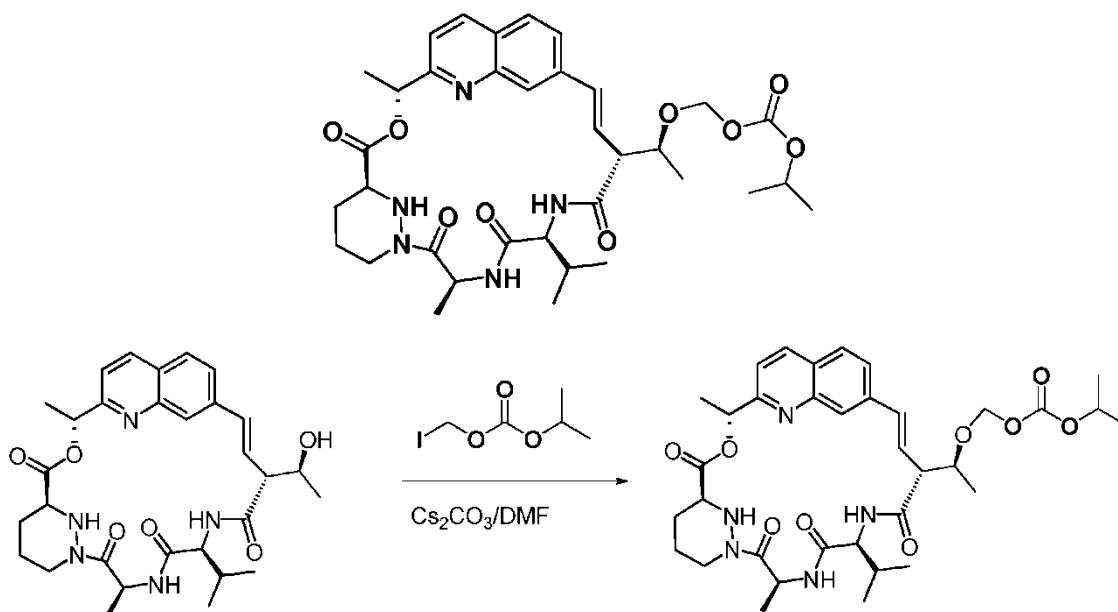
15

20

Ejemplo 167: Compuesto 167

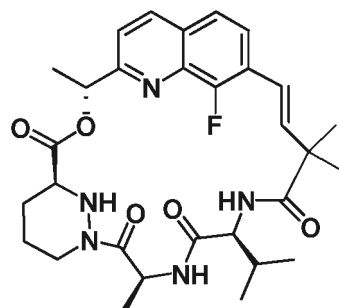
Procediendo del 31, (0,015 g, 0,0265 mmol), Boc-L-valina (0,012 g, 0,053 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,014 g, 0,106 mmol) y DMAP (cantidad catalítica) en THF (1 ml) se añadió hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (0,03 g, 0,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la concentración, el producto en bruto se trató con HCl 4 N en dioxano (1 ml) con agitación durante 1 hora para retirar el grupo protector. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por HPLC prep para obtener el 167 (13 mg 73 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,17 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 7,62 - 7,54 (m, 1 H), 7,39 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 6,53 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 6,40 (dd, *J* = 16,3, 6,1 Hz, 1 H), 5,89 (t, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 5,54 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,31 (dd, *J* = 9,6, 6,1 Hz, 1H), 4,51 - 4,29 (m, 1H), 4,17 (d, *J* = 10,5 1 H), 3,86 - 3,63 (m, 4H), 3,60 - 3,42 (m, 2H), 2,72 (dd, *J* = 13,4, 9,4 Hz, 1 H), 2,17 - 1,77 (m, 4H), 1,80 - 1,58 (m, 4H), 1,53 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,34 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 1,32 - 1,19 (m, 1 H), 1,09 - 0,89 (m, 9H), 0,85 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). CLEM (m/z) 665,3 [M+H]. Tr = 2,31 min.

Ejemplo 168: Compuesto 168

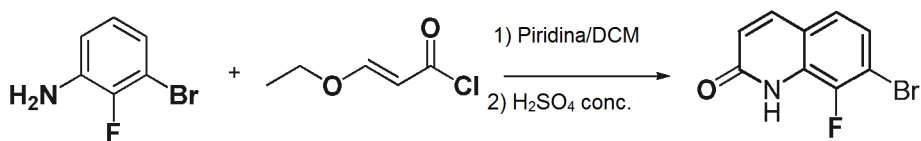


Al 31 (0,025 g, 0,045 mmol) y carbonato de yodometil isopropilo (0,022 g, 0,090 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (0,028 g, 0,090 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la filtración, el producto en bruto se purificó por HPLC prep para obtener el 168 (0,005 g, 17 %). RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,46 (dd, *J* = 20,7, 8,2 Hz, 2H), 8,18 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,85 - 7,61 (m, 2H), 7,59 (s, 1 H), 7,40 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 6,62 (dd, *J* = 16,6, 5,3 Hz, 1 H), 6,42 (d, *J* = 16,3 Hz, 1 H), 5,93 (c, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 5,72 - 5,54 (m, 1 H), 4,45 (m, 1 H), 4,38 (m, 1 H), 4,25-3,90 (m, 3H), 3,86 - 3,69 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,14 - 1,82 (m, 2H), 1,72 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,58 (m, 4H), 1,25 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 1,11 (dd, *J* = 27,8, 6,2 Hz, 6H), 0,97 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). CLEM (m/z) 682,3 [M+H]. Tr = 2,29 min.

Ejemplos 169 y 170: Compuestos 169 y 170



Compuesto 170a



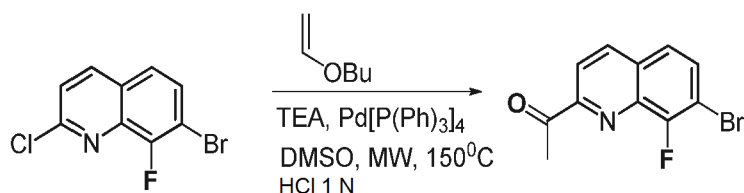
A una solución de 3-bromo-2-fluoroanilina, obtenida de Apollo Scientific, (2,0 g, 10,53 mmol) y piridina (1,5 g, 19,3 mmol) en diclorometano anhidro (30 ml) se le añadieron gota a gota el 2 (2,1 g, 15,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la concentración, el producto en bruto se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con agua (2 x) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el resto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 1:1 para dar 2,8 g del intermedio de amida que se disolvió en H₂SO₄ conc. (10 ml) y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml) y se agitó durante 1 hora. Después de la filtración, el sólido se recogió y se secó durante una noche para proporcionar el compuesto del título 170a (1,5 g, 59 %) en forma de un sólido. CLEM (m/z) 242,2/244,2 [M+H]. Tr = 2,10 min.

Compuesto 170b



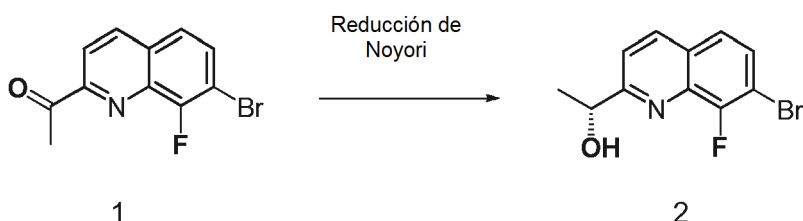
A una solución de 170a (1,5 g, 6,2 mmol) y DMF (0,5 g, 6,8 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml) se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (2,27 g, 19,1 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas. Después de la concentración, el producto en bruto se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con agua (2 x) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el resto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 1:1 para dar el compuesto del título 170b (0,9 g, 56 %) en forma de un sólido. CLEM (m/z) 260,1/262,1 [M+H]. Tr = 2,20 min.

Compuesto 170c



Una mezcla de quinolina (0,9 g, 3,46 mmol), trietilamina (1,75 g, 17,28 mmol), 1-(viniloxi)butano (6 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,3 g, 0,26 mmol) en DMSO anhidro (10 ml) en un tubo de microondas se calentó a 150 °C durante 5 horas y se diluyó con EtOAc (100 ml). El producto en bruto se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el producto en bruto se disolvió en acetonitrilo (20 ml) y HCl 1 N (20 ml). Después de la extracción con EtOAc (2x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y la concentración, el resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 1:1 para proporcionar el 170c (0,20 g, 22 %). CLEM (m/z) 268,1/270,1 [M+H]. Tr = 2,08 min.

Compuesto 170d



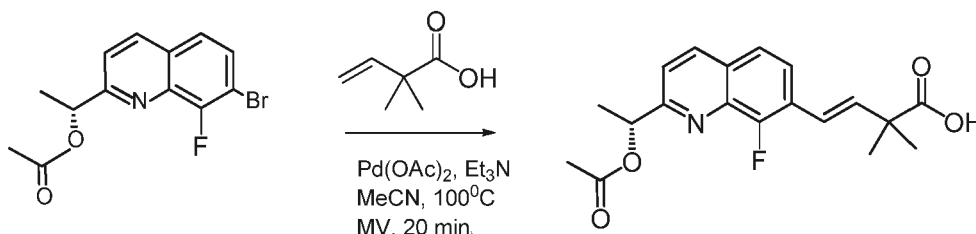
Se suspendieron dímero dicloro (*p*-cimeno) rutenio (II) (2,2 mg, 0,0038 mmol) y (1*R*,2*R*)-(-)-*N*-*p*-tosil-1,2-difeniletilenediamina (3,2 mg, 0,00045 mmol) en agua desgasificada (7,5 ml) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. La mezcla se agitó a 70 °C en nitrógeno durante 90 minutos. La mezcla turbia de color naranja resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadieron 170c sólido (0,2 g, 0,746 mmol) seguido de tetrahidrofurano desgasificado (7,5 ml) y formiato sódico (0,25 g, 3,7 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 40 °C durante 3 horas y se dejó enfriar. Después se diluyó con acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua (2 x). Los lavados acuosos se volvieron a extraer con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporaron. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con *iso*-hexanos/acetato de etilo 2:1 para proporcionar el 170d (0,18 g, 90 %) en forma de un sólido de color púrpura. CLEM (*m/z*) 270,1/272,1 [M+H]. Tr = 1,81 min.

Compuesto 170e



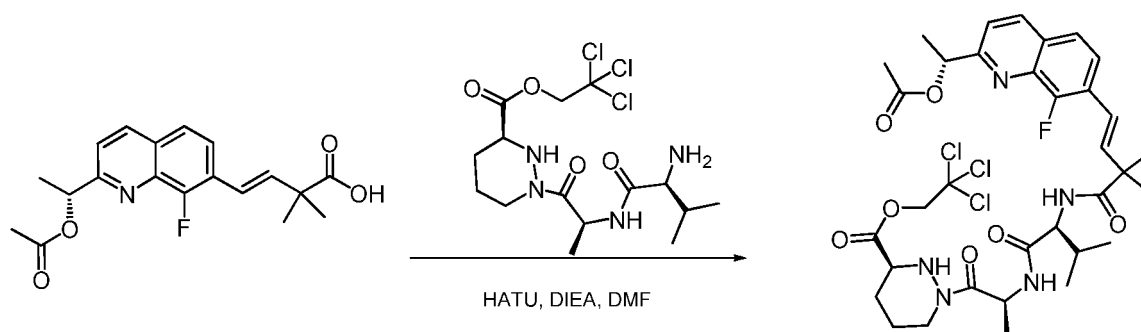
A una solución de 170d (0,18 g, 0,67 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml) se le añadieron trietilamina (0,226 g, 2,24 mmol) y acetilo anhídrido (0,15 g, 1,49 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la concentración, el producto en bruto se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (2 x) y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de la concentración, el resto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 1:1 para dar el 170e (0,18 g, 86 %) en forma de un sólido. CLEM (*m/z*) 312,1/314,1 [M+H]. Tr = 2,35 min.

Compuesto 170f



A una mezcla de 170e (180 mg, 0,577 mmol), se le añadieron trietilamina (175 mg, 1,73 mmol) y ácido 2,2-dimetilbut-3-enoico (99 mg, 0,865 mmol) en acetonitrilo anhidro (2 ml) en un tubo de microondas, se le añadieron acetato de paladio (13 mg, 0,058 mmol) y tri-*o*-tolilfosfina (35 mg, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 20 minutos y se diluyó con EtOAc (30 ml). El producto en bruto se lavó con agua y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de la concentración, el resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 0:1 para proporcionar el 170f (150 mg, 75 %). CLEM (*m/z*) 346,1 [M+H]. Tr = 2,20.

Compuesto 170g



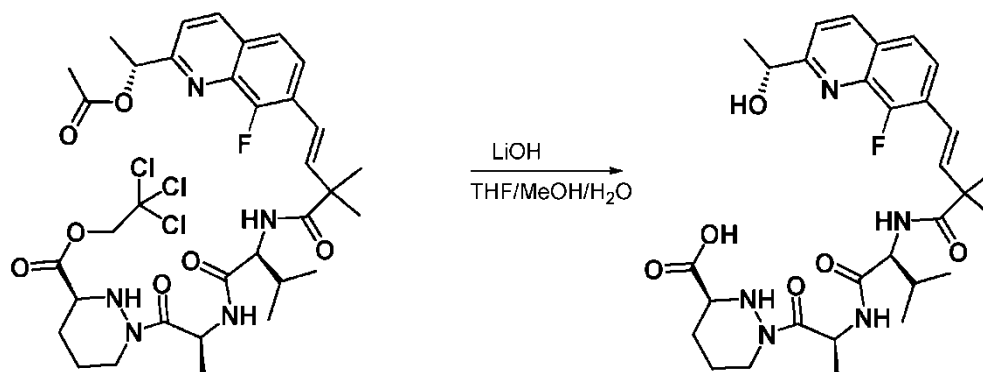
A 170f (100 mg, 0,29 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (5 ml) a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (112 mg, 0,87 mmol) y hexafluorofosfato metanamino de 2-(1*H*-7-

azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (165 mg, 0,44 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 minutos antes de añadir una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (125 mg, 0,29 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidro (2 ml). La reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x).

5 Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 0:1 para dar el 170 g (152 mg, 69 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (*m/z*) = 759,2 [M+H]. Tr = 2,54 min.

Compuesto 169

10



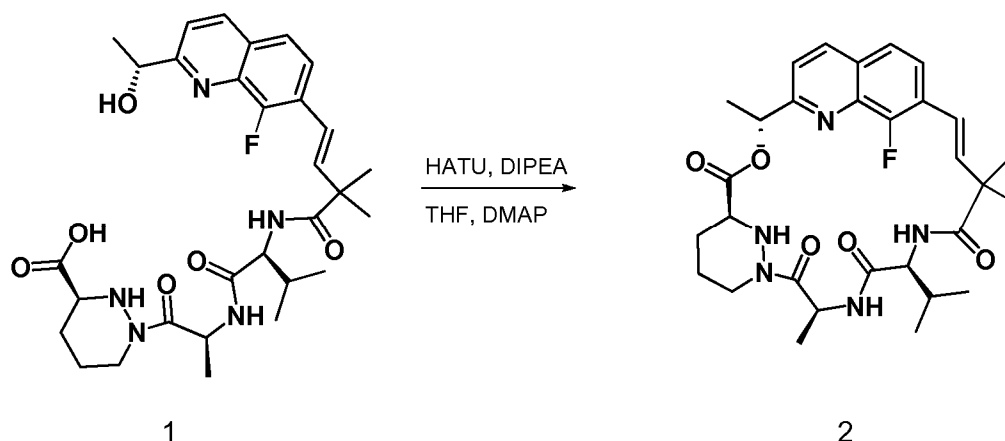
A una solución de 170 g (0,152 g, 0,20 mmol) en THF (2 ml) y metanol (2 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio (0,02 g, 0,83 mmol) en agua (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

15 Se añadió HCl 1 N (0,9 ml) a la mezcla de reacción. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por HPLC prep para obtener el 169 (0,110 g, 91 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,41 (dd, *J* = 8,6, 1,6 Hz, 1 H), 7,80 (dd, *J* = 8,7, 6,6 Hz, 1 H), 7,75 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,68 (d, *J* = 8,7 Hz, 1 H), 7,04 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 6,92 (d, *J* = 16,4 Hz, 1 H), 6,72 (d, *J* = 16,4 Hz, 1 H), 5,22 (c, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 5,06 (c, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 4,31 - 4,08 (m, 1 H), 3,96 (s, 1H), 3,41 (dd, *J* = 9,8, 3,6 Hz, 1 H), 2,88 (s, 1 H), 2,19 - 1,87 (m, 2H), 1,72 (dd, *J* = 10,4, 5,9 Hz, 1 H), 1,63 - 1,51 (m, 2H), 1,47 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,38 (d, *J* = 4,5 Hz, 6H), 1,19 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,87 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,82 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, Metanol-*d*₄) δ -135,18 (d, *J* = 6,6 Hz). CLEM (*m/z*) 586,3 [M+H]. Tr = 1,97 min.

20

Compuesto 170

25

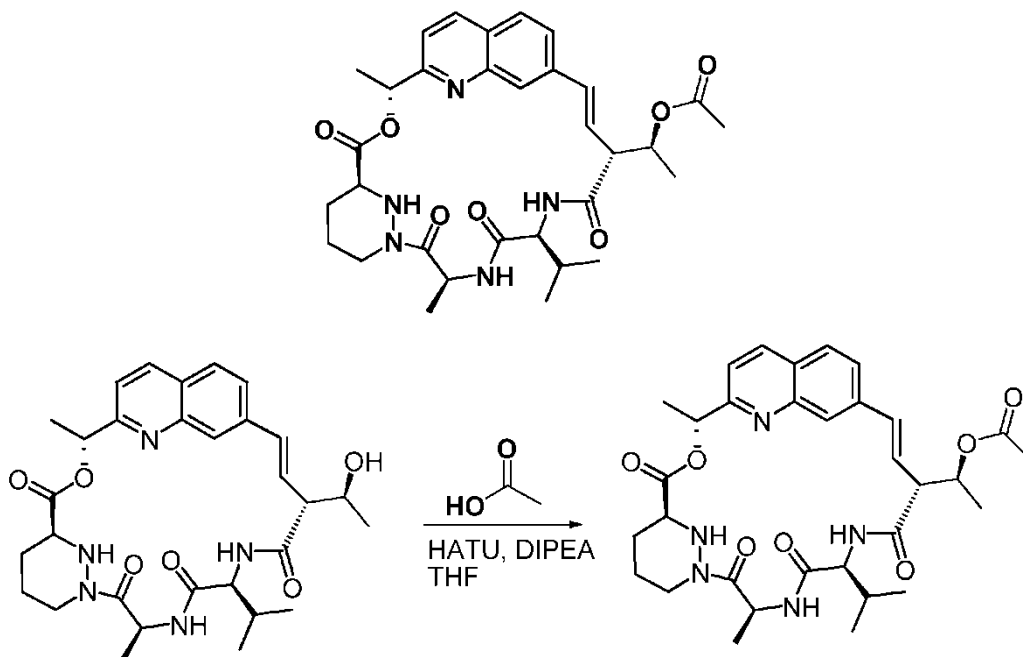


A una solución de 169 (0,05 g, 0,085 mmol) en THF (85 ml) se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0,055 g, 0,128 mmol), DMAP (cantidad catalítica) y hexafluorofosfato metanamínio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (0,048 g, 0,128 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hora.

30 Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por HPLC prep para obtener el 170 (0,004 g, 8 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,34 - 8,11 (m, 1 H), 7,72 (dd, *J* = 8,7, 6,5 Hz, 1 H), 7,68 - 7,52 (m, 1 H), 7,45 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,17 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 6,77 - 6,31 (m, 2H), 5,84 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 5,75 - 5,63 (m, 1 H), 4,49 - 4,10 (m, 2H), 3,76 (m, 1 H), 2,67 (dt, *J* = 13,5, 6,5 Hz, 1 H), 1,98 - 1,76 (m, 3H), 1,71 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,63 (m, 1 H), 1,60 - 1,45 (m, 7H), 1,43 - 1,21 (m, 3H), 1,13 - 0,79 (m, 6H). CLEM (*m/z*) 568,3 [M+H]. Tr = 2,13 min.

35

Ejemplo 171: Compuesto 171

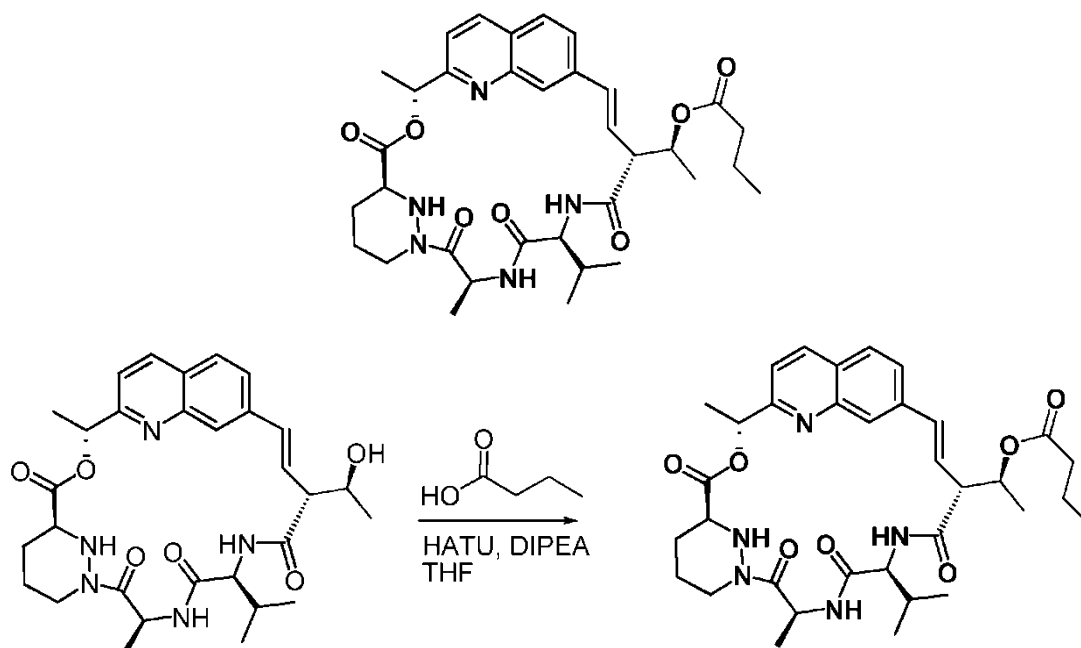


5

Empezando a partir del 31, (0,06 g, 0,106 mmol), ácido acético (0,064 g, 1,06 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,205 g, 1,59 mmol) y DMAP (cantidad catalítica) en THF (1 ml) se añadió hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (0,201 g, 0,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por HPLC prep para obtener el 171 (50 mg 81 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,18 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,78 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,72 - 7,60 (m, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 6,62 - 6,45 (m, 1 H), 6,43 (m, 1 H), 5,91 (m, 1 H), 5,60 (c, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 5,27 (dd, *J* = 9,6, 6,1 Hz, 1 H), 4,42 (dd, *J* = 18,8, 12,5 Hz, 1 H), 4,18 (d, *J* = 10,5 Hz, 1 H), 3,77 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 3,55 - 3,37 (m, 1 H), 2,74 (t, *J* = 11,2 Hz, 1 H), 2,08 (s, 3H), 2,05 - 1,80 (m, 3H), 1,71 - 1,62 (m, 5H), 1,58 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,32 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 1,12 - 0,84 (m, 6H). CLEM (*m/z*) 608,3 [M+H]. Tr = 2,18 min.

15

Ejemplo 172: Compuesto 172



20

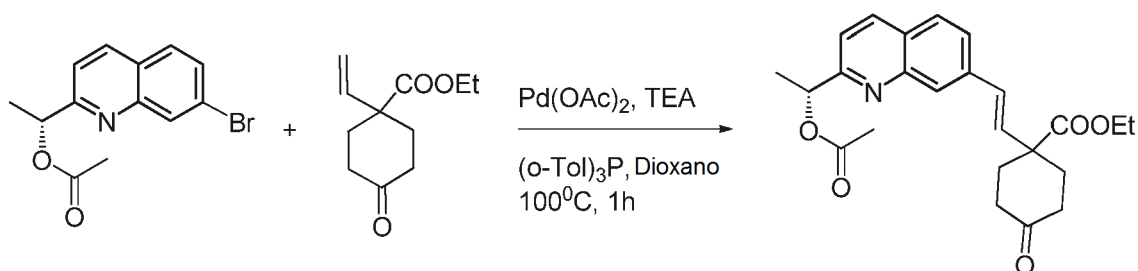
Empezando a partir del 31, (0,015 g, 0,0265 mmol), ácido *n*-butírico (0,023 g, 0,265 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,051 g, 0,398 mmol) y DMAP (cantidad catalítica) en THF (1 ml) se añadió hexafluorofosfato metanaminio de 2-

25

(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (0,05 g, 0,133 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por HPLC prep para obtener el 172 (12 mg 79 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,71 - 7,54 (m, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 6,64 - 6,43 (m, 1 H), 6,39 (dd, *J* = 16,4, 5,8 Hz, 1 H), 5,91 (d, *J* = 6,9 Hz, 1 H), 5,57 (c, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 5,30 (dd, *J* = 9,6, 6,1 Hz, 1 H), 4,39 (dd, *J* = 13,8, 3,5 Hz, 1 H), 4,20 (d, *J* = 10,5 Hz, 1 H), 3,85 - 3,66 (m, 1 H), 3,48 (ddd, *J* = 9,5, 5,8, 1,3 Hz, 1 H), 2,74 (td, *J* = 12,7, 3,4 Hz, 1 H), 2,35 (td, *J* = 7,3, 3,3 Hz, 2H), 2,11 - 1,80 (m, 3H), 1,73 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,71 - 1,60 (m, 4H), 1,52 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,33 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 1,07 - 0,83 (m, 9H). CLEM (m/z) 636,3 [M+H]. Tr = 2,31 min.

10 Ejemplos 173 y 174: Compuestos 173 y 174

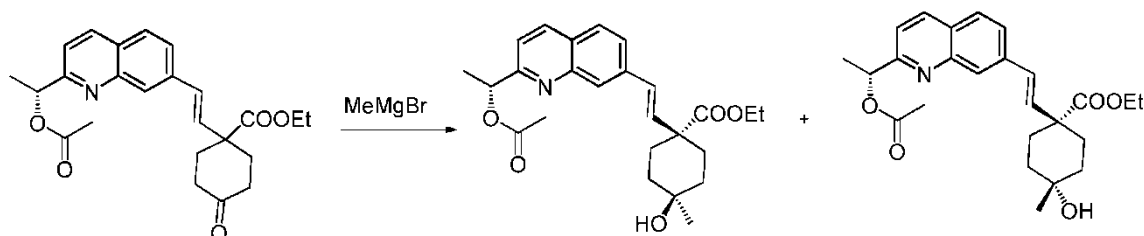
Compuesto 173a



15 A una mezcla de acetato de (R)-1-(7-bromoquinolin-2-il)etilo de partida (200 mg, 0,683 mmol), trietilamina (137 mg 1,36 mmol) y vinil ciclohexanona carboxilato suministrado comercialmente (obtenido de Small Molecules, Inc.), (134 mg 0,683 mmol) en dioxano anhidro (7 ml) en un tubo de microondas, se le añadieron acetato de paladio (29 mg, 0,13 mmol) y tri-*o*-tolilfosfina (79 mg, 0,26 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 20 minutos y se diluyó con EtOAc (30 ml). El producto en bruto se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 0:1 para proporcionar el 173a (200 mg, 71 %). CLEM (m/z) 410,2 [M+H]. Tr = 2,81 min.

Compuestos 173b y 174a

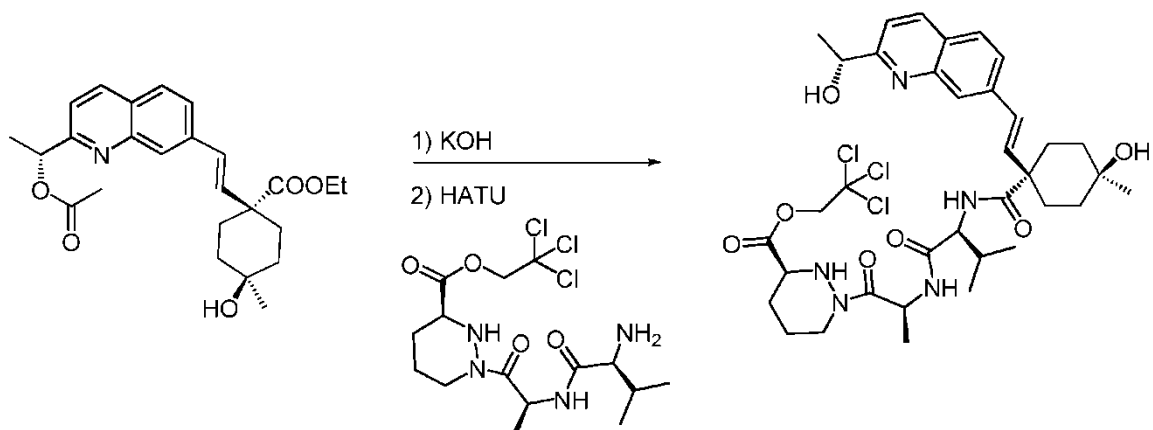
25



30 Una solución de 173a (0,3 g, 0,73 mmol) en THF anhidro (5 ml) se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota bromuro de metil magnesio (solución 3,0 M en éter, 0,37 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se inactivó con NH₄Cl sat. (2 ml). Después de la separación de capas, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El resto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 1:1 para dar el 173b (0,1 g, 32 %) y 174a (0,1 g, 32 %). CLEM (m/z) 426,1 [M+H]. Tr = 2,31 min y Tr = 2,44 min.

35

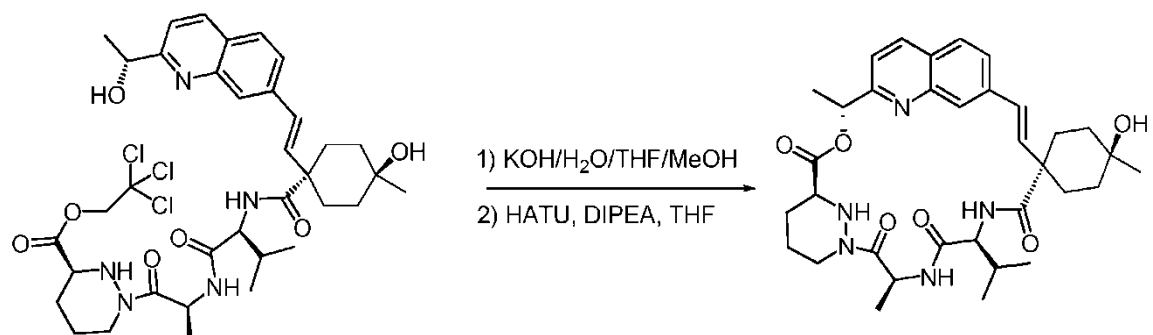
Compuesto 173c



- 5 Se preparó una solución de 173b (0,05 g, 0,118 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) y metanol (1 ml) y se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido potásico (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1 M (1 ml). Después de la extracción con EtOAc (2x30 ml), las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. Al ácido en bruto en *N,N*-
- 10 diisopropiletilamina (46 mg, 0,354 mmol) y hexafluorofosfato metanamínio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (90 mg, 0,236 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 minutos antes de añadir una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (66 mg, 0,153 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidro (2 ml). La reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 0:1 para dar el 173c (70 mg, 77 %) en
- 15 forma de un sólido de color blanco. CLEM (m/z) 769,2 [M+H]. Tr = 2,65 min.

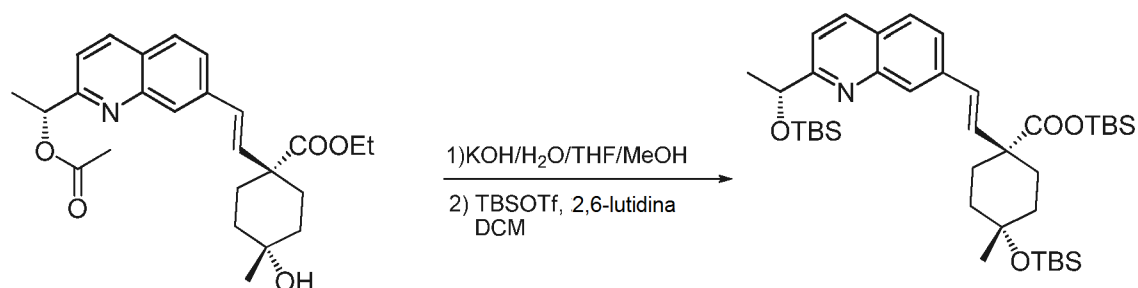
Compuesto 173

20



- A una solución de 173c (0,040 g, 0,052 mmol) en THF (1 ml) y metanol (1 ml) se le añadió una solución 1 N de KOH en agua (0,21 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió HCl 1 N (0,21 ml) a la mezcla de reacción. Después de la concentración, el producto en bruto se puso a alto vacío. Al ácido en bruto a partir de lo anterior en THF (30 ml) se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0,013 g, 0,104 mmol), DMAP (cantidad catalítica) y hexafluorofosfato metanamínio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (0,030 g, 0,078 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 hora. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por HPLC prep para obtener el 173 (0,01 g, 25 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,57 (d, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 8,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 8,02 - 7,72 (m, 2H), 7,62 (s, 1 H), 7,47 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,32 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 6,52 (d, *J* = 16,5 Hz, 1 H), 6,35 (d, *J* = 16,4 Hz, 1 H), 5,93 (c, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 5,63 (dd, *J* = 7,9, 5,7 Hz, 1 H), 4,51 - 4,27 (m, 1 H), 3,77 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 2,69 (t, *J* = 11,5 Hz, 1 H), 2,24 (s, 2H), 1,92 (dt, *J* = 26,0, 10,1 Hz, 4H), 1,72 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,70- 1,60 (m, 6H), 1,59 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,27 (s, 3H), 0,95 (dd, *J* = 6,7, 3,3 Hz, 6H). CLEM (m/z) 620,3 [M+H]. Tr = 2,10 min.
- 25
- 30
- 35

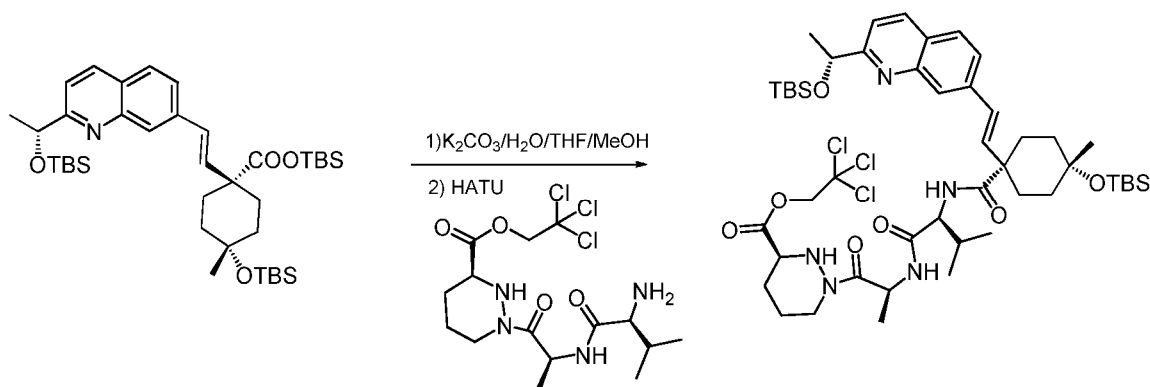
Compuesto 174b



- 5 A una solución de 174a (0,10 g, 0,235 mmol) en THF (2 ml) y metanol (1 ml) se le añadió una solución 1 N de KOH en agua (1,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió HCl 1 N (1,2 ml) a la mezcla de reacción. Después de la concentración, el producto en bruto se puso a alto vacío. El producto en bruto anterior y 2,6-lutidina (0,15 g, 1,41 mmol) se disolvieron en DCM (5 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió gota a gota TBSOTf (0,248 g, 0,94 mmol) a la mezcla de reacción. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1 hora y concentrarse, el producto en el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 1:1 para dar el 174b (0,07 g, 43 %). CLEM (m/z) 698,4 [M+H]. Tr = 3,79 min.

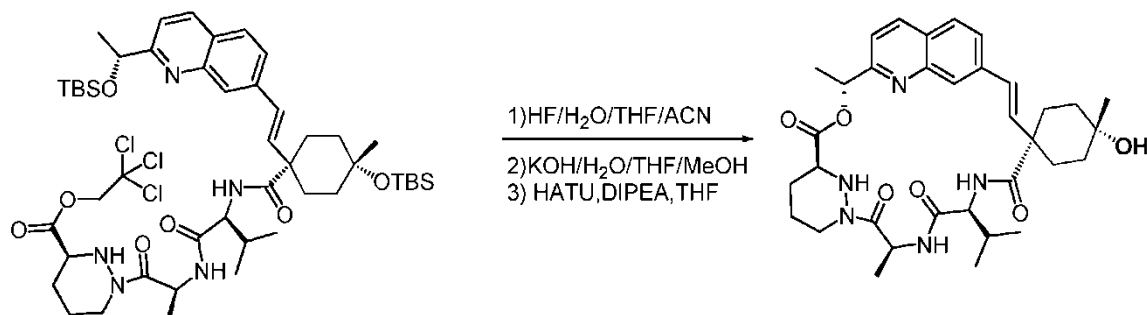
Compuesto 174c

15



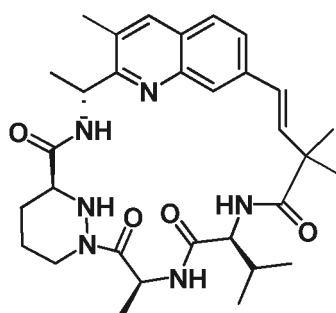
- Una solución de 174b (0,07 g, 0,10 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) y metanol (1 ml) se preparó y se añadió una solución acuosa 1 M de carbonato potásico (0,4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió HCl 1 N ac. en agua (0,8 ml) a la solución de reacción. Después de la concentración se co-evaporó con tolueno (3 x) para dar el ácido en bruto. Al ácido en bruto en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) a temperatura ambiente y en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (39 mg, 0,30 mmol) y hexafluorofosfato metanamino de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (76 mg, 0,20 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 minutos antes de añadir una solución de 2,2,2-tricloro-etil éster del ácido (S)-1-[(S)-2-((S)-2-amino-3-metil-butirilamino)-propionil]-hexahidro-piridazina-3-carboxílico (66 mg, 0,153 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidro (2 ml). La reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 0:1 para dar el 174c (70 mg, 70 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (m/z) 997,2 [M+H]. Tr = 3,24 min.

Compuesto 174



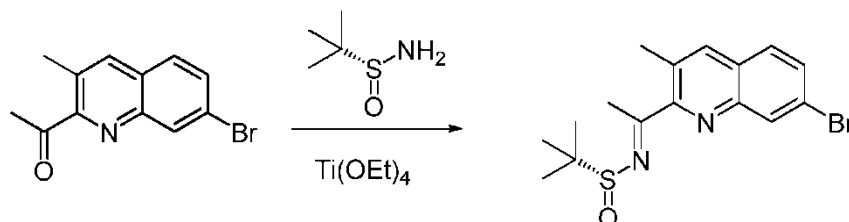
- 5 A una solución de 174c (0,07 g, 0,07 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y THF (2 ml) se le añadió ácido fluorídrico (48 % en peso en agua, 1,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución acuosa de NaHCO₃ sat. para neutralizar la mezcla de reacción. Después de extraer con EtOAc (2 x), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, el producto en bruto se disolvió en THF (2 ml) y MeOH (2 ml). Se añadió KOH 1 N en agua (0,21 mmol) a la mezcla de reacción. Después de agitarse a temperatura ambiente
- 10 durante 1 hora, la mezcla de reacción se acidificó añadiendo HCl 1 N en agua (0,21 ml). Después de la concentración se co-evaporó con tolueno (3 x), el ácido en bruto a partir de lo anterior en THF (70 ml) se le añadieron *N,N*-diisopropiletilamina (0,045 g, 0,35 mmol), DMAP (cantidad catalítica) y hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (0,053 g, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 hora. Después de la concentración, el producto en bruto se purificó por HPLC prep para obtener el 174 (0,014 g, 20 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,30 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,95 (d, *J* = 1,7 Hz, 1 H), 7,87 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,84 - 7,72 (m, 1 H), 7,66 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 6,85 (d, *J* = 16,4 Hz, 1 H), 6,55 (d, *J* = 16,4 Hz, 1 H), 5,48 - 5,20 (m, 1 H), 5,16 - 4,92 (m, 2H), 4,77 (d, *J* = 12,1 Hz, 1 H), 4,26 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 3,77 (dd, *J* = 7,6, 4,2 Hz, 1 H), 2,44 - 2,23 (m, 2H), 2,21 - 1,94 (m, 2H), 1,97-1,74 (m, 4H), 1,80 - 1,57 (m, 4H), 1,55 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,25 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,03 - 0,75 (m, 9H). CLEM (m/z) 620,3 [M+H]. Tr = 2,02 min.
- 20

Ejemplo 175: Compuesto 175



Compuesto 175a

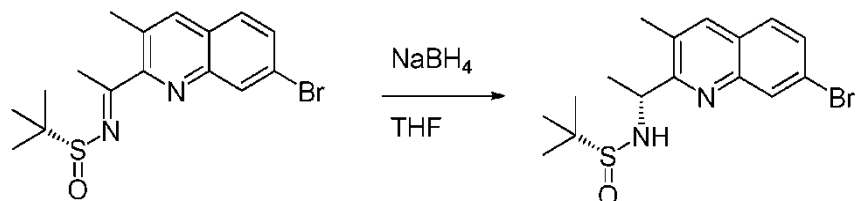
25



30

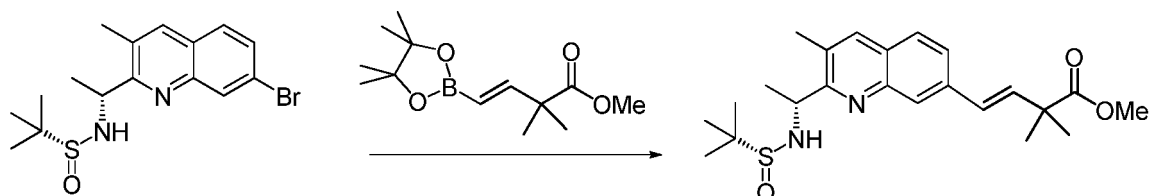
A una solución de 1-(7-bromo-3-metilquinoxalin-2-il)etanona (4,8 g, 18,1 mmol) en THF anhidro (200 ml) se le añadieron etóxido de titanio (8,4 g, 36,7 mmol) y (*R*)-2-metilpropano-2-sulfonamida (2,7 g, 22,02 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. Después de volverse a enfriar a temperatura ambiente, se añadió salmuera (100 ml) a la mezcla de reacción. El sólido se separó por filtración. El filtrado se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el resto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 1:1 para dar el 175a (2,8 g, 43 %) en forma de un sólido. CLEM (m/z) 367,1/369,1 [M+H]. Tr = 2,47 min.

Compuesto 175b



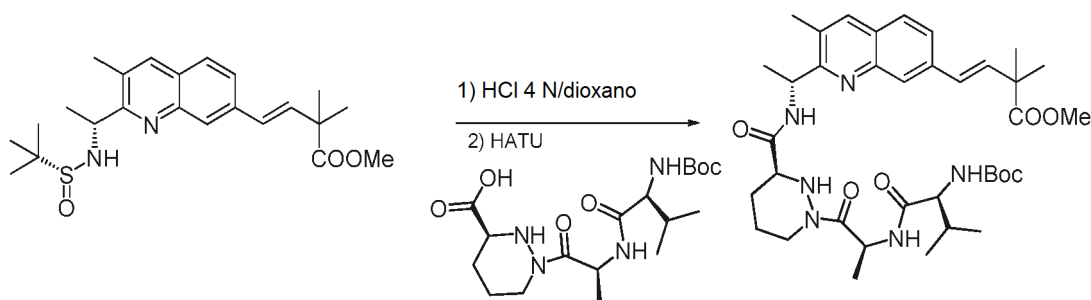
- 5 Una solución de 175a (0,4 g, 1,09 mmol) en THF anhidro (10 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió en porciones NaBH₄ (0,062 g, 1,63 mmol) a la mezcla de reacción. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción se inactivó añadiendo agua (1 ml). Después, se diluyó con EA (50 ml), se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el resto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 1:1 para dar el 175b (0,15 g, 38 %) en forma de un sólido. CLEM (m/z) 369,1/371,1 [M+H]. Tr = 2,41 min.

Compuesto 175c

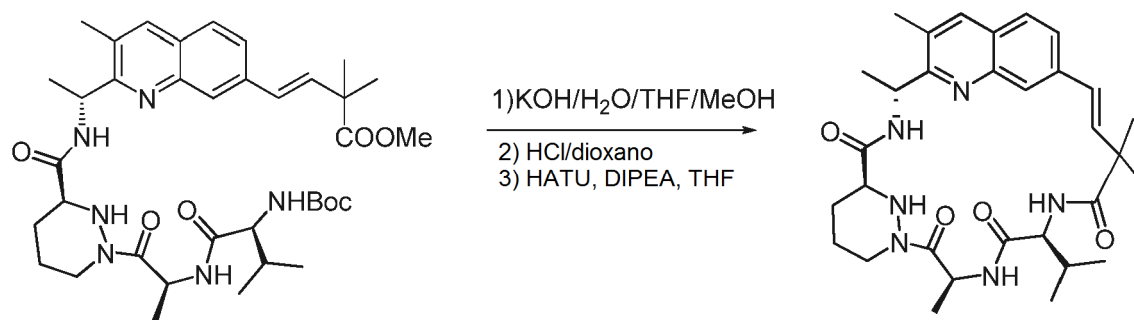


- 15 Un matraz de fondo redondo se cargó con 175b (150 mg, 0,41 mmol), éster metílico del ácido de (E)-2,2-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-but-3-enoico (114 mg, 0,45 cloruro de bis[(diclohexil)(4-dimetilaminofenil)fosfina]paladio (II) (16,7 mg, 0,021 mmol) y fosfato potásico tribásico (261 mg, 1,23 mmol). El sistema se lavó abundantemente con nitrógeno y se añadieron ciclopentil metil éter (2 ml) y agua (1 ml). La reacción se calentó durante 1 hora a 90 °C y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo y la solución se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El resto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:2 para dar el 175c (140 mg, 82 %). CLEM (m/z) 417,2 [M+H]. Tr = 2,37 min.

Compuesto 175d



- 30 Una solución de 175c (0,14 g, 0,336 mmol) se disolvió en HCl 4 N/dioxano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la concentración, la amina obtenida, 2 (0,20 g, 0,504 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,194 g, 1,5 mmol) y hexafluorofosfato metanaminio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (0,255 g, 0,672 mmol) se disolvió en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó con EA (50 ml), se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el resto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando *iso*-hexanos/acetato de etilo 1:0 a 1:1 para dar el 175d (0,20 g, 86 %) en forma de un sólido. CLEM (m/z) 695,4 [M+H]. Tr = 2,48 min.



A una solución de 175d (0,20 g, 0,288 mmol) en THF (2 ml) y MeOH (2 ml) se le añadió NaOH 1 N en agua (1,15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se acidificó añadiendo HCl 1 N en agua (1,15 ml). Después de la concentración, el producto en bruto se disolvió en HCl 4 N/dioxano (2 ml) y se agitó durante 1 hora. Después de la concentración se co-evaporó con tolueno (3 x), el producto en bruto anterior se disolvió en THF (150 ml). *N,N*-diisopropiletilamina (0,11 g, 0,86 mmol), DMAP (cantidad catalítica) y hexafluorofosfato metanamínico de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (0,216 g, 0,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 hora. Después de la concentración, el producto en bruto anterior se purificó por HPLC prep. para obtener el compuesto del título 175 (0,07 g, 20 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,22 (s, 1 H), 7,83 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 7,71 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 7,04 (d, *J* = 9,4 Hz, 1 H), 6,61 - 6,24 (m, 2H), 5,64 (dd, *J* = 7,4, 2,5 Hz, 1 H), 5,26 (c, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 4,49 - 4,21 (m, 2H), 3,56 (dd, *J* = 11,6, 2,9 Hz, 1 H), 2,77 - 2,45 (m, 4H), 2,35 - 2,06 (m, 1 H), 1,96 - 1,76 (m, 2H), 1,57 (m, 8H), 1,48 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 0,95 (dd, *J* = 35,2, 6,7 Hz, 6H). CLEM (m/z) 563,3 [M+H]. Tr = 2,22 min.

Ejemplos biológicos

Inhibición de la actividad peptidil-prolil isomerasa (PPIasa)

El ensayo de PPIase se basó en el procedimiento indicado por Janowski *et al.* (*Anal. Biochem.* 1997, 252, 299). El tampón de ensayo (1980 l de una solución que contenía HEPES 35 mM pH 7,8, DTT 50M y NP40 al 0,01 %) se preequilibró a 10 °C en una cubeta de cuarzo equipada con un agitador de cabeza. A esta solución se le añadieron 10 l del compuesto en DMSO (concentración final: DMSO al 0,5 %), seguido de 5 l de una solución de reserva 2 M de ciclofilina A (concentración final: 5 nM). La reacción se inició con la adición de 5 l de 40 mM del tetrapéptido Succ-AAPF-pNA (concentración final 100 M) disuelto en una solución de LiCl 0,5 M en trifluoroetanol. Tras el inicio de la reacción, la absorbancia del sustrato peptídico se monitorizó a 330 nm durante cinco minutos usando un espectrofotómetro Beckman Coulter DU800. Las curvas de progreso se ajustaron con un modelo de decaimiento exponencial simple para calcular las velocidades. Los valores de *Cl*₅₀ se calcularon con un ajuste logístico de cuatro parámetros usando el programa informático GraphPad Prism.

Ensayo de Unión Competitiva de Ciclofilina A TR-FRET

La potencia inhibidora se midió usando un ensayo de unión competitiva con una lectura de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET). A un tampón de reacción constituido por HEPES 35 mM a pH 7,8, NaCl 100mM, NP-40 al 0,01 % (Pierce), DTT 1mM y DMSO al 1 % se añadieron los siguientes: 5 nM de ciclofilina A modificada en el extremo N con una marca de afinidad 83histidine (CypA); 150 nM de ciclosporina A modificada con un ligador unido a un fluoróforo Cy5 (CsA - Cy5); anticuerpo anti-(63His) marcado con Eu a 1 nM (Perkin-Elmer); y compuesto de prueba a una de varias concentraciones. El volumen total de la solución de ensayo fue 100 l. Después de unas dos horas de incubación, el TR-FRET se midió usando un lector de placas Perkin Elmer Envision (excitación a 340 nm, emisión medida a 590nm y 665nm). La señal se calculó como la relación de la emisión a 665 nm con respecto a la de 590 nm. Se calculó un valor *Cl*₅₀ usando un ajuste logístico de cuatro parámetros.

Cuando se ensayaron, se descubrió que ciertos compuestos de esta invención inhibían la unión a la ciclofilina como se indica en la Tabla 1 a continuación. Los *Cl*₅₀ están presentes como intervalos en los que A es ≤ 100 nM, B es de 101 a 1000 nM y C es de 1001 a 10000 nM.

Actividad antiviral

La actividad antiviral de un compuesto puede medirse usando protocolos de tamizaje estándar: por ejemplo, un ensayo de inmunodetección de Flavivirus basado en células y un ensayo de efecto citopático basado en células de Flavivirus como se describe en la Solicitud de Patente de Estados Unidos número US/20130022573, que se incorpora al presente documento por referencia en su totalidad.

Un aspecto de la invención se refiere a métodos para inhibir infecciones virales, que comprende el paso de tratar una muestra o un sujeto sospechoso de necesitar dicha inhibición con una composición de la invención. La actividad antiviral de un compuesto de la invención se puede medir usando protocolos de tamizaje estándar que son conocidos.

5 La actividad anti-VHC de los compuestos de esta invención se ensayó en una línea celular Huh-7 de hepatoma humano que alberga un replicón de VHC. El ensayo comprende las siguientes etapas:

10 **Etapas 1 (Preparación del compuesto y dilución en serie):** La dilución en serie se realizó en DMSO al 100 % en una placa de 384 pocillos. Se preparó una disolución que contenía un compuesto a una concentración de 225 veces la concentración final de dilución en serie final en DMSO al 100 % y se añadieron 15 ml a los pocillos previamente especificados en la columna 3 o 13 de una placa de polipropileno de 384 pocillos. El resto de la placa de 384 pocillos se llenó con 10 ml de DMSO al 100 %, excepto para las columnas 23 y 24, en la que se añadieron 10 ml de 500 mM de un inhibidor de la proteasa del VHC (ITMN-191) en DMSO al 100 %. El inhibidor de la proteasa del VHC se usó un control de 100 % de inhibición de la replicación del VHC. Después, la placa se colocó en una Biomek FX Workstation para iniciar la dilución en serie. La dilución en serie se realizó durante diez ciclos de dilución 3 veces de la columna 3 a 12 o de la columna 13 a 22.

20 **Etapas 2 (Preparación de la placa de cultivo celular y adición del compuesto):** A cada pocillo de una placa de 384 pocillos de polipropileno de color negro, se le añadieron 90 ml de medio celular que contenía 1600 células de replicón de Huh-7 VHC suspendidas con una estación de trabajo Biotek uFlow. Se transfirió un volumen de 0,4 ml de la solución del compuesto desde la placa de dilución en serie a la placa de cultivo celular en una estación de trabajo Biomek FX. La concentración de DMSO en la condición de ensayo final fue 0,44 %. Las placas se incubaron durante 3 días a 37 °C con 5 % de CO₂ y 85 % de humedad.

25 **Etapas 3 (Detección de citotoxicidad e inhibición de la replicación viral):** A) Evaluación de la citotoxicidad: Los medios en la placa de cultivo celular de 384 pocillos se aspiraron con una lavadora de placas Biotek EL405. Se añadió un volumen de 50 ml de una solución que contenía 400 nM de Calcein AM en PBS al 100 % a cada pocillo de la placa con una estación de trabajo Biotek uFlow. La placa se incubó durante 30 minutos a RT antes de la señal de fluorescencia (emisión 490 nm, excitación 520 nm) con un lector de placas Perkin Elmer Envision. B) Evaluación de la inhibición de la replicación viral: La solución de calceína-PBS en la placa de cultivo celular de 384 pocillos se aspiró con una lavadora de placas Biotek EL405. Un volumen de 20 ml de tampón de luciferasa Dual-Glo (Promega, Reactivo de Ensayo de Luciferasa Dual-Glo, n.º cat. E298B) se añadió a cada pocillo de la placa con una Biotek uFlow Workstation. La placa se incubó durante 10 minutos a TA. Un volumen de 20 ml de una solución que contiene una mezcla 1: 100 de sustrato Dual-Glo Stop & Glo (Promega, Reactivo de Ensayo de Luciferasa Dual-Glo, n.º cat. E313B) tampón Dual-Glo Stop & Glo (Promega, Reactivo de Luciferasa Dual-Glo, n.º cat. E314B) después se añadió a cada pocillo de la placa con una Biotek uFlow Workstation. La placa se incubó a RT durante 10 minutos antes de que se midiera la señal de luminiscencia con un lector de placas Perkin Elmer Envision.

40 **Etapas 4 (cálculo):** El porcentaje de citotoxicidad se determinó mediante la conversión de calceína AM en un producto fluorescente. La señal fluorescente media de los pocillos de control de DMSO se definió como 100 % no tóxica. La señal fluorescente individual del compuesto de ensayo tratado bien se dividió por la señal media de los pocillos de control de DMSO y después se multiplicó por 100 % para obtener el porcentaje de viabilidad. El porcentaje de actividad de replicación de anti-VHC se determinó por la señal de luminiscencia del pozo de ensayo en comparación con los pocillos de control de DMSO. La señal de fondo se determinó mediante la señal de luminiscencia media de los pocillos tratados con el inhibidor de proteasa de VHC y se restó de la señal de los pocillos de ensayo así como de los pocillos de control de DMSO. Después de diluciones en serie, 3 veces, los valores de CE₅₀ y CC₅₀ se calcularon ajustando el % de inhibición a cada concentración a la siguiente ecuación:

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

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

60 Cuando se probaron, se encontró que ciertos compuestos de esta invención inhibían la replicación vírica como se indica en la Tabla 1. En la Tabla 1, los CE₅₀ para Replicón 1 a se presentan como un % de inhibición.

Tabla 1

Ejemplo n.º	TR-FRET	% de inhibición de Replicón 1a a 1µM
1	A	32
2	B	63
3	A	44
4	B	58
5	A	80
6	A	86
7	A	94
8	B	37
9	A	98
10	B	28
11	A	6
12	C	0
13	A	87
14	A	94
15	A	99
16	B	94
17	A	100
18	A	94
19	A	97
20	A	99
21	A	93
22	A	100
23	A	99
24	A	99
25	B	71
26	A	99
27	A	100
28	B	56
29	C	28
30	A	73
31	A	98
32	A	71
33	C	14
34	A	92
35	A	94
36	A	73

ES 2 624 223 T3

37	A	76
38	A	98
39	A	98
40	A	96
41	A	96
42	B	16
43	A	97
44	A	78
45	A	80
46	A	90
47	B	9
48	A	40
49	A	85
50	B	12
51	A	83
52	A	98
53	B	89
54	A	98
55	B	76
56	B	47
57	A	100
58	A	99
59	A	100
60	B	65
61	A	72
62	B	25
63	B	80
64	B	35
65	A	92
66	A	80
67	A	97
68	A	91
69	C	19
70	A	95
71	B	-
72	B	0
73	A	94

ES 2 624 223 T3

74	A	95
75	A	100
76	A	63
77	A	99
78	A	99
79	A	96
80	A	97
81	A	100
82	A	99
83	A	99
84	A	63
85	A	-
86	A	-
87	A	-
88	A	-
89	A	99
90	A	100
91	A	99
92	A	100
93	A	68
94	A	96
95	A	68
96	A	100
97	A	98
98	A	95
99	A	96
100	A	100
101	A	99
102	A	100
103	A	100
104	A	98
106	A	99
130	A	100
131	A	77
132	A	100
133	A	98
134	A	99

ES 2 624 223 T3

135	A	94
136	A	100
137	A	100
138	A	100
139	A	-
140	B	13
141	A	99
142	A	99
143	A	31
144	A	100
145	A	-
146	A	24
147	A	94
148	A	100
149	A	99
150	A	95
151	C	0
152	A	100
153	A	100
154	A	100
155	A	100
156	A	87
157	-	-
158	A	100
159	-	-
160	A	98
161	A	95
162	C	0
163	A	100
164	A	-
165	A	100
166	C	0
167	A	97
168	A	100
169	-	-
170	A	100
171	A	99

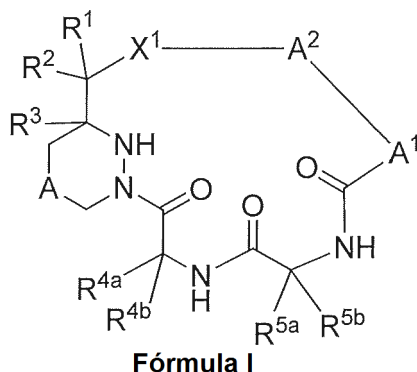
172	A	100
173	A	99
174	A	99
175	A	85

5 Las respuestas farmacológicas y bioquímicas específicas observadas pueden variar según y dependiendo del compuesto activo particular seleccionado o si hay vehículos farmacéuticos presentes, así como del tipo de formulación y modo de administración empleados, y dichas variaciones o diferencias en los resultados esperadas se prevén de acuerdo con la práctica de la presente invención.

10 Aunque se ilustran y describen en detalle realizaciones específicas de la presente invención, la invención no se limita a las mismas. Las descripciones detalladas anteriores se proporcionan como ejemplos de la presente invención y no deben interpretarse como constituyendo ninguna limitación de la invención.

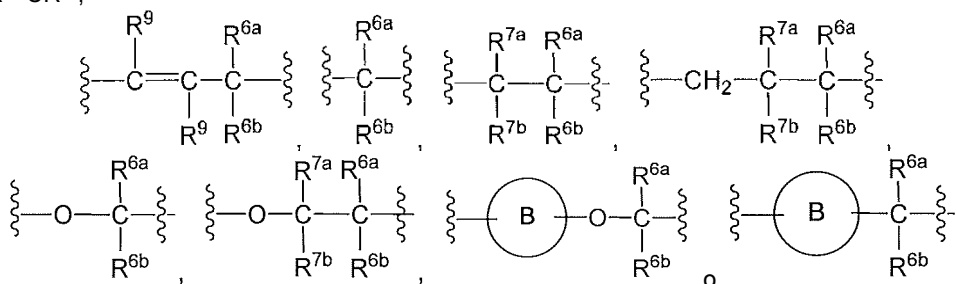
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



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

10 A es un enlace, -O-, -S(O)_n-, -NH-, -N(alquil (C₁-C₄))- o alquileno (C₁-C₂);
A¹ es -CR⁹=CR⁹-,



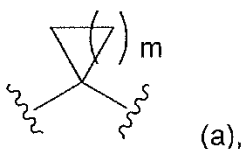
15 en el que B es arileno, heteroarileno, cicloalquileno o heterocicloalquileno;
A² es -CH(R⁸)-arileno, -CH(R⁸)-heteroarileno, -CH(R⁸)-heterocicloalquileno, -CH(R⁸)-cicloalquileno, arileno, heteroarileno o cicloalquileno, en el que A² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, -OR⁹, -SR⁹, -S(O)R⁹, -S(O)₂R⁹, -N(R⁹)₂, halo, haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄), ciano y alquilo (C₁-C₈);

20 X¹ es un enlace, -O-, -NH-, -N(alquil (C₁-C₄))- o heterocicloalquileno;
R¹ y R² son independientemente H, alquilo (C₁-C₄), alqueno (C₂-C₄), alquino (C₂-C₄), halo, ciano o alcanóilo (C₁-C₄); o R¹ y R², cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, forman -C(=O)-, -C(=S)- o -C(=N)alquil (C₁-C₄)-;

25 R³ es H o alquilo (C₁-C₄) que está opcionalmente sustituido con halo, ciano, hidroxilo o alcoxi (C₁-C₄);
R^{4a} y R^{4b} son independientemente H, alquilo (C₁-C₈), arilo, aril-alquilo (C₁-C₄), heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo (C₁-C₄), cicloalquilo o cicloalquilalquilo (C₁-C₄), en el que cada uno de R^{4a} y R^{4b} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en ciano, alcoxi (C₁-C₈), -COOH, -C(O)O-alquilo (C₁-C₈), halo, hidroxilo, amino, monoalquilamino (C₁-C₈), dialquilamino (C₁-C₈), -C(O)-monoalquilamino (C₁-C₈), -C(O)-dialquilamino (C₁-C₈), -C(O)-heterocicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que cada sustituyente esté opcionalmente sustituido con uno o más halo, heterocicloalquilo o arilo;

30 R^{5a} y R^{5b} son independientemente H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₈), arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, aril-alquilo (C₁-C₄), cicloalquilalquilo (C₁-C₄) o heterocicloalquilalquilo (C₁-C₄), en el que R^{5a} y R^{5b} están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en -N₃, ciano, -COOH, halo, hidroxilo, amino, monoalquilamino (C₁-C₈), dialquilamino (C₁-C₈), arilo y heteroarilo, o

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



en la que uno o más átomos de carbono en el anillo de Fórmula (a) se reemplazan opcionalmente por un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en la que un átomo del anillo de Fórmula (a) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre que consiste en halo, hidroxilo, -NH₂, -C(O)O-alquilo (C₁-C₈), -C(O)-dialquilamino (C₁-C₈), -C(O)-alquilo (C₁-C₈), -C(O)-heterocicloalquilo, -S(O)₂R¹⁰, -OSi(R¹⁰)₃, alquilo (C₁-C₄), cianoalquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alcanóilo (C₁-C₈) y arilalquilo (C₁-C₄);

R^{6a}, R^{6b}, R^{7a} y R^{7b} son independientemente H, hidroxilo, ciano, alquilo (C₁-C₈), alquenoilo (C₂-C₈), alquinoilo (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₈), -CH₂CH₂CR⁹(=Nalcoxi (C₁-C₄)), arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilo, -SR⁹, -S(O)R⁹, -S(O)₂R⁹ o -N(R⁹)₂, en la que cada uno de R^{6a}, R^{6b}, R^{7a} y R^{7b} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₈), arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, monoalquilamino (C₁-C₈), dialquilamino (C₁-C₈), -NHS(O)R⁹, -NHC(O)R⁹, -OC(O)-alquil (C₁-C₈)-C(O)O-alquilo (C₁-C₈) y alcanóilo (C₁-C₈), en el que cada uno de -OC(O)-alquilo (C₁-C₈) o alcoxi (C₁-C₈) está opcionalmente sustituido con uno o más amino, -OC(O)O-alquilo (C₁-C₈) o -Si(R¹⁰)₃; o R^{6a} y R^{6b} forman juntos un espirociclo que tiene Fórmula (a);

cada R⁸ es independientemente H, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), alquenoilo (C₂-C₄), alquinoilo (C₂-C₄), arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo o cicloalquilo, en el que R⁸ está opcionalmente sustituido con -OR, -N(R⁹)₂, -CON(R⁹)₂ o ciano;

cada R⁹ es independientemente H, alquilo (C₁-C₄), alquenoilo (C₂-C₄) o alquinoilo (C₂-C₄);

cada R¹⁰ es independientemente H, alquilo (C₁-C₄), alquenoilo (C₂-C₄), alquinoilo (C₂-C₄), cicloalquilalquilo (C₁-C₄) o arilo, en el que R¹⁰ está opcionalmente sustituido con uno o más halo;

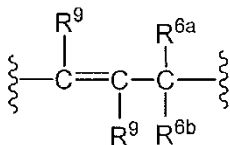
cada n es independientemente 0, 1 o 2; y

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

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que A es metileno.

3. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, en el que A¹ es etenileno, propenileno, etileno, propileno, oxipropileno, oxipropenileno, pirazolileno, fenileno o pirimidinileno.

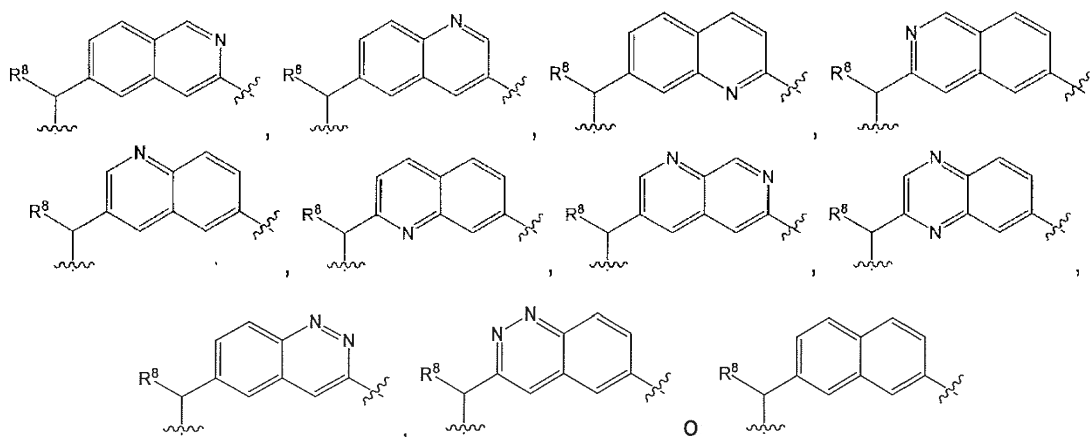
4. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, en el que A¹ es



5. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, en el que A² es -CH(R⁸)-arileno o -CH(R⁸)-heteroarileno.

6. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, en el que A² es -CH(R⁸)-quinolinileno, -CH(R⁸)-isoquinolinileno, -CH(R⁸)-naftiridinileno, -CH(R⁸)-cinnolinileno, -CH(R⁸)-quinoxalinileno, -CH(R⁸)-fenileno o -CH(R⁸)-halofenileno.

7. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, en el que A² es



8. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, en el que X¹ es -O- o -NH-.

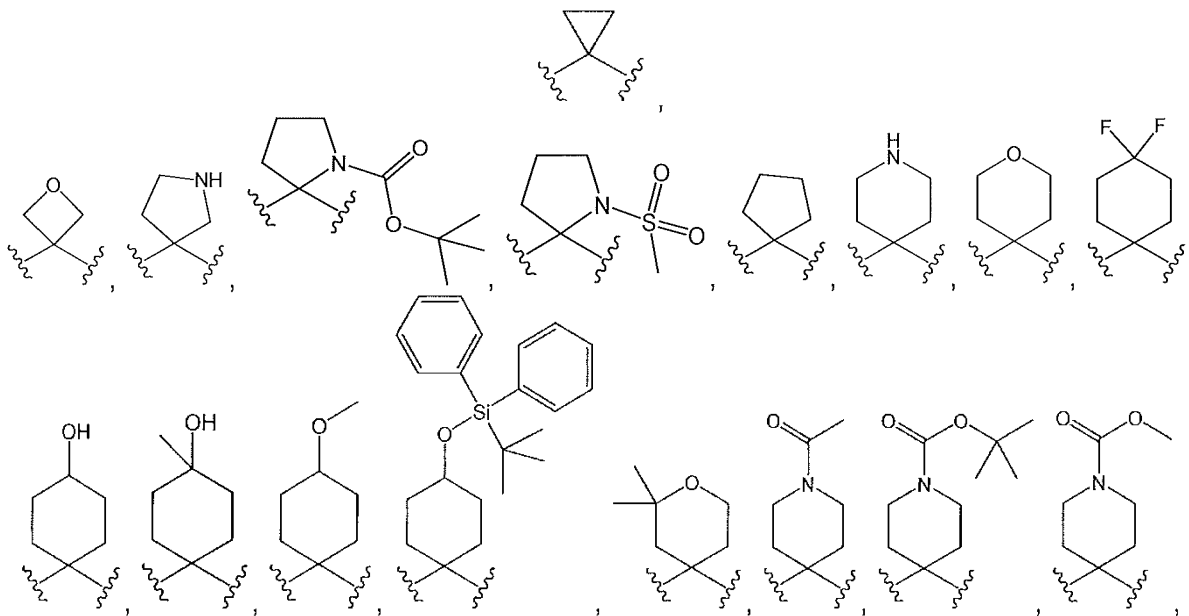
9. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, en el que R¹ y R², cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, forman -C(=O)-.

10. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, en el que R³ es H.

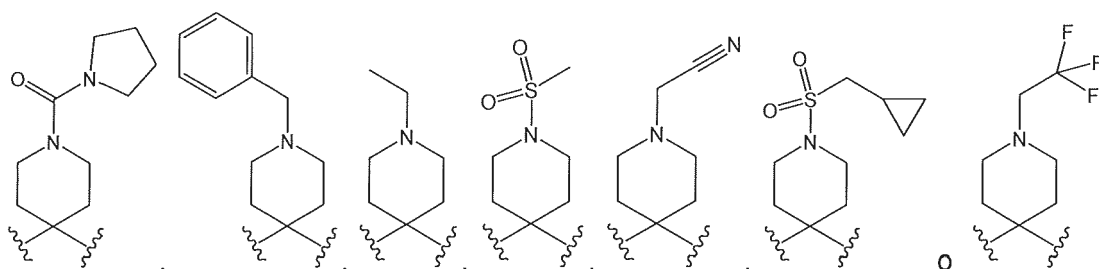
11. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, en el que R^{6a} es H y R^{6b} es H o alquilo (C₁-C₄), o R^{6a} y R^{6b} forman juntos un espirociclo que tiene Fórmula (a).

5

12. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, en el que R^{6a} y R^{6b} forman



10



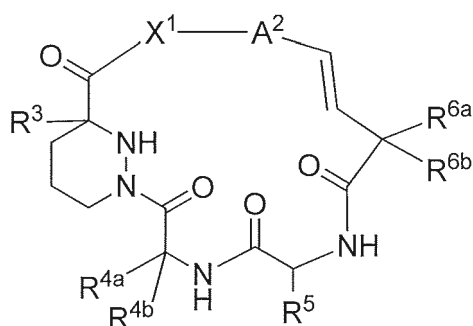
15

13. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, en el que R³ es H; R^{5a} es H; R^{5b} es H, alquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), azidoalquilo (C₁-C₈), arilo, cicloalquilo, aril-alquilo (C₁-C₄), cicloalquilalquilo (C₁-C₄), heterocicloalquilalquilo (C₁-C₄) o arilheterocicloalquilalquilo (C₁-C₄); R^{6a} es H; y R^{6b} es H, alquilo (C₁-C₄) o hidroxialquilo (C₁-C₄).

20

14. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, en el que X¹ es -O- o -NH-; R¹ y R², cuando se toman junto con el carbono al que están unidos, forman -C(=O)-; R³ es H; R^{4a} es H; R^{4b} es metilo; R^{5a} es H y R^{5b} es iso-propilo, propenilo o propinilo; y R⁵ es metilo.

15. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, que es un compuesto de Fórmula II:

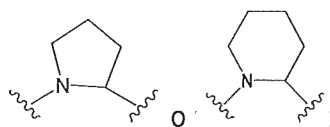


Fórmula II

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

5

A^2 es $-\text{CH}(\text{R}^8)$ -arileno, $-\text{CH}(\text{R}^8)$ -heteroarileno, $-\text{CH}(\text{R}^8)$ -heterocicloalquileno, $-\text{CH}(\text{R}^8)$ -cicloalquileno o cicloalquileno;
 X^1 es un enlace, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)-$,



10

R^3 es H o alquilo (C_1 - C_4);

R^{4a} y R^{4b} son independientemente H, alquilo (C_1 - C_8), arilo, aril-alquilo (C_1 - C_4), heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo (C_1 - C_4), cicloalquilo o cicloalquilalquilo (C_1 - C_4), en el que cada uno de R^{4a} y R^{4b} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en ciano, alcoxi (C_1 - C_8), $-\text{COOH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo (C_1 - C_8), halo, hidroxilo, amino, monoalquilamino (C_1 - C_8), dialquilamino (C_1 - C_8), $-\text{C}(\text{O})$ -monoalquilamino (C_1 - C_8), $-\text{C}(\text{O})$ -dialquilamino (C_1 - C_8), $-\text{C}(\text{O})$ -heterocicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, en el que cada sustituyente esté opcionalmente sustituido con uno o más halo, heterocicloalquilo o arilo;

15

R^5 es alquilo (C_1 - C_8), alqueno (C_2 - C_8), alquino (C_2 - C_8), alcoxi (C_1 - C_8), arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, aril-alquilo (C_1 - C_4), cicloalquilalquilo (C_1 - C_4) o heterocicloalquilalquilo (C_1 - C_4), en el que R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre $-\text{N}_3$, ciano, $-\text{COOH}$, halo, hidroxilo, amino, monoalquilamino (C_1 - C_8), dialquilamino (C_1 - C_8), arilo y heteroarilo,

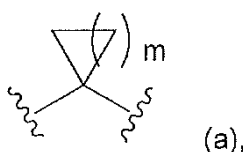
20

R^{6a} y R^{6b} son independientemente H, hidroxilo, ciano, alquilo (C_1 - C_8), alqueno (C_2 - C_8), alquino (C_2 - C_8), alcoxi (C_1 - C_8), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CR}^9$ ($=\text{N}$ alcoxi (C_1 - C_4)), arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, $-\text{SR}^9$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ o $-\text{N}(\text{R}^9)_2$, en el que cada uno de R^{6a} y R^{6b} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, alquilo (C_1 - C_4), alcoxi (C_1 - C_8), arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, monoalquilamino (C_1 - C_8), dialquilamino (C_1 - C_8), $-\text{NHS}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{OC}(\text{O})$ -alquil (C_1 - C_8)- $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo (C_1 - C_8) y alcanóilo (C_1 - C_8), en el que cada uno de $-\text{OC}(\text{O})$ -alquilo (C_1 - C_8) o alcoxi (C_1 - C_8) está opcionalmente sustituido con uno o más amino, $-\text{OC}(\text{O})\text{O}$ -alquilo (C_1 - C_8) o $-\text{Si}(\text{R}^{10})_3$; o

25

R^{6a} y R^{6b} forman juntos un espirociclo que tiene Fórmula (a);

30



35

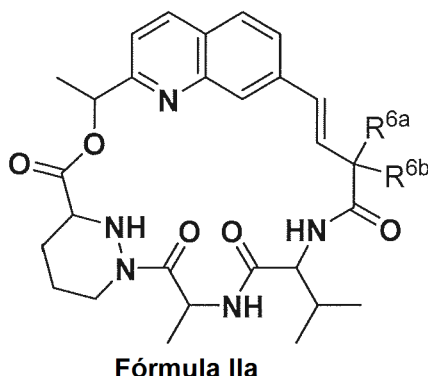
en la que uno o más átomos de carbono en el anillo de Fórmula (a) se reemplazan opcionalmente por un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en la que un átomo del anillo de Fórmula (a) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo (C_1 - C_8), $-\text{C}(\text{O})$ -dialquilamino (C_1 - C_8), $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo (C_1 - C_8), $-\text{C}(\text{O})$ -heterocicloalquilo, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$, $-\text{OSi}(\text{R}^{10})_3$, alquilo (C_1 - C_4), cianoalquilo (C_1 - C_4), haloalquilo (C_1 - C_4), alcoxi (C_1 - C_4), alcanóilo (C_1 - C_8) y arilalquilo (C_1 - C_4);

R^8 es H o alquilo (C_1 - C_4);

40

cada R^9 es independientemente H, alquilo (C_1 - C_4), alqueno (C_2 - C_4) o alquino (C_2 - C_4); y cada R^{10} es independientemente H, alquilo (C_1 - C_4), alqueno (C_2 - C_4), alquino (C_2 - C_4), cicloalquilalquilo (C_1 - C_4) o arilo, en el que R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más halo.

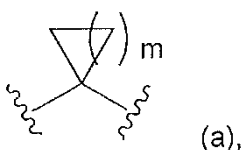
16. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, que es un compuesto de Fórmula IIa:



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

10 R^{6a} y R^{6b} son independientemente H, hidroxilo, ciano, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₈), -CH₂CH₂CR⁹(=Nalcoxi (C₁-C₄)), arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, -SR⁹, -S(O)R⁹, -S(O)₂R⁹ o -N(R⁹)₂, en el que cada uno de R^{6a} y R^{6b} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₈), arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, monoalquilamino (C₁-C₈), dialquilamino (C₁-C₈), -NHS(O)R⁹, -NHC(O)R⁹, -OC(O)-alquil (C₁-C₈)-C(O)O-alquilo (C₁-C₈) y alcanoilo (C₁-C₈), en el que cada uno de -OC(O)-alquilo (C₁-C₈) o alcoxi (C₁-C₈) está opcionalmente sustituido con uno o más amino, -OC(O)O-alquilo (C₁-C₈) o -Si(R¹⁰)₃; o

15 R^{6a} y R^{6b} forman juntos un espirociclo que tiene Fórmula (a);



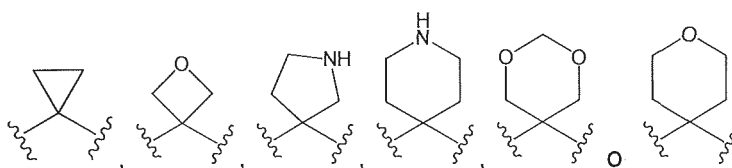
20 en la que uno o más átomos de carbono en el anillo de Fórmula (a) se reemplazan opcionalmente por un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en la que un átomo del anillo de Fórmula (a) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre que consiste en halo, hidroxilo, -NH₂, -C(O)O-alquilo (C₁-C₈), -C(O)-dialquilamino (C₁-C₈), -C(O)-alquilo (C₁-C₈), -C(O)-heterocicloalquilo, -S(O)₂R¹⁰, -OSi(R¹⁰)₃, alquilo (C₁-C₄), cianoalquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alcanoilo (C₁-C₈) y arilalquilo (C₁-C₄);

25 cada R⁹ es independientemente H, alquilo (C₁-C₄), alqueno (C₂-C₄) o alquino (C₂-C₄); y cada R¹⁰ es independientemente H, alquilo (C₁-C₄), alqueno (C₂-C₄), alquino (C₂-C₄), cicloalquilalquilo (C₁-C₄) o arilo, en el que R¹⁰ está opcionalmente sustituido con uno o más halo.

17. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, en el que R^{4a} y R^{4b} son independientemente H, alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₈);

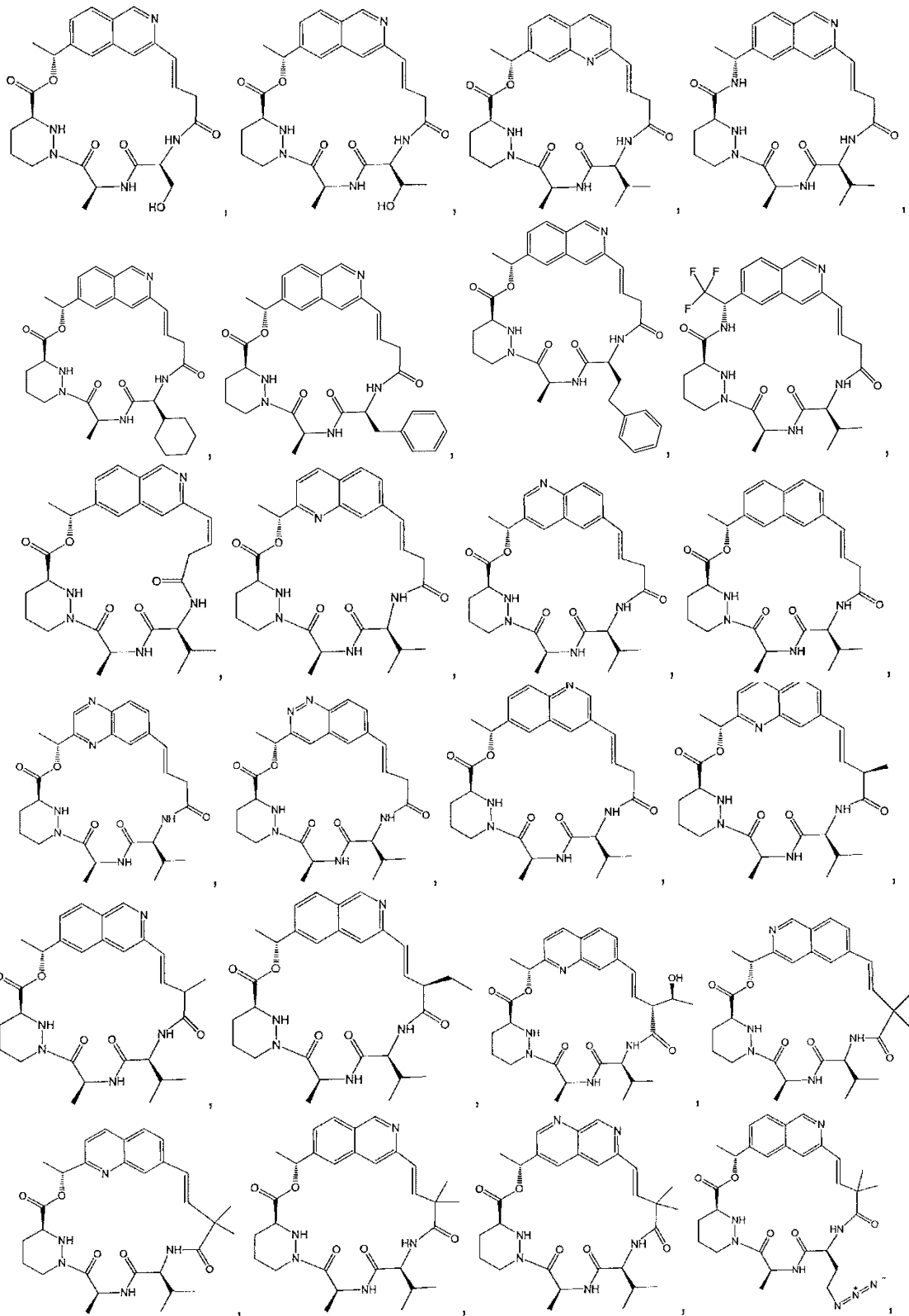
30 R^5 es H, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), alcoxi (C₁-C₈), arilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilalquilo (C₁-C₄), cicloalquilalquilo (C₁-C₄) o heterocicloalquilalquilo (C₁-C₄), en el que R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en -N₃, halo, hidroxilo, dialquilamino (C₁-C₈), arilo o heteroarilo; y

35 R^{6a} y R^{6b} son independientemente H, -OH, alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₈), en el que cada uno de R^{6a} y R^{6b} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, dialquilamino (C₁-C₈) y alcanoilo (C₁-C₈); o R^{6a} y R^{6b} juntos forman

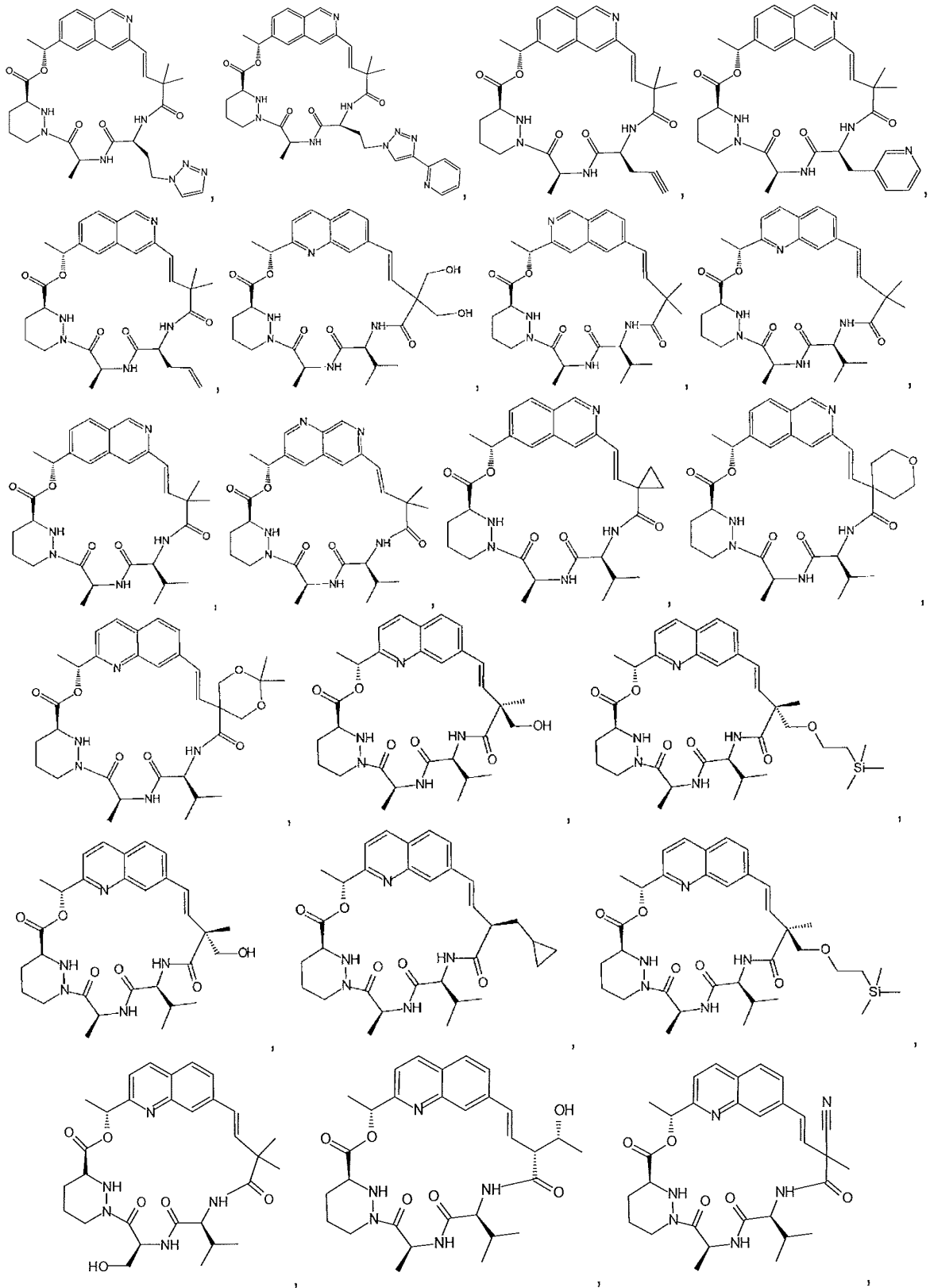


40

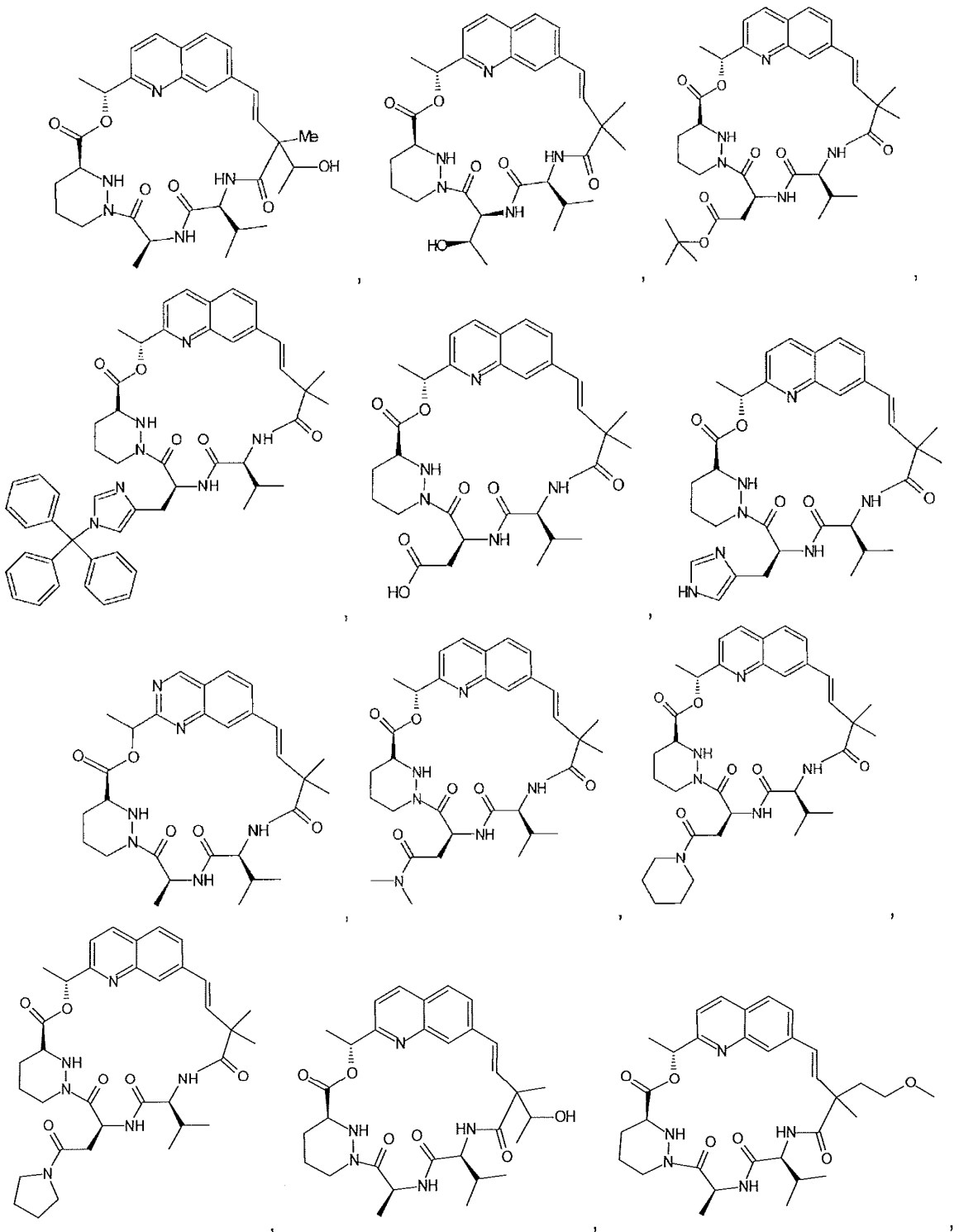
18. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, que está

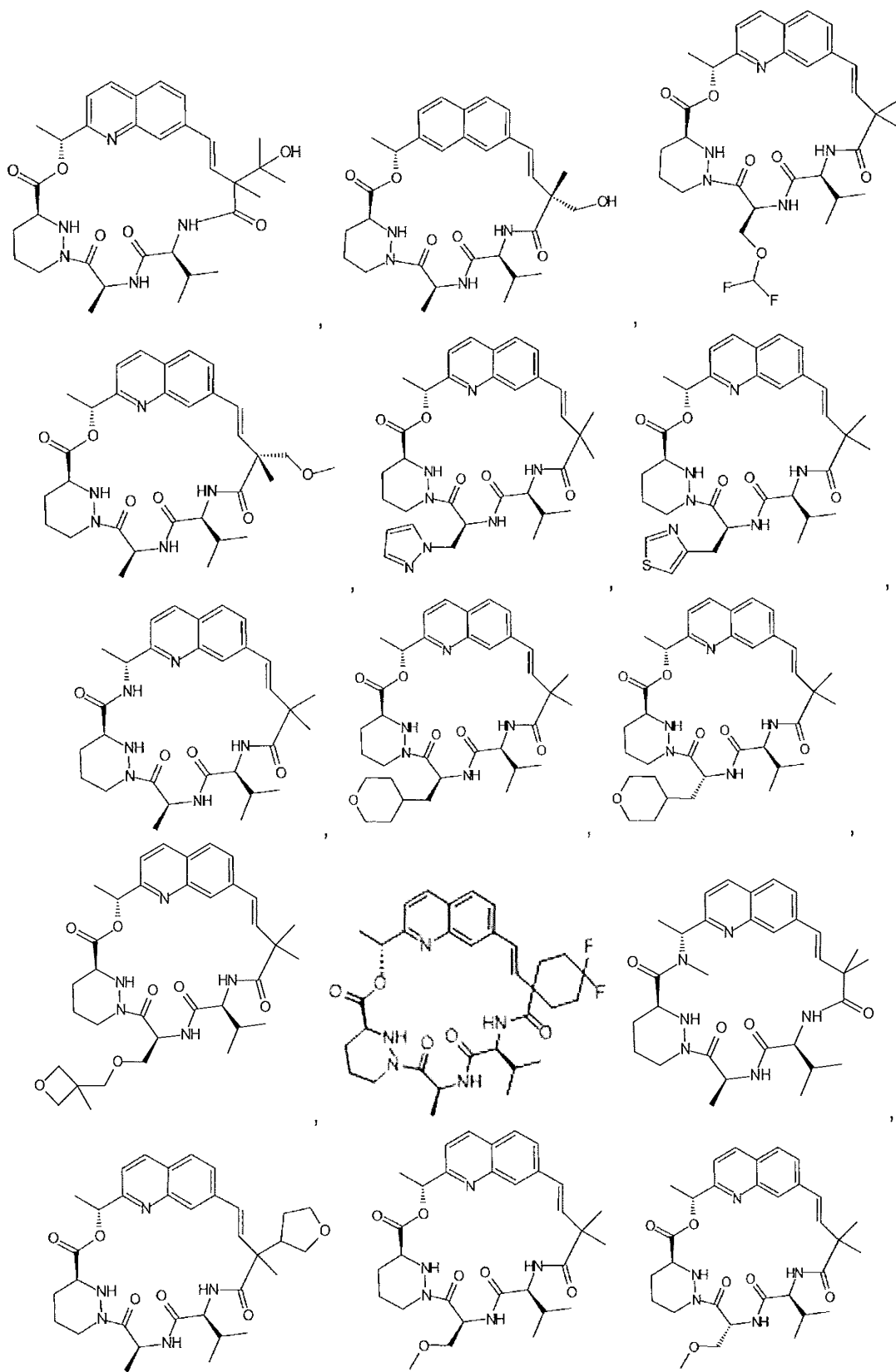


5

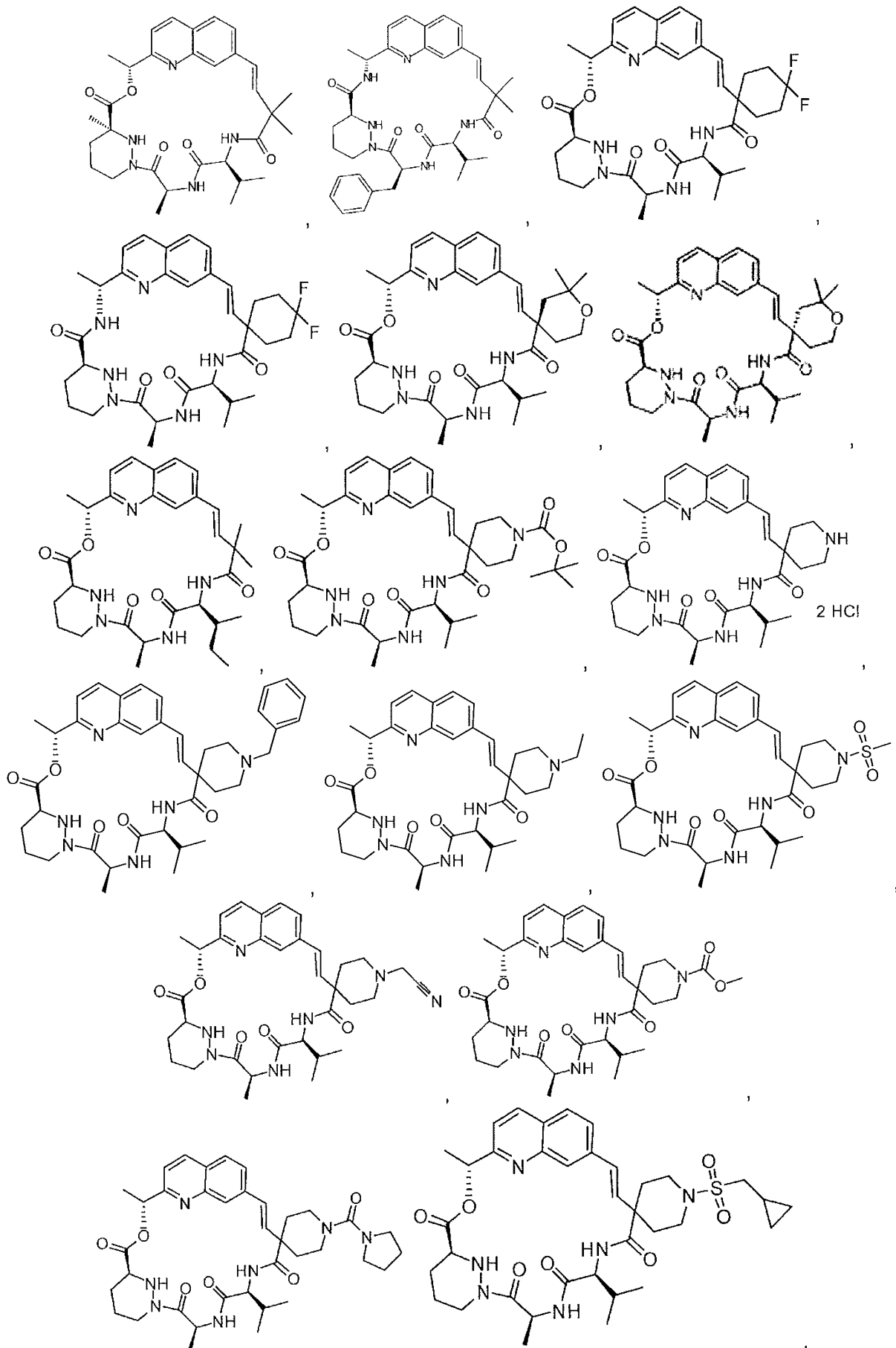


5

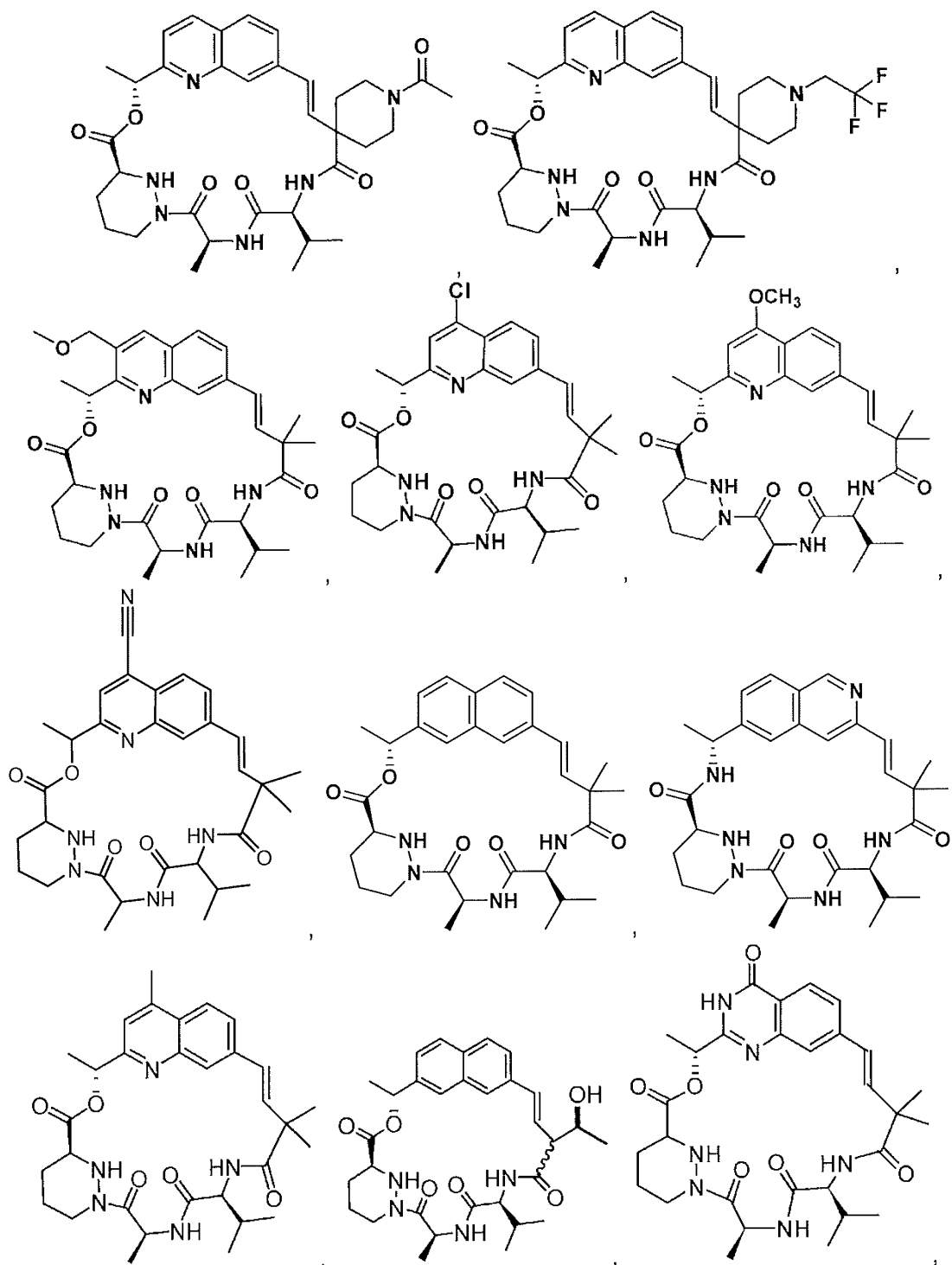


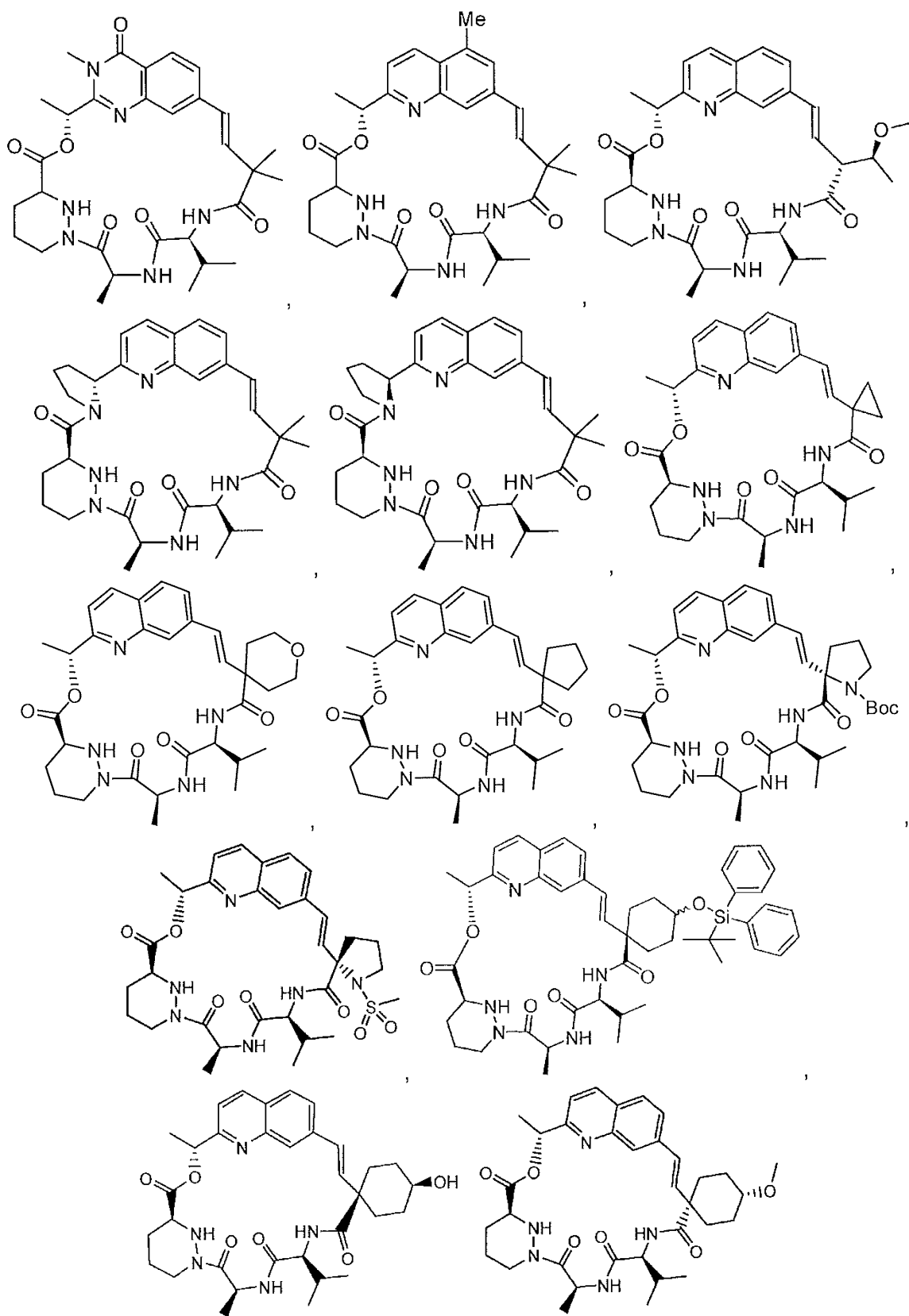


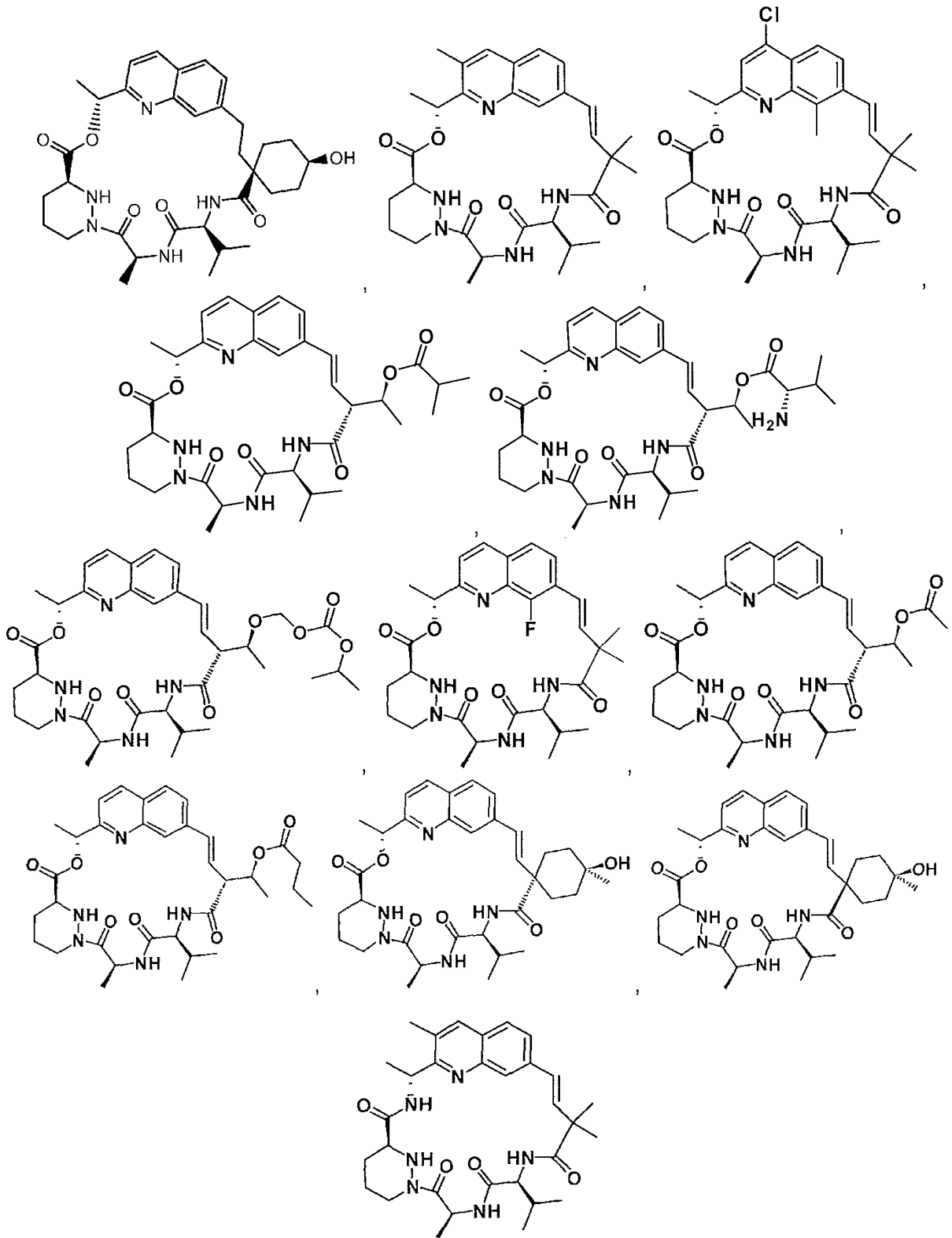
5



5





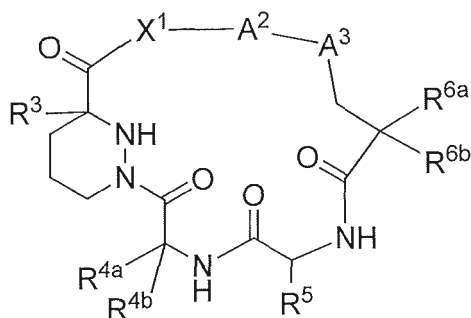


5 o

10

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

19. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, que es un compuesto de Fórmula III:

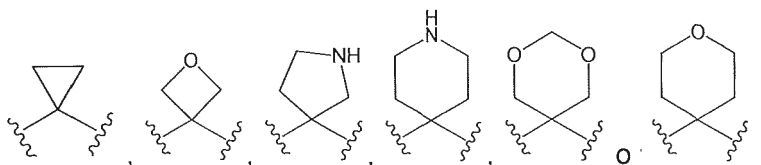


Fórmula III

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

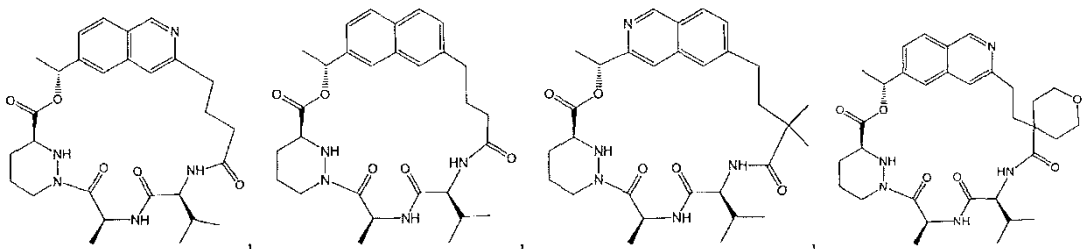
- 5 A² es -CH(R⁸)-arileno, -CH(R⁸)-heteroarileno, -CH(R⁸)-heterocicloalquileno, -CH(R⁸)-cicloalquileno o cicloalquileno;
 A³ es -CH₂- o -O-;
 X¹ es -O-, -N(CH₃)- o -NH-;
 10 R³ es H o alquilo (C₁-C₄);
 R^{4a} es H;
 R^{4b} es H, alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₈);
 R⁵ es H, alquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), azidoalquilo (C₁-C₈), cicloalquilo, aril-alquilo (C₁-C₄), cicloalquilalquilo (C₁-C₄), heterocicloalquilalquilo (C₁-C₄) o heteroarilheteroarilalquilo (C₁-C₄);
 15 R^{6a} y R^{6b} son independientemente H, -OH, alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₈), en el que cada uno de R^{6a} y R^{6b} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, alquilo (C₁-C₄), arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, dialquilamino (C₁-C₈) y alcanilo (C₁-C₈); o R^{6a} y R^{6b} forman juntos

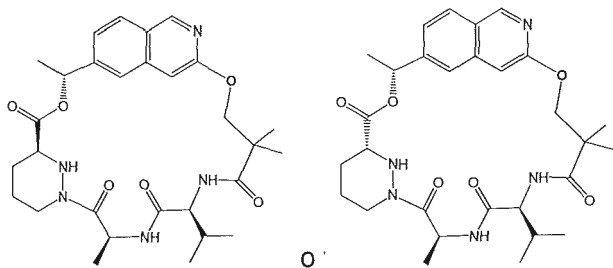
20



y
 25 R⁸ es H o alquilo (C₁-C₄).

20. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, en el que A² es -CH(R⁸)-arileno o -CH(R⁸)-heteroarileno; R³ es H; y A³ es -CH₂-.
21. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, en el que A² es -CH(R⁸)-arileno o -CH(R⁸)-heteroarileno; R³ es H; y A³ es -O-.
22. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, que está

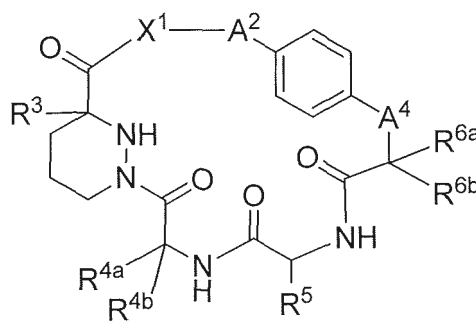




o una sal farmacéuticamente aceptable, isótopo, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, tautómero o éster del mismo.

5

23. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, que es un compuesto de Fórmula IV:



Fórmula IV

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

A² es -CH(R⁸)-arileno, -CH(R⁸)-heteroarileno, -CH(R⁸)-heterocicloalquileno, -CH(R⁸)-cicloalquileno o cicloalquileno;

15 A⁴ es enlace o -O-

X¹ es -O-, -N(CH₃)- o -NH-;

R³ es H o alquilo (C₁-C₄);

R^{4a} es H;

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

20 R⁵ es H, alquilo (C₁-C₈), hidroxialquilo (C₁-C₈), alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), azidoalquilo (C₁-C₈), cicloalquilo, aril-alquilo (C₁-C₄), cicloalquilalquilo (C₁-C₄), heterocicloalquilalquilo (C₁-C₄) o heteroarilheteroarilalquilo (C₁-C₄);

25 R^{6a} y R^{6b} son independientemente H, -OH, alcoxi (C₁-C₄), haloalcoxi (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₈), en el que cada uno de R^{6a} y R^{6b} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, alquilo (C₁-C₄), arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, dialquilamino (C₁-C₈) y alcanilo (C₁-C₈); y R⁸ es H o alquilo (C₁-C₄).

24. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, en el que A² es -CH(R⁸)-arileno o -CH(R⁸)-heteroarileno; R³ es H; y A⁴ es -O-

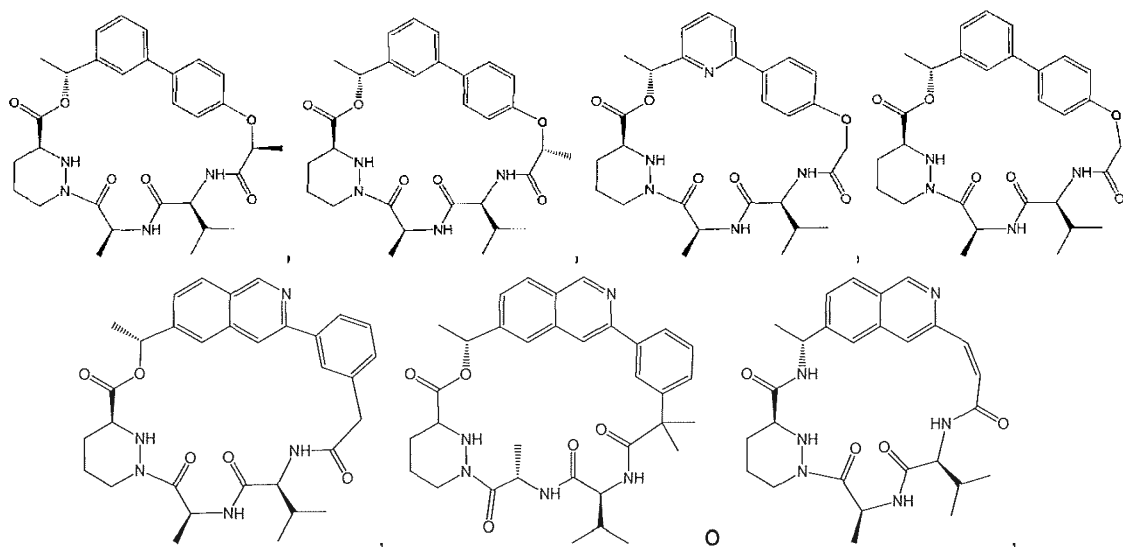
30

25. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, en el que A² es -CH(R⁸)-arileno o -CH(R⁸)-heteroarileno; R³ es H; y A⁴ es enlace.

26. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, en el que A¹ es etenileno; A² es -CH(R⁸)-arileno, -CH(R⁸)-heteroarileno, -CH(R⁸)-heterocicloalquileno, -CH(R⁸)-cicloalquileno o cicloalquileno; X¹ es -O-, -NH- o -N(alquil (C₁-C₄))-.

35

27. El compuesto de cualquier reivindicación precedente, que está



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

10 28. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquier reivindicación precedente o una sal farmacéuticamente aceptable, isótopo, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, tautómero o éster del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 29. La composición farmacéutica de la reivindicación 28, que comprende además, al menos un agente terapéutico adicional seleccionado entre el grupo que consiste en interferones, ribavirina, inhibidores de la NS3 proteasa del VHC, inhibidores de la NS5a del VHC, nucleósidos o nucleótidos de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa NS5B del VHC, y agonistas de TLR-7; o una mezcla de los mismos.

30. La composición farmacéutica de la reivindicación 29, en la que al menos un agente terapéutico de adición es ribavirina, telaprevir, boceprevir o sofosbuvir.

20 31. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-27 o una sal farmacéuticamente aceptable, isótopo, estereoisómero, mezcla de estereoisómeros, tautómero o éster del mismo para uso en terapia.