



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 289 161**

(51) Int. Cl.:

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **02783059 .5**

(86) Fecha de presentación : **30.10.2002**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1440069**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **28.07.2004**

(54) Título: **Derivados de 4-(heteroaril de 6 miembros)-acil pirrolidina como inhibidores de HCV.**

(30) Prioridad: **02.11.2001 GB 0126440**
19.02.2002 GB 0203900
19.08.2002 GB 0219321

(73) Titular/es: **GLAXO GROUP LIMITED**
Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue
Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.02.2008

(72) Inventor/es: **Bravi, Gianpaolo;**
Guidetti, Rossella;
Haigh, David;
Hartley, Charles David;
Howes, Peter David;
Jackson, Deborah Lynette;
Lovegrove, Victoria Lucy Helen;
Shah, Pritom;
Slater, Martin John y
Wareing, Katrina Jane

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.02.2008

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Derivados de 4-(heteroaril de 6 miembros)-acil pirrolidina como inhibidores de HCV.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos derivados de acilpirrolidina útiles como agentes antivirales. Específicamente, la presente invención implica nuevos inhibidores de HCV.

10 Antecedentes de la invención

La infección por HCV es una de las principales causas de enfermedad hepática humana en todo el mundo. En los EE.UU., se estima en 4,5 millones la cifra de americanos infectados crónicamente con HCV. Aunque sólo 30% de las infecciones agudas son sintomáticas, más de 85% de los individuos infectados desarrollan infección persistente crónica. El gasto en tratamientos para la infección por HCV en Estados Unidos se ha estimado en 5.460 millones de dólares en 1997. Se estiman en más de 200 millones las personas que están infectadas crónicamente en todo el mundo. La infección por HCV es responsable de 40-60% de todas las enfermedades hepáticas crónicas y de 30% de todos los trasplantes de hígado. La infección crónica por HCV es responsable de 30% de todas las cirrosis y enfermedades renales en fase terminal, y de cáncer de hígado en los EE.UU. El CDC estima que el número de muertes debidas a HCV aumentará como mínimo hasta 38.000/año para el año 2010.

Debido al elevado grado de variabilidad en los antígenos de la superficie del virus, a la existencia de múltiples genotipos virales y a la demostrada especificidad de la inmunidad, es poco probable el desarrollo de una vacuna eficaz en un futuro cercano. El interferón alfa (solo o junto con ribavirina) se ha usado ampliamente desde su aprobación para el tratamiento de la infección crónica por HCV. Sin embargo, frecuentemente se han asociado efectos secundarios adversos con este tratamiento: síntomas de tipo gripeal, leucopenia, trombocitopenia, depresión por el uso de interferón, así como anemia inducida por la ribavirina (Lindsay, K. L. (1997), Hepatology 26 (supl. 1): 71S-77S). Esta terapia sigue siendo menos eficaz contra las infecciones provocadas por HCV de genotipo 1 (que constituye ~75% de todas las infecciones por HCV en los mercados desarrollados) en comparación con las infecciones provocadas por los otros 5 genotipos principales de HCV. Desafortunadamente, sólo ~50-80% de los pacientes responden a este tratamiento (medido por una reducción de los niveles en suero de ARN de HCV y la normalización de las enzimas hepáticas) y, de los tratados, 50-70% recaen en los 6 meses posteriores a la suspensión del tratamiento. Recientemente, con la introducción del interferón pegilado, han mejorado sustancialmente los porcentajes de respuesta inicial y sostenida, y el tratamiento de combinación de Peg-IFN con ribavirina constituye el patrón de oro para la terapia. Sin embargo, los efectos secundarios asociados con la terapia de combinación y la peor respuesta en los pacientes infectados con el genotipo 1 presentan oportunidades para mejorar el tratamiento de esta enfermedad.

Actualmente se acepta abiertamente que el virus de hepatitis C (HCV), identificado por primera vez por clonación molecular en 1989 (Choo, Q-L *et al.* (1989) Science 244: 359-362), es el agente causante más común de la hepatitis no A no B asociada a la transfusión (NANBH) (Ku, G *et al.* (1989) Science 244: 362-364). Debido a su estructura genómica y a la homología de secuencias, este virus se asignó como un nuevo género de la familia Flaviviridae. Como los otros miembros de la familia Flaviviridae, tales como los flavivirus (por ejemplo, el virus de la fiebre amarilla y el virus Dengue de los tipos 1-4) y los pestivirus (por ejemplo, el virus de la diarrea viral, el virus de la enfermedad de la frontera (border disease) y el virus de la fiebre clásica porcina) (Choo, Q-L *et al.* (1989) Science 244: 359-3; Miller, R.H. y R.H. Purcell (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2057-2061), HCV es un virus con envuelta que contiene una molécula de ARN monocatenaria de polaridad positiva. El genoma de HCV tiene aproximadamente 9,6 kilobases (kb) con una región 5' no traducida (NTR), no protegida terminalmente, larga y muy conservada de aproximadamente 340 bases que funciona como un sitio interno de entrada de ribosomas (IRES) (Wang CY *et al.* "An RNA pseudoknot is an essential structural element of the internal ribosome entry site located within the hepatitis C virus 5' noncoding region" [Article] RNA- A Publication of the RNA Society. 1(5): 526-537, 1995 Jul.). Este elemento va seguido de una región que codifica una sola fase de lectura abierta (ORF) larga que codifica un polipéptido de ~3000 aminoácidos que comprende tanto las proteínas virales estructurales como las no estructurales.

Tras la entrada en el citoplasma de la célula, este ARN se traduce directamente en un polipéptido de ~3000 aminoácidos que comprende tanto las proteínas virales estructurales como las no estructurales. Este polipéptido grande posteriormente se procesa en proteínas estructurales y no estructurales individuales por una combinación de proteínas codificadas por el hospedador y por el virus (Rice, CM. (1996) en B.N. Fields, D.M. Knipe y P.M. Howley (eds) Virology 2^a Edición, p 931-960; Raven Press, N.Y.). Después del codón de terminación en el extremo de la ORF larga, hay una NTR 3' que consiste en líneas generales en tres regiones: una región de ~40 bases que está poco conservada entre diversos genotipos, un trácto de poli(U)/polipirimidina de longitud variable y un elemento de 98 bases muy conservado también denominado "cola X 3'" (Kolykhalov, A. *et al.* (1996) J. Virology 70:3363-3371; Tanaka, T. *et al.* (1995) Biochem Biophys. Res. Commun. 215:744-749; Tanaka, T. *et al.* (1996) J. Virology 70:3307-3312; Yamada, N. *et al.* (1996) Virology 223:255-261). Es previsible que la NTR 3' forme una estructura secundaria estable que es esencial para el crecimiento de HCV en chimpancés y se cree que funciona en la iniciación y regulación de la replicación del ARN viral.

La proteína NS5B (591 aminoácidos, 65 kDa) de HCV (Behrens, S.E. *et al.* (1996) EMBO J. 15:12-22), codifica una actividad ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) y contiene motivos canónicos presentes en otras ARN

ES 2 289 161 T3

polimerasas virales. La proteína NS5B está bastante bien conservada tanto intratípicamente (identidad de aminoácidos (aa) de ~95-98% entre los aislados 1b) como intertípicamente (identidad de aa de ~85% entre aislados del genotipo 1a y 1b). La esencialidad de la actividad RdRp de NS5B de HCV para la generación de una descendencia de viriones infecciosos se ha demostrado formalmente en chimpancés (A. A. Kolykhalov *et al.* (2000) Journal of Virology, 74(4), p.2046-2051). De esta manera, se prevé que la inhibición de la actividad RdRp de NS5B (inhibición de la replicación de ARN) cure la infección por HCV.

Basándose en lo anterior, existe una necesidad significativa de identificar compuestos biológicos o sintéticos por su capacidad de inhibir HCV.

10 El documento WO01/28996A publicado el 26 de Abril de 2001, describe ciertos compuestos de pirrolidina sustituidos que tienen actividad inhibidora de neuraminidasa.

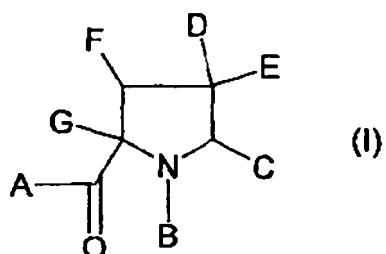
15 El documento WO99/54299A, publicado el 28 de Octubre de 1999, describe ciertos compuestos de pirrolidina sustituidos que tienen actividad inhibidora de neuraminidasa.

Compendio de la invención

20 La presente invención incluye compuestos que se representan a continuación en este documento, composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y el uso de los compuestos de la presente invención en el tratamiento de una infección viral, especialmente infección por HCV.

Descripción detallada de la invención

25 La presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I):



en la que:

40 A representa OR¹, NR¹R² o R¹, donde R¹ y R² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo; o R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo cíclico, saturado, de 5 ó 6 miembros;

45 B representa C(O)R³, donde R³ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo;

C representa alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo o heterociclico;

50 D representa un anillo heterocíclico de 6 miembros, saturado o insaturado, que comprende tres o más átomos de carbono, pudiendo estar cada uno de ellos opcionalmente sustituido con R⁴ y R⁵, y uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, opcionalmente sustituido con hidrógeno, alquilo C₁₋₆, C(O)R³, SO₂R³, arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo; O; y S, opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de oxígeno; donde el anillo de 6 miembros puede estar unido en cualquier átomo de carbono endocíclico, y puede estar opcionalmente condensado con un anillo carbocíclico o heterocíclico, de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente sustituido a su vez en un átomo no condensado con alquilo C₁₋₆, halo, OR⁸, C(O)NR⁶R⁷, C(O)R³, CO₂H, CO₂R³, NR⁶R⁷, NHC(O)R³, NHCO₂R³, NHC(O)NR¹R², SO₂NR¹R², SO₂R³, nitro, ciano, oxo, arilo, heteroarilo y heterociclico;

60 R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo, OR⁸, C(O)NR⁶R⁷, C(O)R³, CO₂H, CO₂R³, NR⁶R⁷, NHC(O)R³, NHCO₂R³, NHC(O)NR¹R², SO₂NR¹R², SO₂R³, nitro, oxo, arilo, heteroarilo y heterociclico;

R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo y heteroarilo; y

65 R⁸ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilalquilo o heteroarilalquilo;

E representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

ES 2 289 161 T3

F representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo; y

G representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heterociclolalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo; y sales, solvatos y ésteres de los mismos, con la condición de que cuando A es OR¹ entonces R¹ sea distinto de *terc*-butilo.

Como se usa en este documento, el término “alquilo” se refiere a un grupo de hidrocarburo opcionalmente sustituido. El grupo hidrocarburo alquilo puede ser lineal, ramificado o cíclico, saturado o insaturado. Cuando el grupo hidrocarburo alquilo es cíclico, se entenderá que habrá un mínimo de 3 átomos de carbono en el grupo. Preferentemente, el grupo está saturado. Los restos alquilo preferidos son alquilo C₁₋₄. Los sustituyentes opcionales incluyen alquilo C₁₋₆, halo, OR⁸, C(O)NR⁶R⁷, C(O)R³, CO₂H, CO₂R³, NR⁶R⁷, NHC(O)R³, NHCO₂R³, NHC(O)NR¹R², SO₂NR¹R², SR³, SO₂R³, nitro, oxo, ciano y heterociclico.

Como se usa en este documento, el término “arilo” se refiere a un grupo aromático opcionalmente sustituido con al menos un anillo que tiene un sistema de electrones pi conjugado, que contiene hasta dos sistemas de anillos conjugados o condensados. El término “arilo” incluye grupos arilo y biarilo carbocíclicos, pudiendo estar todos ellos opcionalmente sustituidos. Los restos “arilo” preferidos son fenilos sin sustituir, monosustituidos, disustituidos o trisustituidos. Los sustituyentes “arilo” preferidos se seleccionan entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halo, OR⁸, C(O)NR⁶R⁷, C(O)R³, CO₂H, CO₂R³, NR⁶R⁷, NHC(O)R³, NHCO₂R³, NHC(O)NR¹R², SO₂NR¹R², SO₂R³, nitro, oxo, heterociclico, CF₃, piridina, fenilo, ciano y NO₂.

Como se usa en este documento, el término “heteroarilo” se refiere a un grupo aromático, de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido, que comprende de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre N, O y S, donde al menos un anillo tiene un sistema de electrones pi conjugados, conteniendo hasta dos sistemas de anillos conjugados o condensados. Los restos “heteroarilo” preferidos son tienilo y tiazolilo sin sustituir, monosustituidos, disustituidos o trisustituidos. Los sustituyentes “heteroarilo” preferidos se seleccionan entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halo, OR⁸, C(O)NR⁶R⁷, C(O)R³, CO₂H, CO₂R³, NR⁶R⁷, NHC(O)R³, NHCO₂R³, NHC(O)NR¹R², SO₂NR¹R², SO₂R³, nitro, oxo, heterociclico, CF₃, piridina, fenilo, ciano y NO₂.

Como se usan en este documento, los términos “heterocíclico” y “heterociclico” se refieren a un grupo de hidrocarburo saturado, cíclico, de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido, que contiene de 1 a 4, preferiblemente 1 ó 2, heteroátomos seleccionados entre N, opcionalmente sustituido con hidrógeno, alquilo C₁₋₆, C(O)R³, SO₂R³, arilo o heteroarilo; O; y S, opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de oxígeno.

Se apreciará que los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir en formas racémica, diastereoisomérica y ópticamente activa. Se considera que todos estos compuestos racémicos, enantiómeros y diastereoisómeros están dentro del alcance de la presente invención.

Preferiblemente, A es OR¹, donde R¹ es hidrógeno, o A es NR¹R², donde R¹ y R² son los dos H. Más preferiblemente, A es OR¹, donde R¹ es hidrógeno.

Preferiblemente, cuando B representa C(O)R³, R³ es arilo o heteroarilo; más preferiblemente, R³ es fenilo; se prefiere especialmente que R³ represente fenilo sustituido en la posición *para* con *terc*-butilo; se prefiere aún más que R³ represente fenilo sustituido en la posición *para* con *terc*-butilo y opcionalmente adicionalmente sustituido, preferiblemente *meta*-sustituido, con metilo, etilo, metoxi, etoxi o halo; más preferiblemente metoxi.

Preferiblemente, C se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, arilo y heteroarilo; más preferiblemente C es metilo; isopropilo; fenilo opcionalmente sustituido con fenilo o NMe₂; piridinilo; 1,3-tiazinilo opcionalmente sustituido con halo, fenilo o NMe₂; tienilo; o benzotiazolilo.

Preferiblemente, D se selecciona entre el grupo (i) que consiste en piridilo, piranilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, 2H-1,2-oxazinilo, 2H-1,3-oxazinilo, 2H-1,4-oxazinilo, 2H-1,2-tiazinilo, 2H-1,3-tiazinilo, 2H-1,4-tiazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, 2H-1,2,4-oxadiazinilo, 2H-1,2,5-oxadiazinilo, 2H-1,3,4-oxadiazinilo, 2H-1,3,4-oxadiazinilo, 2H-1,3,5-oxadiazinilo, 2H-1,2,4-oxadiazinilo, 2H-1,2,4-tiadiazinilo, 2H-1,2,6-tiadiazinilo, 2H-1,3,4-tiadiazinilo, 2H-1,3,5-tiadiazinilo, 1,4,2-dioxazinilo, 4H-1,3,5-ditiazinilo, 1,4,2-ditiazinilo y derivados parcial o totalmente saturados de los mismos; cada uno de los cuales, cuando pueda aplicarse, puede estar opcionalmente sustituido a su vez en un átomo de carbono con R⁴ y R⁵, en un átomo de nitrógeno con hidrógeno, alquilo C₁₋₆, C(O)R³, SO₂R³, arilo, heteroarilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo, y en un átomo de azufre con uno o dos átomos de oxígeno; y cada uno de ellos puede estar opcionalmente condensado con dos átomos de carbono adyacentes del anillo con un anillo carbocíclico o heterocíclico, de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente sustituido a su vez en un átomo de carbono no condensado con alquilo C₁₋₆, halo, OR⁸, C(O)NR⁶R⁷, C(O)R³, CO₂H, CO₂R³, NR⁶R⁷, NHC(O)R³, NHCO₂R³, NHC(O)NR¹R², SO₂NR¹R², SO₂R³, nitro, ciano, oxo, arilo, heteroarilo y heterociclico; más preferiblemente con alquilo C₁₋₆, halo, OR⁸, C(O)NR⁶R⁷, CO₂R³, NR⁶R⁷, NHC(O)R³, NHCO₂R³, NHC(O)NR¹R², SO₂NR¹R², SO₂R³, nitro, oxo, arilo, heteroarilo y heterociclico.

Preferiblemente, cuando D se selecciona entre el grupo (i) y tiene un anillo condensado, el anillo condensado se selecciona entre benceno, piridina, pirimidina, piridazina y pirazina. Más preferiblemente, cuando D se selecciona entre el grupo (i) y tiene un anillo condensado, D es quinoxalinilo.

ES 2 289 161 T3

Más preferiblemente, D se selecciona entre piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo o quinoxalinilo opcionalmente sustituidos; aún más preferiblemente, D se selecciona entre piridilo opcionalmente sustituido con trifluorometilo o ciano; pirimidinilo; pirazinilo opcionalmente sustituido con metilo; piridazinilo opcionalmente sustituido con metilo; o quinoxalinilo.

5

Preferiblemente, E es hidrógeno.

Preferiblemente, F es hidrógeno.

10 Preferiblemente, G se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, arilalquilo y heteroarilalquilo; más preferiblemente, G es alquilo C₁₋₆, bencilo, piridinilmetilo, N-metilaminocarbonilmetilo o aminocarbonilmetilo; aún más preferiblemente, G es isobutilo, piridin-2-ilmetilo o bencilo.

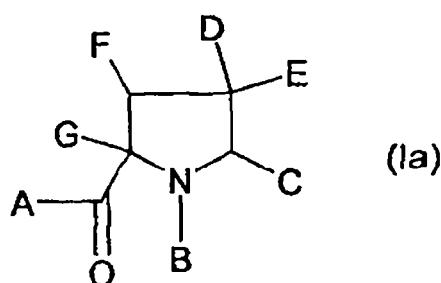
15 Hay que entender que la presente invención abarca todas las combinaciones de grupos adecuados, convenientes y preferidos que se describen aquí.

La presente invención también proporciona compuestos de Fórmula (Ia):

20

25

30



en la que:

35 A representa OR¹, NR¹R² o R¹, donde R¹ y R² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo; o R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo cíclico, saturado, de 5 ó 6 miembros;

40 B representa C(O)R³, donde R³ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo;

C representa alquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo o heterociclico;

45 D representa un anillo heterocíclico de 6 miembros, saturado o insaturado, que comprende tres o más átomos de carbono, pudiendo estar cada uno de ellos opcionalmente sustituido con R⁴ y R⁵, y uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, opcionalmente sustituido con hidrógeno, alquilo C₁₋₆, C(O)R³, SO₂R³, arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo; O; y S, opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de oxígeno; donde el anillo de 6 miembros puede estar unido en cualquier átomo de carbono endocíclico y puede estar opcionalmente condensado con un anillo carbocíclico o heterocíclico, de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente sustituido a su vez en un átomo de carbono no condensado con alquilo C₁₋₆, halo, OR⁸, C(O)NR⁶R⁷, CO₂R³, NR⁶R⁷, NHC(O)R³, NHCO₂R³, NHC(O)NR¹R², SO₂NR¹R², SO₂R³, nitro, oxo, arilo, heteroarilo y heterociclico;

55 R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo, OR⁸, C(O)NR⁶R⁷, CO₂R³, NR⁶R⁷, NHC(O)R³, NHCO₂R³, NHC(O)NR¹R², SO₂NR¹R², SO₂R³, nitro, oxo, arilo, heteroarilo y heterociclico;

R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo y heteroarilo; y

R⁸ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilalquilo o heteroarilalquilo;

60

E representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

F representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, arilo o heteroarilo; y

65 G representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heterocicliclalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo; y sales y solvatos de los mismos, con la condición de que cuando A es OR¹ entonces R¹ sea distinto de *terc*-butilo.

ES 2 289 161 T3

Los compuestos preferidos útiles en la presente invención se eligen del grupo que consiste en:

- ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;
- 5 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(5-metilpirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;
- 10 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(piridin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;
- 15 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(piridin-4-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;
- 20 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirimidin-5-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;
- 25 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(6-metilpiridazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;
- 30 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(3-bromo-4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(piridin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;
- 35 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(3-bromo-4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;
- 40 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(3-bromo-4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(5-metil-pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;
- 45 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(3-bromo-4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(piridazin-3-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;
- 50 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-benzotiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;
- 55 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-clorobenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;
- 60 rel-(2S,4S,5R)-1-(3-bromo-4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(piridin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida;
- ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(quinoxalin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;
- 65 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;
- 70 rel-(2S,4S,5R)-1-(3-bromo-4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxamida;
- ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(piridin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;
- 75 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;
- 80 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico;
- 85 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-clorobenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(piridin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;

ES 2 289 161 T3

ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico;

5 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(6-metilpirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;

ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-fenilpirrolidina-2-carboxílico;

10 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-fenil-pirrolidina-2-carboxílico;

ácido *rel*-(2S,4S,SS)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil) 2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-metilpirrolidina-2-carboxílico;

15 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(piridin-3-il)pirrolidina-2-carboxílico;

ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(tien-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;

20 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-4-il)pirrolidina-2-carboxílico;

ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(2-dimetilamino-1,3-tiazol-4-il)pirrolidina-2-carboxílico;

25 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(tiazol-4-il)pirrolidina-2-carboxílico;

ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-3-(piridin-3-il)pirrolidina-2-carboxílico,

30 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-(piridin-2-ilmetil)-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;

ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-(N-metilaminocarbonil-metil)-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;

35 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-(aminocarbonilmethyl)-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;

ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(3-fenilfenil)pirrolidina-2-carboxílico;

40 (2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxamida;

(2S,4R,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(5-trifluorometilpiridin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxamida;

45 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico;

ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(4-dimetilaminofenil)pirrolidina-2-carboxílico;

50 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(4-dimetilaminofenil)pirrolidina-2-carboxílico;

ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;

55 ácido *rel*-(2S,4S,5S)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-isopropilpirrolidina-2-carboxílico;

ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-(2-(metiltio)etil)-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico;

ácido *rel*-(2S,4R,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;

60 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico;

ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;

65 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico;

ES 2 289 161 T3

- ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(4-cianopiridin-2-il)-5-(1,3-tiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico;
- 5 ácido *rel*-(2S,4R,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirimidin-4-il)-5-(1,3-tiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico;
- 10 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirimidin-4-il)-5-(1,3-tiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico;
- 15 ácido *rel*-(2S,4R,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-(2-(metilsulfonil)ethyl)-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;
- 20 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;
- 25 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-metil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico;
- 30 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-4-il)pirrolidina-2-carboxílico;
- 35 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-etylbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;
- 40 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-etoxybenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico; y
- y sales, solvatos, ésteres y enantiómeros individuales de los mismos.
- 45 En un aspecto preferido, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I) seleccionados entre el grupo que consiste en los Ejemplos 1 a 25 que se definen a continuación en este documento, y sales, solvatos y ésteres, y cuando sea apropiado, enantiómeros individuales de los mismos. En un aspecto preferido adicional, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I) seleccionados entre el grupo que consiste en los Ejemplos 1 a 2 que se definen a continuación en este documento, y sales, solvatos y ésteres, y cuando sea apropiado, enantiómeros individuales de los mismos.
- 55 También se incluyen en la presente invención complejos de sales farmacéuticamente aceptables. La presente invención también incluye las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula (I). Las sales fisiológicamente aceptables y adecuadas de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales ácidas por ejemplo con sodio, potasio, calcio, magnesio y tetraalquilamonio y similares, o las sales mono- o di-básicas con el ácido apropiado, por ejemplo, ácidos carboxílicos orgánicos tales como los ácidos acético, láctico, tartárico, mónico, isetónico, lactobiónico y succínico; ácidos sulfónicos orgánicos tales como ácidos metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico y p-toluenosulfónico y ácidos inorgánicos tales como ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico y sulfámico, y similares.
- 60 La presente invención también se refiere a solvatos de los compuestos de Fórmula (I), por ejemplo hidratos.
- La presente invención también se refiere a ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I) y (Ia), por ejemplo ésteres de ácido carboxílico -COOR, en los que R se selecciona entre alquilo de cadena lineal o ramificada, por ejemplo n-propilo, n-butilo, alcoxialquilo (por ejemplo, metoximetilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo), ariloxialquilo (por ejemplo, fenoximetilo), arilo (por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄ o amino). A menos que se especifique otra cosa, cualquier resto alquilo presente en tales ésteres contiene preferiblemente de 1 a 18 átomos de carbono, particularmente de 1 a 4 átomos de carbono. Cualquier resto arílico presente en tales ésteres comprende preferiblemente un grupo fenilo.

ES 2 289 161 T3

Se apreciará además que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautómicas. Todos los tautómeros se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

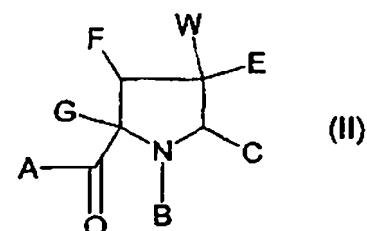
Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse a partir de un compuesto de Fórmula (II)

5

10

15

20

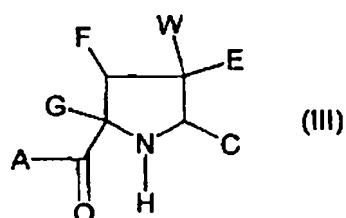


en la que A, B, C, E, F y G son como se han definido anteriormente para la Fórmula (I); W representa -CHO, -C(O)Me, -CO₂H, -CO₂R⁹, -C(O)NR⁶R⁷, -CN o -C(O)Hal; y R⁹ representa alquilo C₁₋₆ o arilalquilo; por cualquier método adecuado para la conversión del resto W en el resto D de fórmula (I). Los métodos adecuados para la conversión de W en D pueden encontrarse en la bibliografía química, por ejemplo los descritos en Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Editado por A.R. Katritzky y C.W. Rees, Pergamon 1984; documentos WO 2001/28996 y WO 99/54299.

Los compuestos de Fórmula (II) pueden prepararse por reacción de un compuesto de Fórmula (III)

25

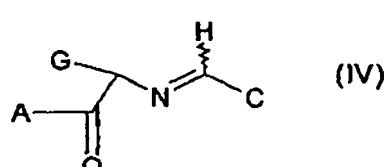
30



35 en la que A, C, E, F y G son como se han definido anteriormente para la Fórmula (I); y W es como se ha definido anteriormente para la Fórmula (II); con un agente de acilación adecuado, por ejemplo R³C(O)-hal, donde hal es un átomo de halo, preferiblemente cloro o bromo. Preferiblemente, la reacción se realiza en un disolvente adecuado, por ejemplo diclorometano, en presencia de una base adecuada, por ejemplo trietilamina.

40 Los compuestos de Fórmula (III) pueden prepararse por reacción de un compuesto de Fórmula (IV)

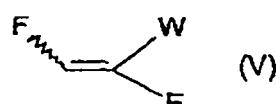
45



50

en la que A, C y G son como se han definido para la Fórmula (I) anterior; con un compuesto de fórmula (V)

55



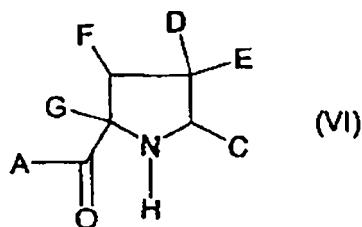
60 en la que E y F son como se han definido para la Fórmula (I) y W es como se ha definido para la Fórmula (II) anterior. Preferiblemente, la reacción se realiza en un disolvente adecuado, por ejemplo THF o acetonitrilo, opcionalmente en presencia de un catalizador de ácido de Lewis, tal como bromuro de litio o acetato de plata, y una base, tal como trietilamina, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o tetrametilguanidina. Como alternativa, la reacción se realiza en un disolvente adecuado, por ejemplo THF o acetonitrilo, en presencia de un ácido, tal como ácido acético, o la reacción puede realizarse calentando compuestos de Fórmula (IV) y de Fórmula (V) en un disolvente adecuado, por ejemplo tolueno, xileno o acetonitrilo, en ausencia de un catalizador.

65 Los compuestos de Fórmula (IV) y (V) son conocidos en la técnica o pueden prepararse por procedimientos bibliográficos convencionales.

ES 2 289 161 T3

Los compuestos de Fórmula (I) también pueden prepararse por reacción de un compuesto de Fórmula (VI)

5

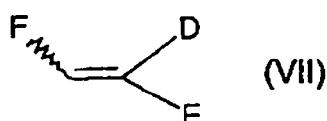


10

en la que A, C, D, E, F y G son como se han definido anteriormente para la Fórmula (I); con un agente acilante adecuado, por ejemplo $R^3C(O)-hal$, donde hal es un átomo de halo; preferiblemente cloro o bromo. Preferiblemente, la reacción se realiza en un disolvente adecuado, por ejemplo diclorometano, en presencia de una base adecuada, por ejemplo trietilamina.

20 Los compuestos de Fórmula (VI) pueden prepararse por reacción de un compuesto de Fórmula (VII)

25



en la que E, D y F son como se han descrito para la Fórmula (I) anterior; con un compuesto de Fórmula (IV). Preferiblemente, la reacción se realiza en un disolvente adecuado, por ejemplo THF o acetonitrilo, opcionalmente en presencia de un ácido de catalizador de Lewis, tal como bromuro de litio o acetato de plata, y una base, tal como trietilamina, DBU o tetrametilguanidina. Como alternativa, la reacción se realiza en un disolvente adecuado, por ejemplo THF o acetonitrilo, en presencia de un ácido, tal como ácido acético, o la reacción puede realizarse calentando compuestos de Fórmula (VII) y de Fórmula (IV) en un disolvente adecuado, por ejemplo tolueno, xileno o acetonitrilo, en ausencia de un catalizador.

35 Los compuestos de Fórmula (VII) pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmula (VIII) o (IX)

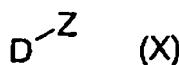
40



en la que D es como se ha definido para la Fórmula (I) anterior y hal es un halógeno, por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo una reacción de Wittig, una olefinación de Peterson o una reacción de Julia.

45 Los compuestos de Fórmula (VII) también pueden prepararse a partir de compuestos de Fórmula (X)

50



en la que Z es un halógeno o un triflato por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo tratamiento con bromuro de vinilmagnesio, bromuro de cinc y un catalizador de paladio tal como *tetraakis*(trifenilfosfina)paladio (0), o por un procedimiento de Heck con un acetileno seguido de reducción de Lindlar para dar la olefina.

55 Se apreciará que compuestos de Fórmula (I), (II), (III) y/o (VI) que existen como diaestereoisómeros pueden separarse opcionalmente por técnicas bien conocidas en la técnica, por ejemplo por cromatografía en columna.

60 También se apreciará que la presente invención proporciona un método para la interconversión del diastereoisómero rel-(2S,4S,5R) de un compuesto de fórmula (I) o (II) en la que A es distinto de hidroxi y E representa hidrógeno, en el diastereoisómero rel-(2S,4R,5R). Por ejemplo, epimerización catalizada con una base por tratamiento del diastereoisómero rel-(2S,4S,5R) con una base adecuada tal como hidróxido sódico acuoso, en presencia de un disolvente adecuado, tal como metanol.

65 Se apreciará que los compuestos racémicos de Fórmula (I), (II), (III) y/o (VI) pueden resolverse opcionalmente en sus enantiómeros individuales. Tales resoluciones pueden realizarse convenientemente por métodos convencionales conocidos en la técnica. Por ejemplo, un compuesto racémico de Fórmula (I), (II), (III) y/o (VI) puede resolverse por HPLC preparativa quirial. Como alternativa, los compuestos racémicos de Fórmula (I), (II), (III) y/o (VI) pueden resolverse por formación convencional de sales diastereoméricas con un reactivo de ácido o base quirales, según sea

ES 2 289 161 T3

apropiado. Tales técnicas son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, un compuesto racémico de Fórmula (III) en la que W es C(O)NR⁶R⁷ y R⁶ y R⁷ son los dos hidrógeno puede resolverse por tratamiento con un ácido quiral tal como ácido (-)-di-O,O'-p-tolil-L-tartárico. Por ejemplo, un compuesto racémico de Fórmula (VI) en la que D es pirazin-2-ilo puede resolverse por tratamiento con un ácido quiral tal como hidrogenofosfato de (R)-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diilo.

5

Cuando son apropiadas la manipulación y la protección de cualquier funcionalidad química, la síntesis de los compuestos de Fórmula (I) se realiza por métodos análogos a los anteriores y a los que se describen en la sección Experimental. Pueden encontrarse grupos protectores adecuados, pero sin restricción, en T W Greene y P G M Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis", 3^a Ed (1999), J Wiley y Sons.

10

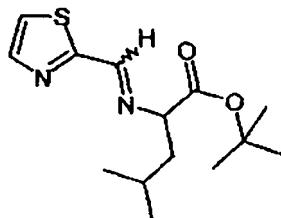
Ejemplos

Intermedio 1

15

Ácido 2-[N-(1,3-tiazol-2-ilmetileno)amino]-4-metilpentanoico, éster terc-butílico

20



25

30

Una mezcla agitada de hidrocloruro de éster *terc*-butílico del ácido 2-amino-4-metilpentanoico (5,00 g, 22,34 mmol), 1,3-tiazol-2-carboxaldehído (2,53 g, 22,34 mmol) y trietilamina (3,1 ml, 22,3 mmol) en diclorometano (60 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 19 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se lavó dos veces con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar el *compuesto del título* en forma de un aceite.

35

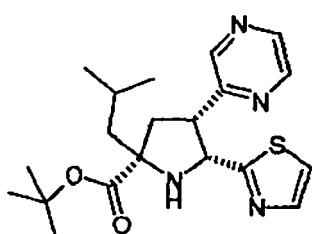
¹H RMN (CDCl₃): δ 8,46 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 4,07 (dd, 1H), 1,89-1,74 (m, 2H), 1,64-1,52 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 0,96 (d, 3H) y 0,90 (d, 3H).

40

Intermedio 2

Ácido rel-(2S,4S,5R)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster terc-butílico

45



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

55

60

A una solución agitada y enfriada (0°C) del Intermedio 1 (0,202 g, 0,72 mmol) en THF anhídrico (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió 2-vinilpirazina (104 µl, 1,1 mmol) seguido de bromuro de litio (0,131 g, 1,51 mmol) y trietilamina (153 µl, 1,1 mmol). La reacción se agitó en un baño de refrigeración durante 5 min y después a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió cloruro de amonio acuoso (20 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Los extractos se combinaron, se lavaron con agua y salmuera y después se secaron (MgSO₄). El disolvente se evaporó al vacío para dar el producto bruto. Éste se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando ciclohexano-acetato de etilo (1:1 v/v) como eluyente para proporcionar el *compuesto del título* en forma de una goma.

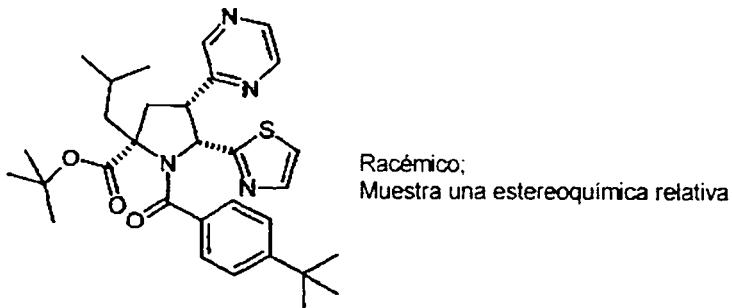
65

MS calc. para (C₂₀H₂₈N₄O₂S + H)⁺: 389.

MS encontrado (electronebulización): (M+H)⁺ = 389.

Intermedio 3

Ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico
5



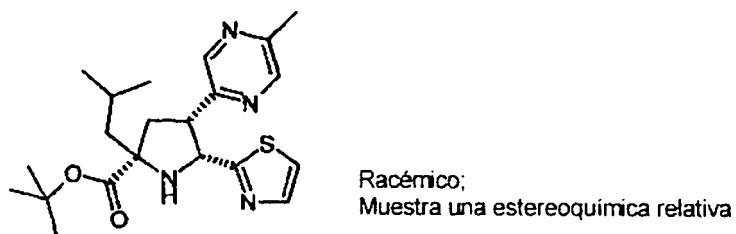
20 A una solución agitada del Intermedio 2 (86 mg, 0,22 mmol) en diclorometano anhidro (3 ml) se le añadieron trietilamina (38 μ l, 0,28 mmol) y cloruro de 4-*terc*-butilbenzoilo (47 μ l, 0,24 mmol). Esta mezcla se agitó durante 16 horas y después se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo-ciclohexano (2:3 v/v) como eluyente para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un aceite.

25 MS calc. para ($C_{31}H_{40}N_{40}O_3S + H$)⁺: 549.

MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 549.

Intermedio 4

30 Ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-2-isobutil-4-(5-metilpirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico



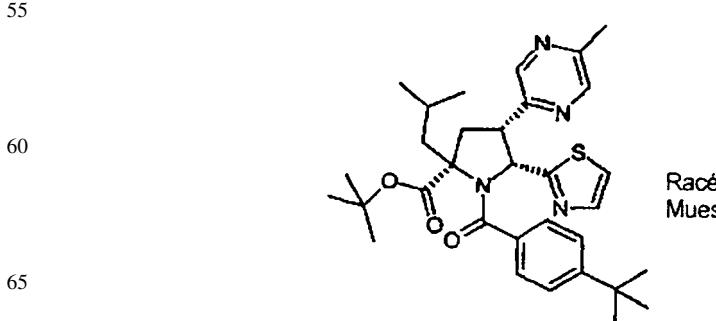
45 El *compuesto del título* se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 2, sustituyendo 2-vinilpirazina por 2-metil-5-vinilpirazina.

MS calc. para ($C_{21}H_{30}N_4O_2S + H$)⁺: 403.

MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 403.

Intermedio 5

50 Ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(5-metilpirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico
55



ES 2 289 161 T3

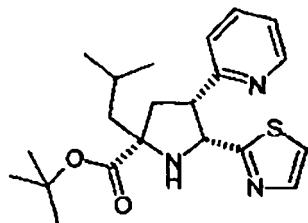
El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 4 de una manera similar a la descrita para el Intermedio 3.

MS calc. para $(C_{32}H_{42}N_4O_3S + H)^+$: 563.

MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 563$.

Intermedio 6

Ácido rel-(2S,4S,5R)-2-isobutil-4-(piridin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster terc-butílico



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

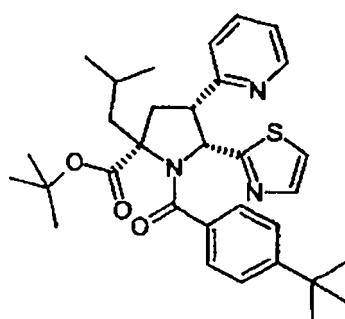
Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 2, reemplazando 2-vinilpirazina por 2-vinilpiridina. Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la reacción se calentó a refluxo durante 9 horas. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando ciclohexano-acetato de etilo (3:2 v/v) como eluyente para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un líquido.

MS calc. para $(C_{21}H_{29}N_3O_2S + H)^+$: 388.

MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 388$.

Intermedio 7

Ácido rel-(2S,4S,5R)-1-(4-terc-butilbenzoil)-2-isobutil-4-piridin-2-il-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster terc-butílico



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

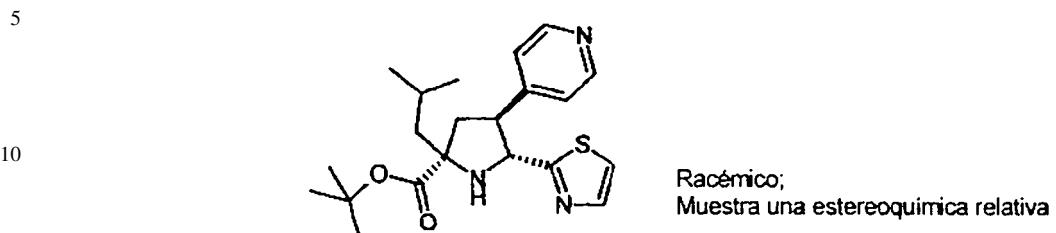
El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 6 de una manera similar a la descrita para el Intermedio 3. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando ciclohexano-acetato de etilo (7:3 v/v) como eluyente para proporcionar el *compuesto del título* en forma de una espuma.

MS calc. para $(C_{32}H_{41}N_3O_3S + H)^+$: 548.

MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 548$.

Intermedio 8

Ácido rel-(2S,4R,5R)-2-isobutil-4-(piridin-4-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster terc-butílico



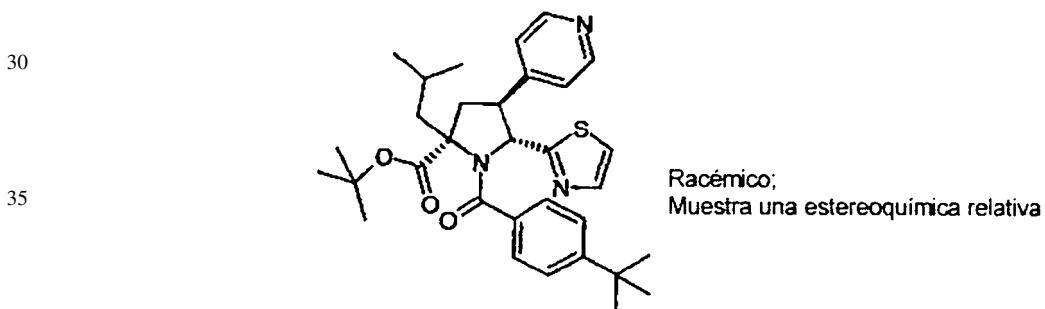
15 Se preparó como se ha descrito previamente para el Intermedio 2, sustituyendo 2-vinilpirazina por 4-vinilpiridina. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo como eluyente para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un líquido.

MS calc. para $(C_{21}H_{29}N_3O_2S + H)^+$: 388.

20 MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 388$.

Intermedio 9

25 *Ácido rel-(2S,4R,5R)-1-(4-terc-butilbenzoil)-2-isobutil-4-piridin-2-il-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster terc-butílico*



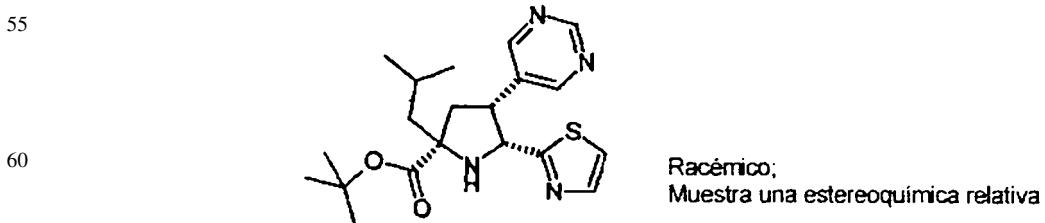
40 45 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 8 de una manera similar a la descrita para el Intermedio 3. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando ciclohexano-acetato de etilo (3:2 v/v) como eluyente para proporcionar el *compuesto del título* en forma de una goma. La estereoquímica se confirmó por estudios nOe.

MS calc. para $(C_{32}H_{41}N_3O_3S + H)^+$: 548.

MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 548$.

50 Intermedio 10

Ácido rel-(2S,4S,5R)-2-isobutil-4-(pirimidin-5-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster terc-butílico



65 Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 2, reemplazando 2-vinilpirazina por 5-vinylpirimidina*. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando ciclohexano-acetato de etilo (7:3 v/v) como eluyente para proporcionar el *compuesto del título* en forma de una goma.

ES 2 289 161 T3

5 *{Se sintetizó 5-vinilpirimidina a partir de pirimidina-5-carboxaldehído (Peakdale Fine Chemicals) por una reacción de Wittig. Al aldehído (2,72 g, 25,2 mmol) en dioxano (25 ml) y agua (0,378 ml) se le añadieron bromuro de (metil)trifenilfosfonio (9 g, 25,2 mmol) y carbonato potásico (4,35 g, 31,5 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. El producto puede purificarse por destilación al vacío o por cromatografía en columna sobre gel de sílice después del tratamiento}.

MS calc. para $(C_{20}H_{25}N_4O_2S + H)^+$: 389.

10 MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 389$.

Intermedio 11

15 *Ácido rel-(2S,4S,5R)-1-(4-terc-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirimidin-5-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster terc-butílico*



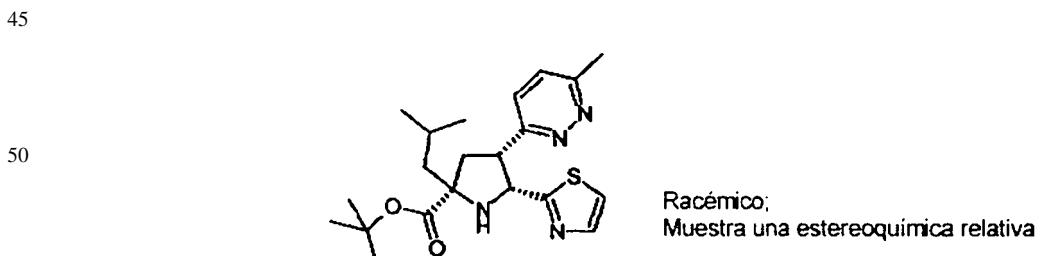
El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 10 de una manera similar a la descrita para el Intermedio 3. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando ciclohexano-acetato de etilo (1:1 v/v) como eluyente para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma.

35 MS calc. para $(C_{31}H_{40}N_4O_3S + H)^+$: 549.

MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 549$.

40 Intermedio 12

Ácido rel-(2S,4S,5R)-2-isobutyl-4-(6-metilpiridazin-3-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster terc-butílico



Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 2 reemplazando 2-vinilpirazina por 3-metil-6-vinilpiridazina*. El compuesto del título se usó sin purificación adicional después del tratamiento y se aisló en forma de un aceite.

60 *{Se sintetizó 3-metil-6-vinilpiridazina en dos etapas a partir de 6-metil-3(2H)-piridazinona de acuerdo con los procedimientos descritos en Heterocycles, (1994) 38(6), 1273-1286}.

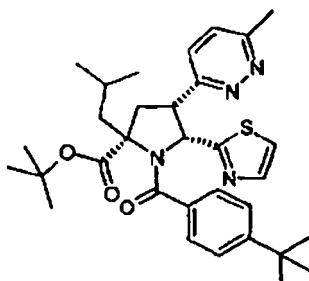
MS calc. para $(C_{21}H_{30}N_4O_2S + H)^+$: 403.

65 MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 403$.

Intermedio 13

Ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(6-metilpiridazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico
5

10



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

15

El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 12 de una manera similar a la descrita para el Intermedio 3. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando ciclohexano-acetato de etilo (3:1 v/v) como eluyente. La purificación adicional por HPLC de fase inversa sobre una columna C₁₈ usando un gradiente de elución de dos disolventes con (A) agua que contenía ácido fórmico (al 0,1%) y (B) acetonitrilo-agua (95:5 v/v) que contenía ácido fórmico (al 0,05%) como eluyentes, y el análisis de las fracciones eluidas por espectroscopía de masas por electronebulización, proporcionaron el compuesto del título en forma de un sólido.
20

25

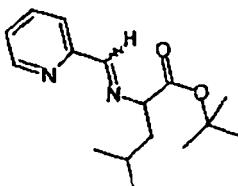
MS calc. para (C₃₂H₄₂N₄O₃S +H)⁺: 563.

MS encontrado (electronebulización): (M+H)⁺ = 563.

30 Intermedio 14

Ácido 2-[N-(piridin-2-ilmetileno)amino]-4-metilpentanoico, éster *terc*-butílico

35



40

Una mezcla agitada de hidrocloruro de éster *terc*-butílico del ácido 2-amino-4-metilpentanoico (5,00 g, 22,35 mmol), piridina-2-carboxaldehído (2,12 ml, 22,35 mmol) y trietilamina (3,11 ml, 22,35 mmol) en diclorometano (75 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para dar el compuesto del título en forma de un aceite.
45

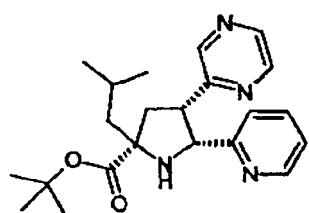
50

Intermedio 15

Ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-(piridin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico

55

60



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

65

Se preparó a partir del Intermedio 14 de una manera similar a la descrita para el Intermedio 2. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando metanol al 5% en cloroformo como eluyente para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido.

MS calc. para ($C_{22}H_{30}N_4O_2 + H^+$): 383.

MS encontrado (electronebulización): ($M+H^+$) = 383.

5

Intermedio 16

Ácido rel-(2S,4S,5R)-1-(4-terc-butilbenzoil)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-(piridin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster terc-butílico

10

15



20

25

El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 15 de una manera similar a la descrita para el Intermedio 3. El producto se purificó por SPÉ (extracción en fase sólida sobre sílice) usando ciclohexano-acetato de etilo (1:1 v/v) como eluyente para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un sólido amorfó.

30

1H RMN ($CDCl_3$): δ 8,20 (1H, s), 8,14 (1H, d), 8,12 (1H, d), 8,08 (1H, d), 7,71 (1H, d), 7,44 (1H, dt), 7,04 (2H, d), 6,92 (2H, d), 6,75 (1H, dd), 5,54 (1H, d), 4,38 (1H, m), 3,17 (1H, t), 2,46 (1H, dd), 2,38 (1H, dd), 2,17 (1H, dd), 2,10 (1H, m), 1,64 (9H, s), 1,14 (9H, s), 1,14 (3H, d), 1,13 (3H, d).

35

Intermedio 17

Ácido rel-(2S,4S,5R)-1-(3-bromo-4-terc-butilbenzoil)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-(piridin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster terc-butílico

40

45



50

55

El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 15 de una manera similar a la descrita para el Intermedio 3 reemplazando cloruro de 4-terc-butilbenzoilo por cloruro de 3-bromo-4-terc-butilbenzoilo {sintetizado a partir de ácido 3-bromo-4-terc-butilbenzoico (Aust J.Chem. (1990), 43(5), 807-14)}. El producto se purificó por SPÉ (sílice, eluyendo con ciclohexano/EtOAc, en forma de un gradiente de 80% a 30% de ciclohexano) para proporcionar el *compuesto del título* en forma de una goma.

60

1H RMN ($CDCl_3$): δ 8,23 (1H, d), 8,17 (1H, d), 8,14 (1H, m), 8,10 (1H, d), 7,81 (1H, d), 7,53 (1H, dt), 7,18 (1H, d), 6,96 (2H, m), 6,85 (1H, dd), 5,42 (1H, d), 4,37 (1H, m), 3,2 (1H, t), 2,50 (1H, dd), 2,42 (1H, dd), 2,17-2,06 (2H, m), 1,65 (9H, s), 1,35 (9H, s), 1,14 (3H, d), 1,13 (3H, d).

65

Intermedio 18

Ácido rel-(2S,4S,5R)-1-(3-bromo-4-terc-butilbenzoil)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster terc-butílico

5

10

15



El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 2 de una manera similar a la descrita para el Intermedio 3 reemplazando cloruro de 4-terc-butilbenzoilo por cloruro de 3-bromo-4-terc-butilbenzoilo. El producto se purificó por SPÉ usando ciclohexano:acetato de etilo (1:1 v/v) como eluyente y se aisló en forma de una espuma.

MS calc. para ($C_{31}H_{39}BrN_4O_3S + H$)⁺: 627/629.

MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 627/629.

25

Intermedio 19

Ácido rel-(2S,4S,5R)-1-(3-bromo-4-terc-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(5-metilpirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster terc-butílico

30

35

40



El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 4 de una manera similar a la descrita para el Intermedio 3 reemplazando cloruro de 4-terc-butilbenzoilo por cloruro de 3-bromo-4-terc-butilbenzoilo. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando ciclohexano-acetato de etilo (7:3 v/v) como eluyente y se aisló en forma de una espuma.

MS calc. para ($C_{32}H_{41}BrN_4O_3S + H$)⁺: 641/643.

MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 641/643.

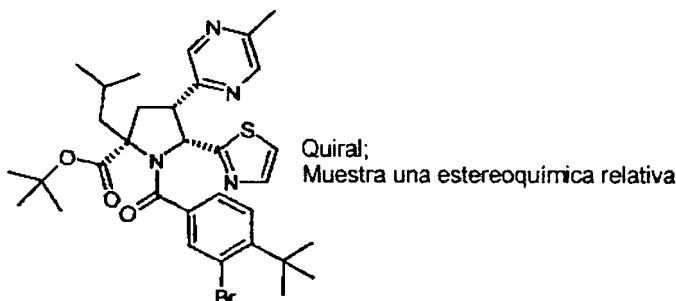
50 Intermedio 20

Enantiómero A obtenido a partir de ácido rel-(2S,4S,5R)-1-(3-bromo-4-terc-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(5-metilpirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster terc-butílico

55

60

65



ES 2 289 161 T3

El Intermedio 19 se resolvió por HPLC preparativa sobre una columna de cromatografía Chiralpak AD usando heptano-isopropanol (70:30 v/v) como eluyente para producir los enantiómeros individuales con tiempos de retención de 4,0 minutos (*Enantiómero A*; el *compuesto del título*) y 6,9 minutos (*Enantiómero B*) respectivamente. El *Enantiómero A* era idéntico según mostró el análisis por LCMS al compuesto racémico descrito para el Intermedio 19.

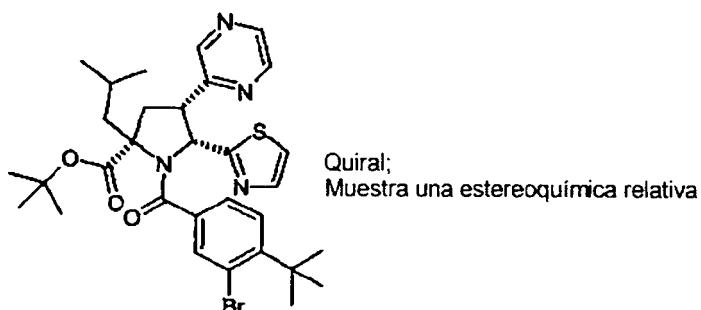
5 MS calc. para $(C_{32}H_{41}BrN_4O_3S + H)^+$: 641/643.

10 MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 641/643$.

15 Intermedio 21

*Enantiómero A obtenido a partir de ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(3-bromo-4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico*

20



25

30

El Intermedio 18 se resolvió por HPLC preparativa sobre una columna de cromatografía Chiralpak AD usando heptano-isopropanol (85:15 v/v) como eluyente para producir los enantiómeros individuales con tiempos de retención de 5,9 minutos (*Enantiómero A*; el *compuesto del título*) y 10,7 minutos (*Enantiómero B*) respectivamente. El *Enantiómero A* era idéntico según mostró el análisis por LCMS al compuesto racémico descrito para el Intermedio 18.

35

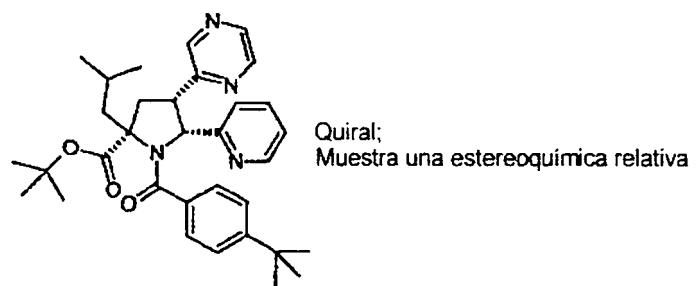
1H RMN ($CDCl_3$): δ 8,26 (3H, m), 7,26 (1H, m), 7,18 (1H, d), 7,13 (1H, d), 7,06 (1H, d), 6,99 (1H, dd), 5,75 (1H, d), 4,33 (1H, m), 3,28 (1H, t), 2,53 (1H, dd), 2,45 (1H, dd), 2,17 (1H, dd), 2,05 (1H, m), 1,61 (9H, s), 1,41 (9H, s), 1,12 (6H, d).

40

Intermedio 22

*Enantiómero A obtenido a partir de ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-(piridin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico*

45



50

55

60

El Intermedio 16 se resolvió por HPLC preparativa sobre una columna de cromatografía Chiralpak AD usando heptano-isopropanol (90:10 v/v) como eluyente para producir los enantiómeros individuales con tiempos de retención de 7,5 minutos (*Enantiómero A*; el *compuesto del título*) y 10,1 minutos (*Enantiómero B*) respectivamente. El *Enantiómero A* era idéntico según mostró el análisis por 1H RMN al compuesto racémico descrito para el Intermedio 16.

65

Intermedio 23

Enantiómero A obtenido a partir de ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(3-bromo-4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-(piridin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico

5



10

15

El Intermedio 17 se resolvió por HPLC preparativa sobre una columna de cromatografía Chiraldak AD usando heptano-isopropanol (90:10 v/v) como eluyente para producir los enantiómeros individuales con tiempos de retención de 6,5 minutos (*Enantiómero A*; el *compuesto del título*) y 10,7 minutos (*Enantiómero B*) respectivamente. El Enantiómero A era idéntico según mostró el análisis por ¹H RMN al compuesto racémico descrito para el Intermedio 17.

20

Intermedio 24

25

Ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butil-3-clorobenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico

30

35



40

El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 2 de una manera similar a la descrita para el Intermedio 3 reemplazando cloruro de 4-*terc*-butil-benzoilo por cloruro de 4-*terc*-butil-3-clorobenzoilo*. El producto se purificó por SPE usando ciclohexano-acetato de etilo (1:1 v/v) como eluyente para proporcionar el *compuesto del título* en forma de una espuma.

45

*[Se sintetizó cloruro de 4-*terc*-butil-3-clorobenzoilo a partir de ácido 4-*terc*-butil-3-clorobenzoico (J. Org. Chem. 30, 1965, 1581-1588)].

MS calc. para (C₃₁H₃₉ClN₄O₃S + H)⁺: 583/585.

50

MS encontrado (electronebulización): (M+H)⁺ = 583/585.

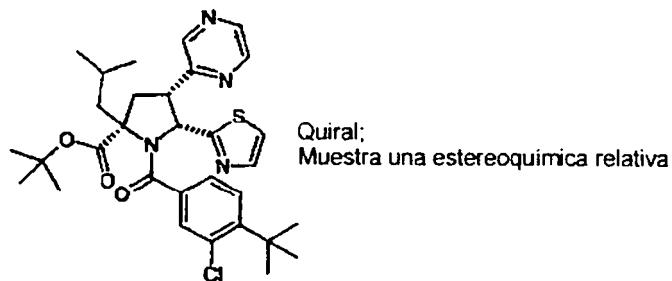
Intermedio 25

55

Enantiómero A obtenido a partir de ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butil-3-clorobenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico

60

65



ES 2 289 161 T3

El Intermedio 24 se resolvió por HPLC preparativa sobre una columna de cromatografía Chiraldak AD usando heptano-etanol (95:5 v/v) como eluyente para producir los enantiómeros individuales con tiempos de retención de 8,9 minutos (*Enantiómero A, el compuesto del título*) y 13,9 minutos (*Enantiómero B*) respectivamente. El Enantiómero A era idéntico según mostró el análisis por ^1H RMN al compuesto racémico descrito para el Intermedio 24.

5

^1H RMN (CDCl_3): δ 8,26 (3H, m), 7,25 (1H, d), 7,18 (1H, d), 7,05 (1H, d), 6,93 (2H, m), 5,77 (1H, d), 4,34 (1H, m), 3,29 (1H, t), 2,52 (1H, dd), 2,45 (1H, dd), 2,18 (1H, dd), 2,05 (1H, m), 1,60 (9H, s), 1,38 (9H, s), 1,12 (6H, d).

10 Intermedio 26

Ácido rel-(2S,4S,5R)-1-(4-terc-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster terc-butílico

15



20

30 El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 2 de una manera similar a la descrita para el Intermedio 3 reemplazando cloruro de 4-terc-butilbenzoilo por cloruro de 4-terc-butil-3-metoxibenzoilo*. El producto se purificó por SPE usando ciclohexano:acetato de etilo (1:2 v/v) como eluyente y se aisló en forma de una espuma.

*{Se sintetizó a partir de ácido 4-terc-butil-3-metoxibenzoico (J. Org. Chem., 26, 1961, 1732-1737)}

35

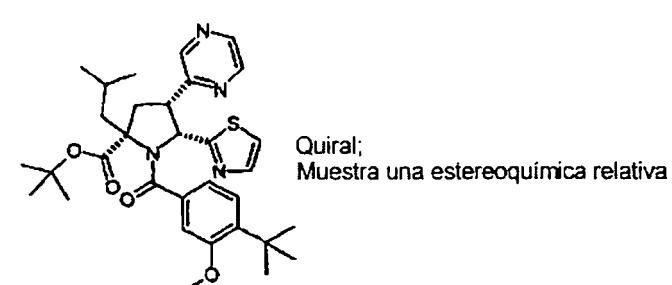
^1H RMN (CDCl_3): δ 8,25 (3H, m), 7,18 (1H, d), 7,12 (1H, d), 7,02 (1H, d), 6,71 (1H, dd), 6,38 (1H, d), 5,82 (1H, d), 4,33 (1H, m), 3,54 (3H, s), 3,29 (1H, t), 2,52 (1H, dd), 2,47 (1H, dd), 2,20 (1H, dd), 2,06 (1H, m), 1,60 (9H, s), 1,26 (9H, s), 1,13 (6H, d).

40

Intermedio 27

Enantiómero A obtenido a partir de ácido rel-(2S,4S,5R)-1-(4-terc-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster terc-butílico

45



50

55

60

El Intermedio 26 se resolvió por HPLC preparativa sobre una columna de cromatografía Chiraldak AD usando heptano-isopropanol (85:15 v/v) como eluyente para producir los enantiómeros individuales con tiempos de retención de 8,5 minutos (*Enantiómero A; el compuesto del título*) y 13,8 minutos (*Enantiómero B*) respectivamente. El Enantiómero A era idéntico según mostró el análisis por ^1H RMN al compuesto racémico descrito para el Intermedio 26.

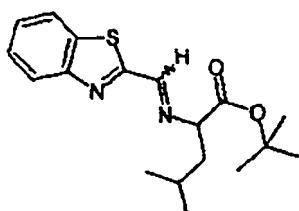
65

Intermedio 28

Ácido 2-[N-(1,3-benzotiazol-2-ilmetileno)amino]-4-metilpentanoico, éster terc-butílico

5

10



15 Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 14 reemplazando piridina-2-carboxaldehído por 1,3-benzotiazol-2-carboxaldehído. El *compuesto del título* se aisló en forma de un aceite.

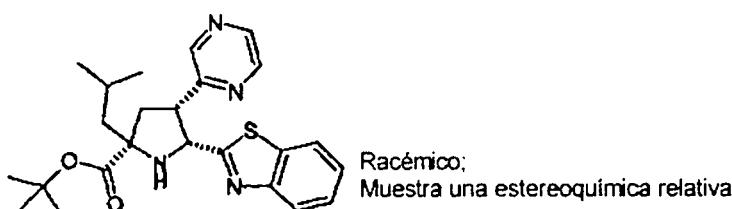
1,66-1,53 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 0,97 (d, 3H) y 0,92 (d, 3H).

20 Intermedio 29

*Ácido rel-(2*S*,4*S*,5*R*)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-(1,3-benzotiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster terc-butílico*

25

30



35 Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 2, reemplazando el Intermedio 1 por el Intermedio 28. Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la reacción se calentó a refluo durante 9 horas. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando ciclohexano-acetato de etilo (1:1 v/v) como eluyente seguido de trituración con ciclohexano para proporcionar el *compuesto del título*.

40 MS calc. para ($C_{24}H_{30}N_4O_2S + H$)⁺: 439.

MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 439.

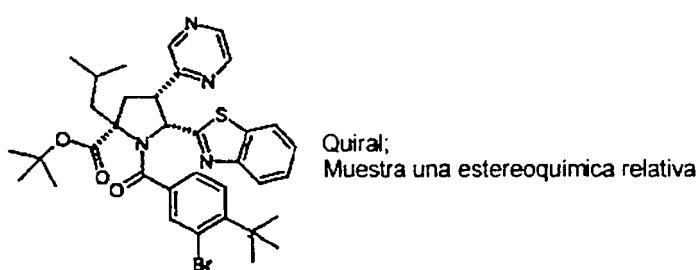
Intermedio 30

45

*Enantiómero A obtenido a partir de ácido rel-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(3-bromo-4-terc-butilbenzoil)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-(1,3-benzotiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster terc-butílico*

50

55



60 Etapa A

El compuesto racémico se preparó a partir del Intermedio 29 de una manera similar a la descrita para el Intermedio 3 reemplazando cloruro de 4-*terc*-butilbenzoilo por cloruro de 3-bromo-4-*terc*-butilbenzoilo. La reacción se calentó a 40°C durante 7 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando ciclohexano-acetato de etilo (1:1 v/v) como eluyente para proporcionar el producto racémico.

MS calc. para ($C_{35}H_{41}BrN_4O_3S + H$)⁺: 677/679, MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 677/679.

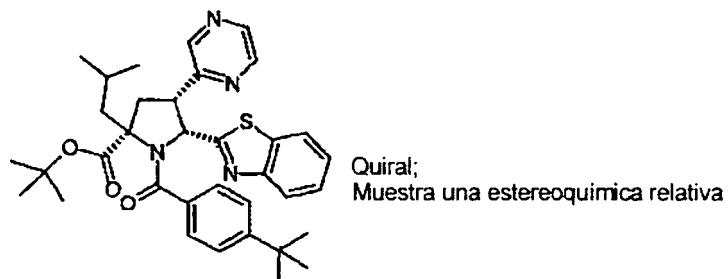
Etapa B

Después, el material racémico se resolvió por HPLC preparativa sobre una columna de cromatografía Chiralpak AD usando heptano-isopropanol (90:10 v/v) como eluyente para producir los enantiómeros individuales con tiempos de retención de 6,6 minutos (*Enantiómero A, el compuesto del título*) y 7,9 minutos (*Enantiómero B*) respectivamente. El Enantiómero A era idéntico según mostró el análisis por LCMS al material racémico.

- MS calc. para $(C_{35}H_{41}BrN_4O_3S + H)^+$: 677/679.
 10 MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 677/679$.

Intermedio 31

*Enantiómero A obtenido a partir de ácido rel-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-(1,3-benzotiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico*



Etapa A

El compuesto racémico se preparó a partir del Intermedio 29 de una manera similar a la descrita para el Intermedio 3. La reacción se calentó a 40°C durante 7 horas. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando ciclohexano-acetato de etilo (1:1 v/v) como eluyente para proporcionar el compuesto racémico.

- 35 MS calc. para $(C_{35}H_{42}N_4O_3S + H)^+$: 599.
 MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 599$.

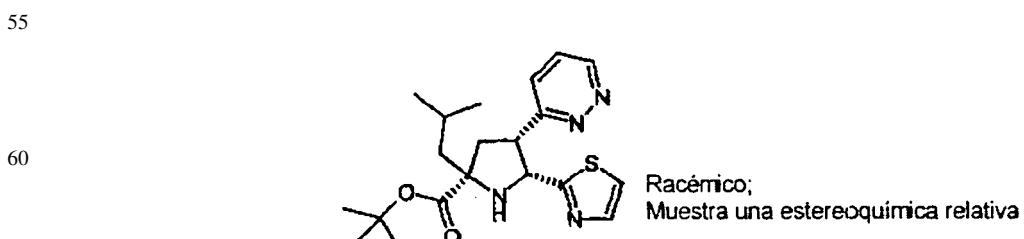
Etapa B

Después, el material racémico se resolvió por HPLC preparativa sobre una columna de cromatografía Chiralpak AD usando heptano-isopropanol (90:10 v/v) como eluyente para producir los enantiómeros individuales con tiempos de retención de 8 minutos (*Enantiómero A; el compuesto del título*) y 10 minutos (*Enantiómero B*) respectivamente. El Enantiómero A era idéntico según mostró el análisis por LCMS al material racémico.

- MS calc. para $(C_{35}H_{42}N_4O_3S + H)^+$: 599.
 MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 599$.

Intermedio 32

*Ácido rel-(2*S*,4*S*,5*R*)-2-isobutil-4-piridazin-3-il-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico*



65 Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 2, reemplazando 2-vinilpirazina por 3-vinilpiridazina*. El producto se purificó por SPE eluyendo con diclorometano, después con un gradiente de metanol al 1-10% en diclorometano-metanol y después con metanol, para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un aceite.

ES 2 289 161 T3

*{Se sintetizó 3-vinilpiridazina en dos etapas a partir de 3-(2H)-piridazinona de acuerdo con los procedimientos de Heterocycles (1994) 38(6), 1273-1286}.

5 MS calc. para $(C_{20}H_{28}N_4O_2S + H)^+$: 389.

MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 389$.

Intermedio 33

10 *Ácido rel-(2S,4S,5R)-1-(4-terc-butilbenzoil)-2-isobutil-4-piridazin-3-il-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster terc-butílico*



30 Éste se preparó a partir del Intermedio 32 de una manera similar a la descrita para el Intermedio 3. El producto se purificó por HPLC de fase inversa sobre una columna C₁₈ usando un gradiente de elución de dos disolventes con (A) agua que contenía ácido fórmico (al 0,1%) y (B) acetonitrilo-agua (95:5 v/v) que contenía ácido fórmico (al 0,05%) como eluyentes, y se siguió por análisis de las fracciones eluidas por espectroscopía de masas por electronebulización. Esto proporcionó el *compuesto del título* en forma de un sólido.

35 MS calc. para $(C_{31}H_{40}C_4O_3S + H)^+$: 549.

MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 549$.

Intermedio 34

40 *Ácido rel-(2S,4S,5R)-2-isobutil-4-quinoxalin-2-il-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster terc-butílico*



55 Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 2, reemplazando 2-vinilpirazina por 2-vinilquinoxalina*. El producto se purificó por SPE usando ciclohexano:acetato de etilo (2:1 v/v) como eluyente para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un aceite.

60 *{Se sintetizó 2-vinilquinoxalina a partir de quinoxalina-2-carbaldehído usando el procedimiento descrito en el Intermedio 10 para dar 5-vinilpirimidina}.

MS calc. para $(C_{24}H_{30}N_4O_2S + H)^+$: 439.

MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 439$.

Intermedio 35

Ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-quinoxalin-2-il-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico

5



10

Éste se preparó a partir del Intermedio 34 de una manera similar a la descrita para el Intermedio 3. El producto se purificó por SPE usando ciclohexano-acetato de etilo (9:1 v/v) como eluyente para proporcionar el *compuesto del título* en forma de una espuma.

20

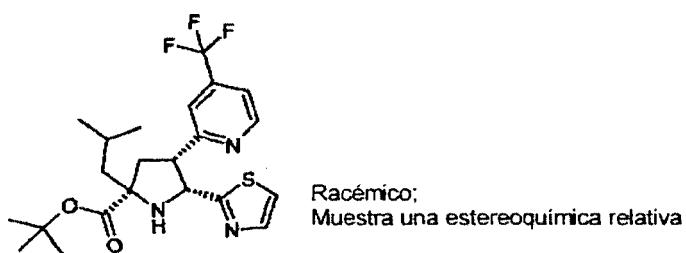
MS calc. para $(C_{35}H_{42}N_4O_2S + H)^+$: 599.

MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 599$.

25 Intermedio 36

Ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-2-isobutil-4-(4-trifluorometilpiridin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico

30



35

40 Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 2, reemplazando 2-vinilpirazina por 2-vinil-4-(trifluorometil)piridina*. El producto se purificó por SPE usando éter dietílico como eluyente para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un aceite.

45

*{Se sintetizó 2-vinil-4-(trifluorometil)piridina a partir de 2-cloro-4-(trifluorometil)piridina de acuerdo con el procedimiento de Heterocycles (1994) 38(6), 1273-1286}.

50

MS calc. para $(C_{22}H_{28}F_3N_3O_2S + H)^+$: 456.

MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 456$.

55 Intermedio 37

Ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(4-trifluorometilpiridin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico

55



60

65

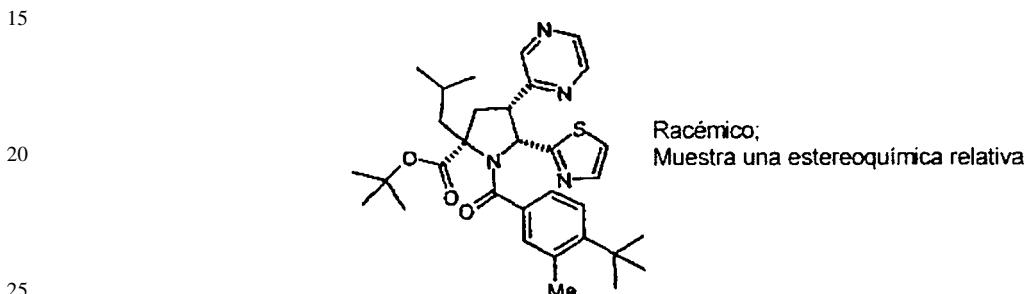
ES 2 289 161 T3

Éste se preparó a partir del Intermedio 36 de una manera similar a la descrita para el Intermedio 3. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando ciclohexano:acetato de etilo (9:1 v/v) como eluyente para proporcionar el *compuesto del título* en forma de una goma.

- 5 MS calc. para ($C_{33}H_{40}F_3N_3O_3S + H$)⁺: 616.
 MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 616.

10 Intermedio 38

Ácido rel-(2S,4S,5R)-1-(4-terc-butil-3-metilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster terc-butílico



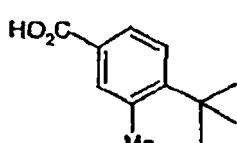
Éste se preparó a partir del Intermedio 2 de una manera similar a la descrita para el Intermedio 3 reemplazando cloruro de 4-terc-butilbenzoilo por cloruro de 4-terc-butil-3-metilbenzoilo (preparado a partir del Intermedio 39). La reacción se calentó a 40°C durante 6 horas. El producto se purificó por SPE usando un gradiente de ciclohexano-acetato de etilo (95:5-50:50 v/v) como eluyente para proporcionar el *compuesto del título* en forma de una goma.

- 30 MS calc. para ($C_{32}H_{42}N_4O_3S + H$)⁺: 563.
 MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 563.

35 Intermedio 39

40 *Ácido 4-terc-butil-3-metilbenzoico*

45



A ácido 3-bromo-4-terc-butilbenzoico (500 mg, 1,94 mmol) (Aust. J. Chem. (1990), 43(5), 807-14) en tolueno (10 ml) se le añadió N,N-dimetilformamida-di-terc-butilacetal (1,86 ml, 7,76 mmol). La mezcla se calentó a 110°C durante 24 horas. Se añadió más N,N-dimetilformamida-di-terc-butilacetal (2 ml, 8,38 mmol) y la reacción se calentó a refluo durante 24 horas más. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por SPE (sílice, eluyendo con un gradiente de éter en ciclohexano, de 1% a 3%) para dar un aceite incoloro (89%). El aceite se disolvió en THF anhídrico (4 ml) y se enfrió a -78°C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota *terc*-butil-litio (1,7 M en pentano, 0,55 ml, 0,94 mmol), manteniendo la temperatura a -70°C. Después de 15 min, se añadió gota a gota yoduro de metilo (0,53 ml, 8,45 mmol), manteniendo la temperatura por debajo de -70°C. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con éter dietílico. El extracto orgánico se secó ($MgSO_4$) y el disolvente se evaporó al vacío para dar un aceite pardo. Éste se purificó por HPLC de fase inversa sobre una columna C₁₈ usando un gradiente de elución de dos disolventes con (A) agua que contenía ácido fórmico (al 0,1%) y (B) acetonitrilo-agua (95:5 v/v) que contenía ácido fórmico (al 0,05%) como eluyentes, y se siguió por análisis de las fracciones por espectroscopía de masas por electronebulización, para dar un aceite incoloro (38%). Despues, este aceite (80 mg, 0,32 mmol) se trató con ácido trifluoroacético (5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno para dar el *compuesto del título* en forma de un sólido.

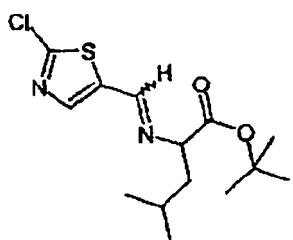
- 65 MS calc. para ($C_{12}H_{16}O_2 + H$)⁺: 191.
 MS encontrado (electronebulización): ($M-H$)⁺ = 191.

Intermedio 40

Ácido 2-[N-(2-cloro-1,3-tiazol-5-ilmetileno)amino]-4-metilpentanoico, éster terc-butílico

5

10



15 Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 1, reemplazando 1,3-tiazol-2-carboxaldehído por 2-cloro-1,3-tiazol-5-carboxaldehído.

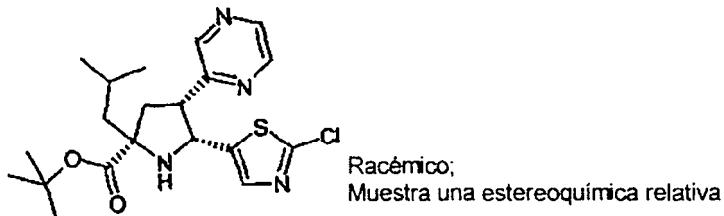
20 ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,31 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 3,96 (dd, 1H), 1,78-1,74 (m, 2H), 1,61-1,58 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 0,94 (d, 3H) y 0,89 (d, 3H).

Intermedio 41

Ácido rel-(2S,4S,5R)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster terc-butílico

25

30



35 Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 2, reemplazando el Intermedio 1 por el Intermedio 40.

40 MS calc. para $(\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S} + \text{H})^+$: 423/425.

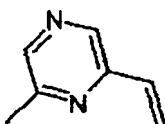
MS encontrado (electronebulización): $(\text{M}+\text{H})^+ = 423/425$.

Intermedio 42

2-Vinil-6-metilpirazina

45

50



A una solución de 2,6-dimetilpirazina (5,0 g, 46,2 mmol) en tetracloruro de carbono (150 ml) se le añadieron N-clorosuccinimida (6,17 g, 46,2 mmol) y AIBN (152 mg) y la mezcla se agitó a 85°C en una atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, el sólido se retiró por filtración y se lavó con tetracloruro de carbono frío. Los filtrados combinados se evaporaron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice usando un cartucho Biotage, eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo (1:1 v/v). Las fracciones que contenían 2-clorometil-6-metilpirazina se combinaron y se purificaron adicionalmente con una segunda columna de sílice eluyendo con diclorometano/acetato de etilo (9:1 v/v). A 2-clorometil-6-metilpirazina (1,81 g, 12,6 mmol) en DMF seca (100 ml) se le añadió trifenilfosfina (3,97 g, 15,1 mmol) y la mezcla se calentó a 70°C durante 6 horas. Después de un periodo de reposo a temperatura ambiente durante 3 días, el precipitado resultante se aisló por filtración, se disolvió en metanol, se evaporó y se trituró con éter para producir cloruro de 2-trifenilfosfoniometil-6-metilpirazina. A cloruro de 2-trifenilfosfoniometil-6-metilpirazina (2,16 g, 5,3 mmol) y paraformaldehído (1,6 g, 53 mmol) en metanol seco (100 ml) se le añadió trietilamina (1,85 ml, 13,3 mmol) y la mezcla se calentó a refluo durante 5,5 horas. Despues de un periodo de refrigeración, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo (80 ml) y se lavó con agua (3 x 80 ml). El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo (1:1) para dar el compuesto del título en forma de un aceite

^1H RMN (CDCl_3): δ 8,40 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,33 (d, 1H), 5,59 (d, 1H), 2,56 (s, 3H).

ES 2 289 161 T3

Intermedio 43

Ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-2-isobutil-4-(6-metilpirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico

5



15 Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 2, reemplazando 2-vinilpirazina por 2-vinil-6-metilpirazina.

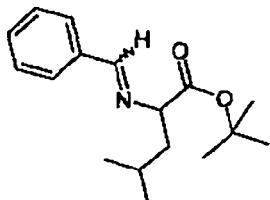
MS calc. para ($C_{21}H_{30}N_4O_2S + H$)⁺: 403.

20 MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 403.

Intermedio 44

25 Ácido 2-[N-(fenilmetileno)amino]-4-metilpentanoico, éster *terc*-butílico

30



35

Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 1, reemplazando 1,3-tiazol-2-carboxaldehído por benzaldehído.

40 1H RMN ($CDCl_3$): δ 8,29 (s, 1H), 7,83-7,72 (m, 2H), 7,48-7,32 (m, 3H), 4,00-3,88 (m, 1H), 1,88-1,73 (m, 2H), 1,68-1,53 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 0,95 (d, 3H) y 0,90 (d, 3H).

45 Intermedio 45

Ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-fenilpirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico

50



55

Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 2, reemplazando el Intermedio 1 por el Intermedio 44.

60

MS calc. para ($C_{23}H_{31}N_3O_2 + H$)⁺: 382.

MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 382.

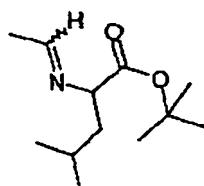
65

Intermedio 46

Ácido 2-[N-(metilmileno)amino]-4-metilpentanoico, éster *terc*-butílico

5

10



15

Una solución de éster *terc*-butílico de leucina (2,0 g, 8,9 mmol) y acetaldehído (999 μ l, 17,9 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió sulfato sódico anhídrico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El sólido se retiró por filtración y el disolvente se evaporó al vacío para producir el *compuesto del título* en forma de un aceite.

20

^1H RMN (CDCl_3): δ 7,72 (c, 1H), 3,70 (dd, 1H), 2,02 (d, 3H), 1,71-1,64 (m, 2H), 1,46 (m, 10H), 0,93 (d, 3H) y 0,85 (d, 3H).

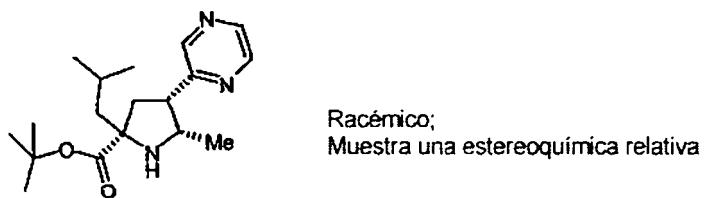
25

Intermedio 47

Ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*S*)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-metilpirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico

30

35



40

Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 2, reemplazando trietilamina por 1,8-diazabiciclo [5.4.0]undec-7-eno (DBU) y el Intermedio 1 por el Intermedio 46.

MS calc. para ($\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}$) $^+$: 320.

45

MS encontrado (electronebulización): ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 320$.

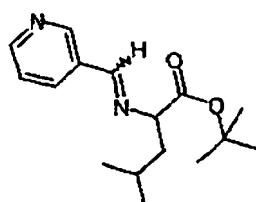
Intermedio 48

50

Ácido 2-[N-(piridin-3-ilmetileno)amino]-4-metilpentanoico, éster *terc*-butílico

55

60



Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 1, reemplazando 1,3-tiazol-2-carboxaldehído por 3-piridinacarboxaldehído.

65

^1H RMN (CDCl_3): δ 8,88 (d, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,19 (dt, 1H), 7,35 (dd, 1H), 4,00 (dd, 1H), 1,85-1,78 (m, 2H), 1,64-1,52 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 0,96 (d, 3H) y 0,91 (d, 3H).

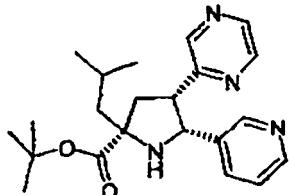
ES 2 289 161 T3

Intermedio 49

Ácido rel-(2S,4S,5R)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-(piridin-3-il)-pirrolidina-2-carboxílico, éster terc-butílico

5

10



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

15

Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 2, reemplazando el Intermedio 1 por el Intermedio 48.

20

MS calc. para $(C_{22}H_{30}N_4O_2 + H)^+$: 383.

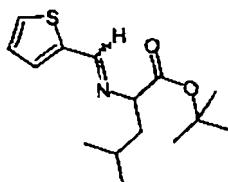
25

MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 383$.

Intermedio 50

Ácido 2-[N-(tiofen-2-ilmetileno)amino]-4-metilpentanoico, éster terc-butílico

30



35

Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 1, reemplazando 1,3-tiazol-2-carboxaldehído por 2-tiofenocarboxaldehído.

40

1H RMN ($CDCl_3$): δ 8,38 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 3,94 (dd, 1H), 1,86-1,71 (m, 2H), 1,64-1,55 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 0,94 (d, 3H) y 0,89 (d, 3H).

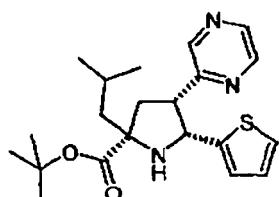
45

Intermedio 51

Ácido rel-(2S,4S,5R)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(tien-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster terc-butílico

50

55



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

60

Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 2, reemplazando el Intermedio 1 por el Intermedio 50.

65

MS calc. para $(C_{21}H_{29}N_3O_2S + H)^+$: 388.

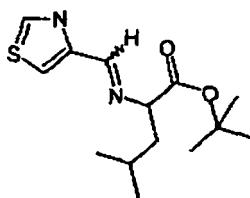
MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 388$.

Intermedio 52

*Ácido 2-[N-(1,3-tiazol-4-ilmetileno)amino]-4-metilpentanoico, éster *terc*-butílico*

5

10



Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 1, reemplazando 1,3-tiazol-2-carboxaldehído por 15 1,3-tiazol-4-carboxaldehído (Intermedio 57).

¹H RMN (CDCl₃): δ 8,84 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 4,00 (dd, 1H), 1,90-1,70 (m, 2H), 1,64-1,56 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 0,96 (d, 3H) y 0,91 (d, 3H).

20

Intermedio 53

*Ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-4-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico*

25

30



Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 2, reemplazando el Intermedio 1 por el Intermedio 35 52.

MS calc. para (C₂₀H₂₈N₄O₂S + H)⁺: 389.

40

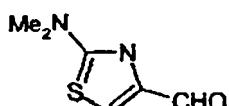
MS encontrado (electronebulización): (M+H)⁺ = 389.

Intermedio 54

2-Dimetilamino-1,3-tiazol-4-carboxaldehído

45

50



A una solución de 2-aminotiazol (30 g, 0,3 mmol) en ácido clorhídrico conc. (150 ml) a 0°C se le añadió gota a gota una solución saturada de nitrito sódico (20,7 g) en agua. Después de 75 minutos a 0°C, se añadió en porciones cloruro de cobre (29,7 g) y la mezcla se agitó a 0°C durante 150 minutos más. La mezcla se neutralizó con una solución conc. de hidróxido sódico y se repartió entre éter dietílico y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío para producir 2-clorotiazol en forma de un aceite. A una solución de 2-clorotiazol (15,9 g, 133 mmol) en THF (200 ml) a -74°C se le añadió n-BuLi (1,6 M en hexano, 90 ml). Después de 10 minutos, se añadió una solución de DMF (14 ml) en THF (90 ml) y se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla se vertió lentamente en ácido clorhídrico (2 M, 400 ml), se basificó con hidróxido de amonio y se extrajo con diclorometano (2 x 300 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron al vacío para producir 2-clorotiazol-4-carboxaldehído en forma de un sólido. Se combinaron una mezcla de 2-clorotiazol-4-carboxaldehído (20 g) en THF acuoso al 2,5% (400 ml) y dimetilamina (13 g, 2,5 equiv.) en THF (150 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se evaporó al vacío, el residuo se repartió entre agua y diclorometano y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico. La evaporación del disolvente produjo el compuesto del título en forma de un sólido.

65

¹H RMN (CDCl₃): δ 9,75 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 3,3 (s, 6H).

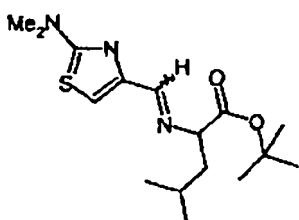
Intermedio 55

Ácido 2-[N-(2-dimetilamino)-1,3-tiazol-4-ilmetileno)amino]-4-metilpentanoico, éster *terc*-butílico

5

10

15



Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 1, reemplazando 1,3-tiazol-2-carboxaldehído por 2-dimetilamino-1,3-tiazol 4-carboxaldehído (Intermedio 54).

20

^1H RMN (CDCl_3): δ 8,21 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 3,87 (t, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,64-1,52 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 0,94 (d, 3H) y 0,88 (d, 3H).

25

Intermedio 56

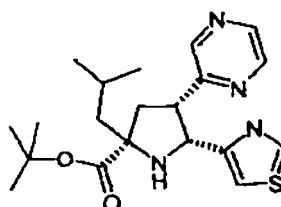
25

Ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(2-dimetilamino-1,3-tiazol-4-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico

30

35

Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa



40

Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 2, reemplazando el Intermedio 1 por el Intermedio 55.

MS calc. para $(\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} + \text{H})^+$: 432.

45

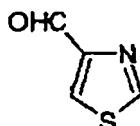
MS encontrado (electronebulización): $(\text{M}+\text{H})^+ = 432$.

Intermedio 57

50

1,3-Tiazol-4-carboxaldehído

55



60

Una mezcla agitada de 4-clorometiltiazol (1 g, 5,88 mmol) y hexamina (1,64 g, 11,76 mmol, 2 equiv.) en ácido acético al 50% (10 ml) se calentó a refluo durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar durante cinco minutos y después se añadió ácido clorhídrico concentrado (2,5 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó a refluo durante cinco minutos más antes de la dilución de la mezcla de reacción con agua (50 ml). La mezcla de reacción resultante se extrajo con diclorometano (6 x 50 ml). Los extractos se combinaron y se lavaron una vez con bicarbonato sódico (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de una goma.

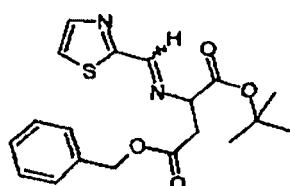
^1H RMN (CDCl_3): δ 10,14 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,28 (s, 1H).

Intermedio 58

*Ácido 2-[N-(1,3-tiazol-2-ilmetileno)amino]succínico, éster 1-*terc*-butílico, éster 4-bencílico*

5

10



Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 1, reemplazando hidrocloruro de éster *terc*-butílico del ácido 2-amino-4-metil-pentanoico por ácido 2-aminosuccínico, éster 1-*terc*-butílico, éster 4-bencílico.

15

¹H RMN (CDCl_3): δ 8,51 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,35-7,29 (m, 5H), 5,12 (s, 2H), 4,47 (dd, 1H), 3,15 (dd, 1H), 2,92 (dd, 1H), 1,43 (s, 9H).

20

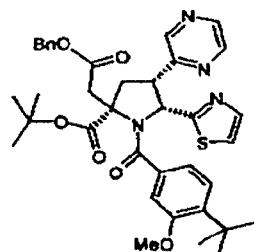
Intermedio 59

25

*Ácido rel-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-(2-benciloxicarbonilmetyl)-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico*

30

35



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

40

Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 3, reemplazando el Intermedio 2 por el Intermedio 66 y cloruro de 4-*terc*-butilbenzoilo por cloruro de 3-*terc*-butil-4-metoxibenzoilo.

MS calc. para ($\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_6\text{S} + \text{H}$)⁺: 671.

45

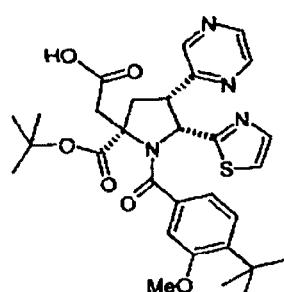
MS encontrado (electronebulización): ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 671.

Intermedio 60

50

55

*Ácido rel-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-(carboximetil)-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico*



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

60

65

A una solución del Intermedio 59 (0,696 mg, 1,04 mmol) en etanol (45 ml) se le añadió catalizador de paladio al 10% sobre carbono (100 mg) seguido de una solución de formiato amónico (2 g) en etanol (40 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. El catalizador se retiró por filtración y se lavó con etanol. El filtrado se evaporó a sequedad y se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.

70

75

MS calc. para ($\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_6\text{S} + \text{H}$)⁺: 581.

MS encontrado (electronebulización): ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 581.

Intermedio 61

Ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-(aminocarbonilmetil)-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico

5



10

15

El compuesto del título se preparó en forma de un sólido a partir del Intermedio 60 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 20. El producto bruto se purificó por repartición entre acetato de etilo y agua, evaporación de la fracción orgánica y después por cromatografía SPE sobre sílice con metanol/acetato de etilo (1:10) como eluyente.

MS calc. para ($C_{30}H_{37}N_5O_5S + H$)⁺: 580.

MS encontrado (electronebulización): (M+H)⁺ = 580.

25 Intermedio 62

Ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-(N-metilaminocarbonil-metil)-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico

30



35

40

El compuesto del título se preparó en forma de un sólido a partir del Intermedio 60 e hidrocloruro de metilamina de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 20. El producto bruto se purificó por repartición entre acetato de etilo y agua, evaporación de la fracción orgánica y después por cromatografía SPE sobre sílice con metanol/acetato de etilo (1:20) como eluyente.

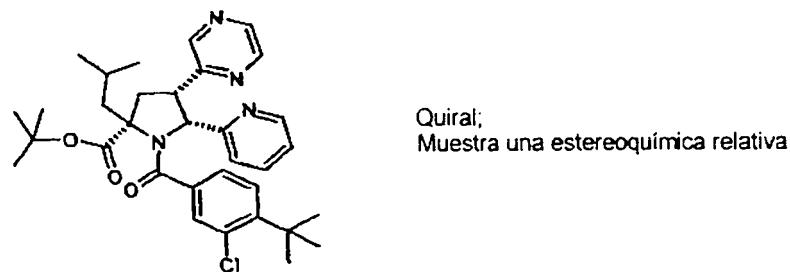
MS calc. para ($C_{31}H_{39}N_5O_5S + H$)⁺: 594.

50 MS encontrado (electronebulización): (M+H)⁺ = 594.

Intermedio 63

Enantiómero A de ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butil-3-clorobenzoil)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-(piridin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico

55



60

65

ES 2 289 161 T3

Etapa A

El Intermedio 15 se hizo reaccionar con cloruro de 4-terc-butil-3-clorobenzoílo de una manera similar a la descrita en la preparación del Intermedio 3 para producir ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-terc-butil-3-clorobenzoil)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-(piridin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico.

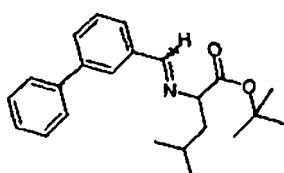
MS calc. para ($C_{29}H_{33}ClN_4O_3S + H$)⁺: 521/523, MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 521/523.

Etapa B

El racemato de la Etapa A se resolvió usando una columna chiraldak AD y heptano-isopropanol (85:15 v/v) como eluyente. El primer enantiómero en eluir (enantiómero A) era el *compuesto del título*, que tenía una LCMS idéntica al racemato.

Intermedio 64

*Ácido 2-[N-(3-fenilfenil)metilenoamino]-4-metilpentanoico, éster *terc*-butílico*



Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 1, reemplazando 1,3-tiazol-2-carboxaldehído por 3-fenilbenzaldehído.

¹H RMN ($CDCl_3$): δ 8,35 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,67-7,59 (m, 3H), 7,50-7,42 (m, 3H), 7,37-7,33 (m, 1H), 3,99 (dd, 1H), 1,90-1,76 (m, 2H), 1,66-1,56 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 0,96 (d, 3H) y 0,91 (d, 3H).

Intermedio 65

*Ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-terc-butilbenzoil)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-(3-fenilfenil)-pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico*



Etapa A

Se preparó ácido *rel*-(2S,4S,5R)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-(3-fenilfenil)-pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico de una manera similar a la descrita para el Intermedio 2, reemplazando el Intermedio 1 por el Intermedio 64.

MS calc. para ($C_{29}H_{35}N_3O_2 + H$)⁺: 458, MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 458.

Etapa B

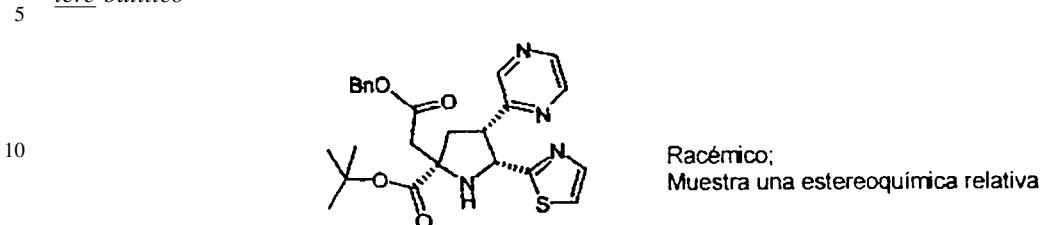
El éster de la Etapa A se aciló con cloruro de 4-terc-butilbenzoílo de una manera similar a la descrita en el Intermedio 3 para producir ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-terc-butilbenzoil)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-(3-fenilfenil)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico.

MS calc. para ($C_{40}H_{47}N_3O_3 + H$)⁺: 618 MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 618.

ES 2 289 161 T3

Intermedio 66

Ácido rel-(2S,4S,5R)-2-(2-benciloxicarbonilmethyl)-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster terc-butílico



15 Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 2, reemplazando el Intermedio 1 por el Intermedio 58.

MS calc. para ($C_{25}H_{28}N_4O_4S + H$)⁺: 481.

20 MS encontrado (electronebulización): (M+H)⁺ = 481.

Intermedio 67

2-Vinil-5-trifluorometilpiridina

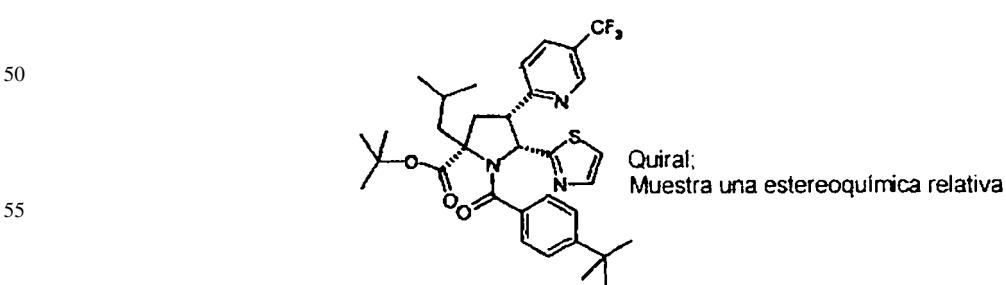


A una solución de bromuro de vinilmagnesio en THF (1 M, 7,38 ml, 7,38 mmol) en THF (29 ml) se le añadió bromuro de cinc anhídrico (1,66 g, 7,38 mmol) a -78°C. Después de una hora a esta temperatura, la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de una hora, se añadieron *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (147 mg) y 2-bromo-5-trifluorometilpiridina (1 g, 4,42 mmol) y la mezcla se calentó a 50°C durante 5,25 horas. La mezcla se diluyó con una solución de cloruro de amonio (al 10%, 29 ml) y se extrajo con acetato de etilo (70 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se evaporaron y se purificaron por cromatografía en columna (columna SPE, sílice), eluyendo con ciclohexano, seguido de ciclohexano/acetato de etilo (95:5 v/v) y después (9:1 v/v). Esto produjo el compuesto del título.

40 ¹H RMN ($CDCl_3$): δ 8,85 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,36 (d, 1H), 5,65 (d, 1H).

Intermedio 68

45 Ácido (2S,4S,5R)-1-(4-terc-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(5-trifluorometilpiridin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster terc-butílico



60 Etapa A

Se preparó ácido (2S,4S,5R)-2-isobutil-4-(5-trifluorometilpiridin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster terc-butílico de una manera similar a la descrita para el Intermedio 2, reemplazando 2-vinilpirazina por el Intermedio 67.

65 MS calc. para ($C_{22}H_{28}F_3N_3O_2S + H$)⁺: 456.

MS encontrado (electronebulización): (M+H)⁺ = 456.

ES 2 289 161 T3

Etapa B

El *compuesto del título* se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 3, reemplazando el Intermedio 2 por el compuesto descrito en la Etapa A.

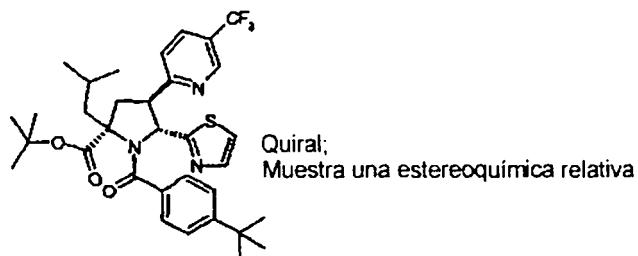
5 MS calc. para $(C_{33}H_{40}F_3N_3O_3S + H)^+$: 616.

MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 616$.

10 Intermedio 69

Ácido $(2S,4R,5R)$ -1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(5-trifluorometilpiridin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico

15



30 Una solución del Intermedio 68 (111 mg, 0,18 mmol) se añadió a una solución de NaOH en metanol (0,1N, 1,8 ml) y la solución se puso durante 3 días a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se neutralizó mediante la adición de ácido clorhídrico (2 N, 90 μ l). Se añadieron agua (5 ml) y diclorometano (5 ml). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (5 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. El producto se purificó por TLC preparativa, eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo (4:1 v/v). La banda de elución más rápida se extrajo con acetato de etilo para producir el *compuesto del título*. La estereoquímica se confirmó por estudios nOe.

35 MS calc. para $(C_{33}H_{40}F_3N_3O_3S + H)^+$: 616.

40 MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 616$.

Intermedio 70

45 Ácido *rel*-(2S,4S,5R)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-(4-dimetilaminofenil)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico

50



Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 1, reemplazando 1,3-tiazol-2-carboxaldehído por 4-dimetilaminobenzaldehído.

60 MS calc. para $(C_{25}H_{36}N_4O_2 + H)^+$: 425.

MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 425$.

65

ES 2 289 161 T3

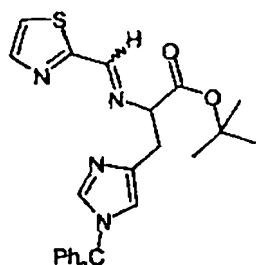
Intermedio 71

Ácido 2-[N-(1,3-tiazol-2-ilmetileno)amino]-3-(1-trifenilmetil-1H-imidazol-4-il)propiónico, éster terc-butílico

5

10

15



Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 1, reemplazando hidrocloruro de éster *terc*-butílico del ácido 2-amino-4-metilpentanoico por hidrocloruro de éster *terc*-butílico del ácido 2-amino 3-(1-trifenilmetil-1H-imidazol-5-il)propiónico.

20

^1H RMN (CDCl_3): δ 8,20 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,28-7,18 (m, 9H), 7,05-6,99 (m, 6H), 6,51 (s, 1H), 4,37 (dd, 1H), 3,30 (dd, 1H), 3,03 (dd, 1H), 1,45 (s, 9H).

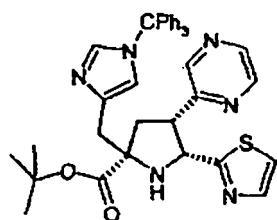
25 Intermedio 72

Ácido rel-(2S,4S,5R)-1-(4-terc-butil-3-metoxibenzoil)-2-(1-trifenilmetil)-1H-imidazol-4-il-metil)-4-pirazin-2-il-5-(1,3-tiazol-2-il)-pirrolidina-2-carboxílico, éster terc-butílico

30

35

Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa



40

71. Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 2, reemplazando el Intermedio 1 por el Intermedio

45

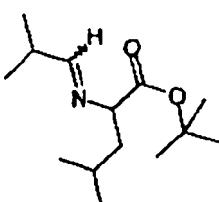
MS calc. para $(\text{C}_{51}\text{H}_{52}\text{N}_6\text{O}_4\text{S} + \text{H})^+$: 846.

MS encontrado (electronebulización): $(\text{M}+\text{H})^+ = 846$.

Intermedio 73

50

Ácido 2-[N-(2-metilpropileno)amino]-4-metilpentanoico, éster terc-butílico



55

60 Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 46, reemplazando acetaldehído por 2-metilpropienaldehído.

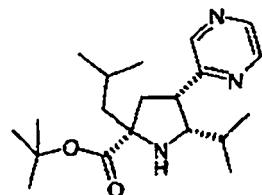
65

^1H RMN (CDCl_3): δ 7,50 (d, 1H), 3,66 (dd, 1H), 2,56-2,41 (m, 1H), 1,78-1,61 (m, 2H), 1,56-1,45 (s + m, 10H), 1,08 (d, 6H), 0,92 (d, 3H), 0,84 (d, 3H).

Intermedio 74

Ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*S*)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-isopropilpirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico

5



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

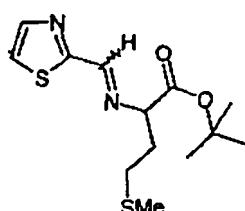
10 15 Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 2, reemplazando trietilamina por 1,8-diazabiciclo [5.4.0]undec-7-eno (DBU) y el Intermedio 1 por el Intermedio 73.

MS calc. para ($C_{20}H_{33}N_3O_2 + H$)⁺: 348.

20 25 MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 348.

Intermedio 75

25 30 Ácido 2-[*N*-(1,3-tiazol-2-ilmetileno)amino]-4-(metiltio)-butanoico, éster *terc*-butílico



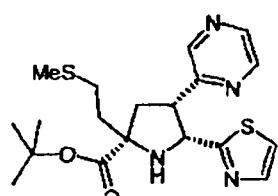
35 40 Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 1, reemplazando hidrocloruro de éster *terc*-butílico del ácido 2-amino-4-metilpentanoico por hidrocloruro de éster *terc*-butílico de metionina.

45 50 ¹H RMN ($CDCl_3$): δ 8,49 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 4,18 (dd, 1H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,51-2,42 (m, 1H), 2,29-2,19 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).

45 Intermedio 76

Ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-2-(2-(metiltio)ethyl)-4-pirazin-2-il-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico

50



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

55 60 65 Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 2, reemplazando el Intermedio 1 por el Intermedio 75.

MS calc. para ($C_{19}H_{26}N_4O_2S_2 + H$)⁺: 407.

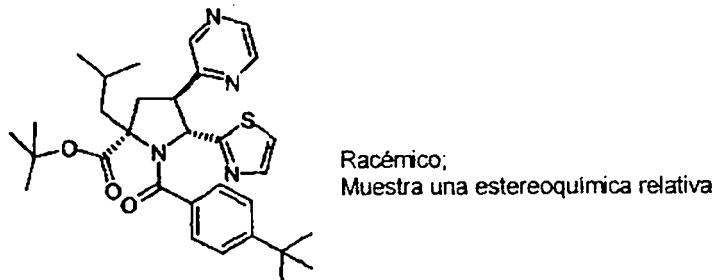
MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 407.

65

Intermedio 77

Ácido rel-(2S,4R,5R)-1-(4-terc-butilbenzoil)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster terc-butílico
5

10



15

Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 69, reemplazando el Intermedio 68 por el Intermedio 3. La reacción se calentó a 55°C durante 5 días y la purificación se realizó por TLC preparativa eluyendo con acetato de etilo.

MS calc. para (C₃₁H₄₀N₄O₃S+ H)⁺: 549.

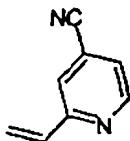
25 MS encontrado (electronebulización): (M+H)⁺= 549.

Intermedio 78

4-Ciano-2-vinilpiridina

30

35



Etapa A

40 Se calentó una mezcla de 4-cianopiridina (5,08 g, 48,8 mmol), persulfato de amonio (22,9 g, 100 mmol), metanol (75 ml), agua (35 ml) y ácido sulfúrico conc. (2,7 ml) a 62°C durante 20 horas. El metanol se retiró al vacío, seguido de la adición de una solución de hidróxido sódico (2 M, 60 ml) y cloroformo (70 ml). La fase acuosa se extrajo adicionalmente 3 veces con cloroformo y después con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El producto se purificó por cromatografía en columna de sílice usando un cartucho Biotage (90 g), eluyendo con (2:1 v/v) y después (1:1 v/v) de ciclohexano/acetato de etilo. Esto produjo 4-ciano-2-hidroximetilpiridina en forma de un sólido.

Etapa B

50 A 4-ciano-2-hidroximetilpiridina (1,1 g, 8,2 mmol) de la Etapa A en DMSO seco (18 ml) se le añadieron N,N-diciclohexilcarbodiimida (5,08 g, 24,6 mmol) y ácido fosfórico (0,4 g, 4,1 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El sólido se retiró por filtración y se lavó con éter y agua. El filtrado y los lavados se combinaron y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo adicionalmente 4 veces con éter y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía SPE en columna de sílice, eluyendo con diclorometano, después con cloroformo y después con éter dietílico. 55 La evaporación de las fracciones apropiadas produjo 4-cianopiridina-2-carboxaldehído en forma de un sólido.

Etapa C

60 Una mezcla de 4-cianopiridina-2-carboxaldehído (0,916 g, 6,93 mmol), bromuro de metiltrifenilfosfonio (2,48 g, 6,93 mmol), carbonato potásico (1,2 g, 8,66 mmol), 1,4 dioxano (9,5 ml) y agua (0,13 ml) se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y acetato de etilo (70 ml) y la capa orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 40 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio. Despues de retirar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice usando un cartucho Biotage y eluyendo con (7:3 v/v) y después (1:1 v/v) de ciclohexano/acetato de etilo. Esto dio el compuesto del título en forma de un aceite.

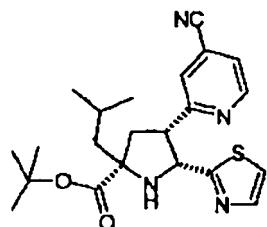
¹H RMN (CDCl₃): δ 8,74 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,33 (d, 1H), 5,64 (d, 1H).

Intermedio 79

Ácido rel-(2S,4S,5R)-2-isobutil-4-(4-cianopiridin-2-il)-5-(1,3-tiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster terc-butílico

5

10



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

15 Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 2 reemplazando 2-vinilpirazina por 4-ciano-2-vinilpiridina.

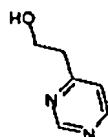
MS calc. para ($C_{22}H_{28}N_4O_2S + H$)⁺: 413.

20 MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 413.

Intermedio 80

25 *4-(2-Hidroxietil)pirimidina*

30



35 Una mezcla de 4-metilpirimidina (10 g, 106 mmol) y para-formaldehído (3 g) se agitó en un recipiente a presión cerrado herméticamente con una capacidad de 50 ml a 165°C durante 3,5 horas. Después de un periodo de refrigeración, se añadió éter y los disolventes se evaporaron para producir un aceite. Éste se purificó por cromatografía en columna de sílice usando un sistema Flashmaster, eluyendo con diclorometano, después con cloroformo y éter y finalmente con acetato de etilo. Las fracciones de acetato de etilo se evaporaron para producir el *compuesto del título* en forma de un aceite.

40

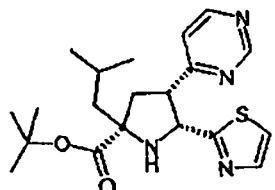
¹H RMN ($CDCl_3$): δ 9,13 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 4,07-4,05 (m, 2H), 3,48 (t a, 1H), 3,04-3,01 (m, 2H).

Intermedio 81

45

Ácido rel-(2S,4S,5R)-2-isobutil-4-(pirimidin-4-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster terc-butílico

50



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

55

A 4-(2-hidroxietil)pirimidina, Intermedio 80, (0,605 g, 4,87 mmol) en diclorometano seco (12 ml) a 0°C, se le añadieron trietilamina (1,02 ml, 7,3 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,57 ml, 7,3 mmol). Después de 10 minutos a esta temperatura, se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió el Intermedio 1 (1,37 g, 4,85 mmol) en THF seco (12 ml), seguido de bromuro de litio (0,846 g, 9,74 mmol) y trietilamina (1,02 ml, 7,3 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 días, el tratamiento y la purificación como se ha descrito previamente para el Intermedio 2 produjeron el *compuesto del título* en forma de una goma.

65

MS calc. para ($C_{20}H_{28}N_4O_2S + H$)⁺: 389.

MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 389.

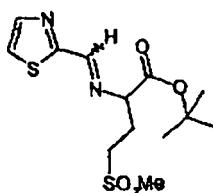
ES 2 289 161 T3

Intermedio 82

Ácido 2-[N-(1,3-tiazol-2-ilmetileno)amino]-4-metilsulfonilbutanoico, éster terc-butílico

5

10



15

Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 1, reemplazando hidrocloruro de éster *terc*-butílico del ácido 2-amino-4-metilpentanoico por metionina-sulfona.

20 ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,52 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 4,20 (t, 1H), 3,17 (dd, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,51-2,46 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Intermedio 83

25 *Ácido rel-(2S,4S,5R)-2-(2-(metilsulfonil)ethyl)-4-pirazin-2-il-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster terc-butílico*

30

35



40

82. Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 2, reemplazando el Intermedio 1 por el Intermedio

45

MS calc. para $(\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2 + \text{H})^+$: 599.

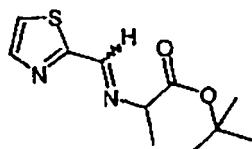
MS encontrado (electronebulización): $(\text{M}+\text{H})^+ = 599$.

Intermedio 84

Ácido 2-[N-(1,3-tiazol-2-ilmetileno)amino]propiónico, éster terc-butílico

50

55



60

Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 1, reemplazando hidrocloruro de éster *terc*-butílico del ácido 2-amino-4-metilpentanoico por hidrocloruro de éster *terc*-butílico de alanina.

RMN (CDCl_3): δ 8,5 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 4,15 (c, 1H), 1,6 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

65

Intermedio 85

Ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-2-metil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico

5

10



15

Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 2, reemplazando el Intermedio 1 por el Intermedio 84.

20

MS calc. para $(C_{17}H_{22}N_4O_2S + H)^+$: 347.

MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 347$.

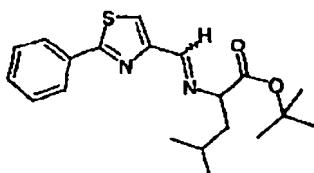
25

Intermedio 86

Ácido 2-[*N*-(2-fenil-1,3-tiazol-4-ilmetileno)amino]propiónico, éster *terc*-butílico

30

35



40

Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 1, reemplazando 1,3-tiazol-2-carboxaldehído por 2-fenil-1,3-tiazol-4-carboxaldehído.

RMN ($CDCl_3$): δ 8,5 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 8,0 (m, 3H), 7,45 (m, 3H), 4,0 (c, 1H), 1,8 (m, 2H), 1,6 (m, 1H), 1,5 (s, 9H) 0,94 (m, 6H).

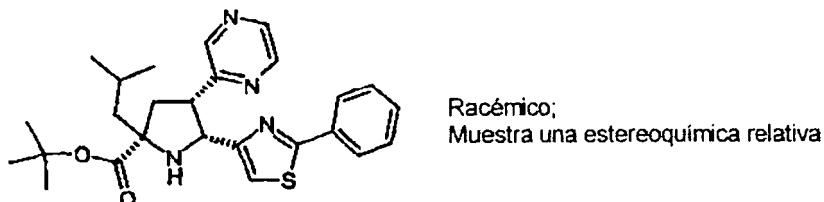
45

Intermedio 87

Ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico

50

55



60

Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 2, reemplazando el Intermedio 1 por el Intermedio 86.

65

MS calc. para $(C_{26}H_{32}N_4O_2S + H)^+$: 465.

MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 465$.

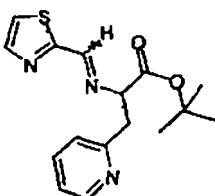
ES 2 289 161 T3

Intermedio 88

Ácido 2-[N-(1,3-tiazol-4-ilmetileno)amino]-3-(piridin-2-il)propiónico, éster terc-butílico

5

10



15 Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 1, reemplazando hidrocloruro de éster *terc*-butílico del ácido 2-amino-4-metilpentanoico por éster *terc*-butílico del ácido 2-amino-3-(2-piridil)propiónico.

20 RMN (CDCl_3): δ 8,5 (d, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,5 (t, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 4,6 (c, 1H), 3,5 (dd, 1H), 3,3 (dd, 1H), 1,4 (s, 9H).

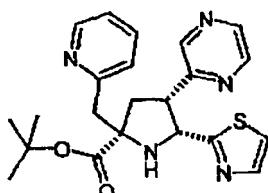
25

Intermedio 89

*Ácido rel-(2*S*,4*S*,5*R*)-2-(2-piridin-2-ilmetil)-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster terc-butílico*

30

Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa



35 Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 2, reemplazando el Intermedio 1 por el Intermedio 88 y reemplazando trietilamina por DBU.

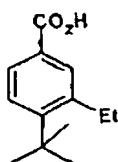
MS calc. para $(\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} + \text{H})^+$: 424.

40 MS encontrado (electronebulización): $(\text{M}+\text{H})^+ = 424$.

Intermedio 90

45 *Ácido 4-terc-butil-3-etilbenzoico*

50



55 Una solución de n-butil-litio (1,6 M en hexano, 2,67 ml, 4,27 mmol) se añadió gota a gota a una solución de ácido 4-*terc*-butil-3-bromobenzoico (500 mg, 1,94 mmol) en THF a -78°C mientras se mantenía la temperatura por debajo de -70°C. Después de 40 minutos, se añadió gota a gota yoduro de etilo (1,55, ml, 19,4 mmol) mientras se mantenía la temperatura por debajo de -65°C. Después de una hora a -70°C, se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se inactivó mediante la adición de una solución saturada de cloruro de amonio (30 ml) y se extrajo con éter (30 ml). La fracción orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó.

60

La purificación se consiguió por HPLC de fase inversa sobre una columna C₁₈ usando un gradiente de elución de dos disolventes con (A) agua que contenía ácido fórmico (al 0,1%) y (B) acetonitrilo-agua (95:5 v/v) que contenía ácido fórmico (al 0,05%) como eluyentes, y se siguió por análisis de las fracciones por espectroscopía de masas por electronebulización. Esto produjo el *compuesto del título* en forma de un sólido.

65

MS calc. para $(\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2 - \text{H})^-$: 205.

MS encontrado (electronebulización): $(\text{M}-\text{H})^- = 205$.

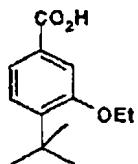
ES 2 289 161 T3

Intermedio 91

Ácido 4-terc-butil-3-etoxybenzoico

5

10



15 Se preparó de una manera similar a la descrita para ácido 4-terc-butil-3-metoxibenzoico (J. Org. Chem. (1961) 26, 1732), reemplazando yoduro de metilo por yoduro de etilo.

MS calc. para ($C_{13}H_{18}O_3 - H$)⁻: 221.

20 MS encontrado (electronebulización): (M-H)⁻ = 221.

Intermedio 92

25 *Enantiómero A de ácido rel-(2S,4S,5R)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster terc-butílico*

30

35



40 El Intermedio 2 (7,0 g) se disolvió en heptano (700 ml) y se inyectaron alícuotas de aprox. 10 ml en una columna de HPLC preparativa (50 mm de di) cargada con una fase estacionaria Chiraldac AD. Cada inyección se eluyó con etanol al 5% v/v en heptano a un caudal de 80 ml/min. El producto de cada inyección se analizó en tiempo real usando detección visible de UV a una longitud de onda de 270 nm y se recogieron fracciones para cada enantiómero.

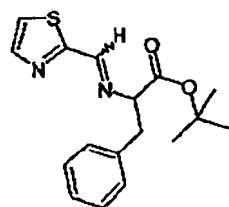
45 Despues de inyecciones repetidas, todas las fracciones que contenían el segundo enantiómero eluido se combinaron y se evaporaron al vacío para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido. Este enantiómero era idéntico según mostró el análisis por LC-MS al compuesto racémico.

Intermedio 93

50 *Ácido 2-[N-(1,3-tiazol-4-ilmetileno)amino]-3-(fenil)propiónico, éster terc-butílico*

55

60

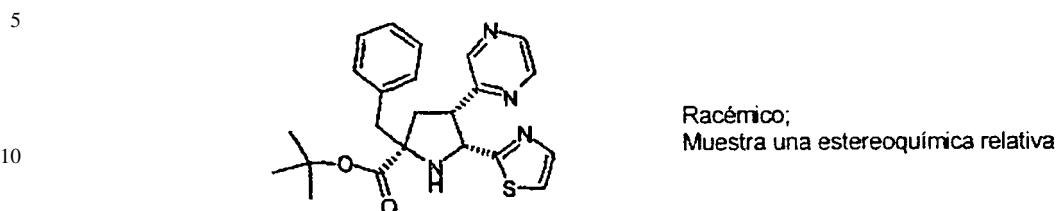


65 Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 1, reemplazando hidrocloruro de éster terc-butílico del ácido 2-amino-4-metilpentanoico por hidrocloruro de éster terc-butílico del ácido 2-amino-3-(2-fenil)propiónico.

RMN ($CDCl_3$): δ 8,1 (s, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,2 (m, 5H), 7,10 (t, 1H), 4,2 (c, 1H), 3,3 (dd, 1H), 3,1 (dd, 1H), 1,4 (s, 9H).

Intermedio 94

Ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-2-fenilmetil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico



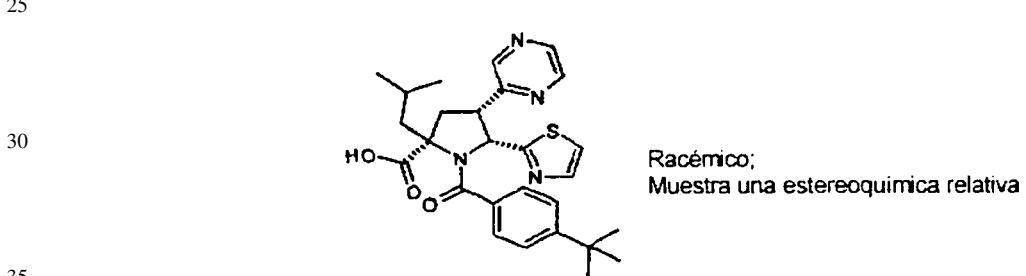
15 Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 2, reemplazando el Intermedio 1 por el Intermedio
93.

MS calc. para ($C_{23}H_{26}N_4O_2S + H^+$): 423.

20 MS encontrado (electronebulización): ($M+H^+$) = 423.

Ejemplo 1

Ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico



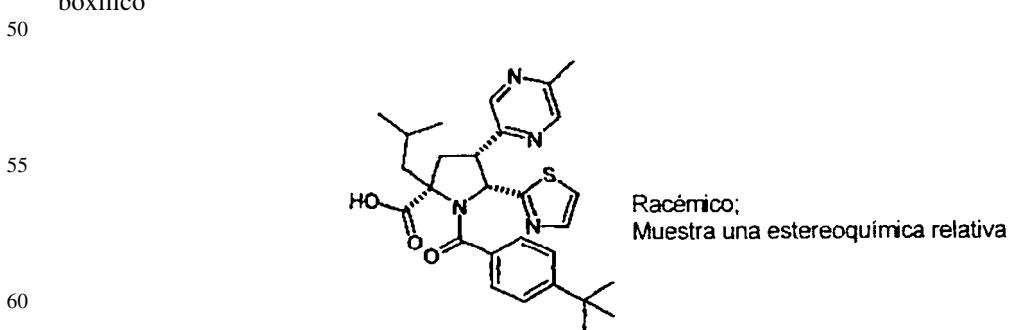
El Intermedio 3 (88 mg, 0,16 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Despues, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se trituró con éter dietílico. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para dar el *compuesto del título*.

40 MS calc. para ($C_{27}H_{32}N_4O_3S + H^+$): 493.

MS encontrado (electronebulización): ($M+H^+$) = 493.

Ejemplo 2

Ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(5-metilpirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico



El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 5 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

65 MS calc. para ($C_{28}H_{34}N_4O_3S + H^+$): 507.

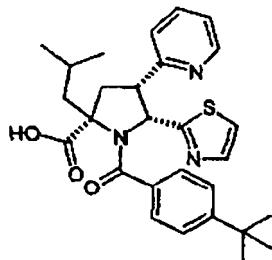
MS encontrado (electronebulización): ($M+H^+$) = 507.

ES 2 289 161 T3

Ejemplo 3

Ácido rel-(2S,4S,5R)-1-(4-terc-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(piridin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico

5



10

Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

15

El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 7 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

MS calc. para $(C_{28}H_{33}N_3O_3S + H)^+$: 492.

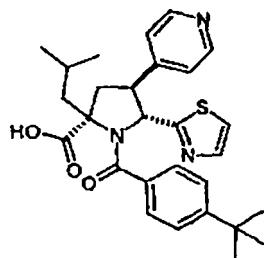
20

MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 492$.

Ejemplo 4

25 *Ácido rel-(2S,4R,5R)-1-(4-terc-butilbenzoil)-2-isobutyl-4-(piridin-4-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico*

30



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

35

El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 9 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.
Los estudios de nOe por RMN de protones confirmaron que la estereoquímica era 2S,4R,5R.

40

MS calc. para $(C_{28}H_{33}N_3O_3S + H)^+$: 492.

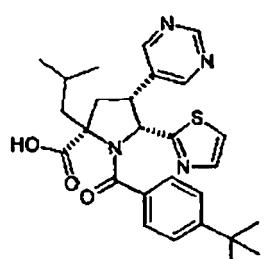
MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 492$.

45

Ejemplo 5

Ácido rel-(2S,4S,5R)-1-(4-terc-butilbenzoil)-2-isobutyl-4-(pirimidin-5-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico

50



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

55

El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 11 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

MS calc. para $(C_{27}H_{32}N_4O_3S + H)^+$: 493.

60

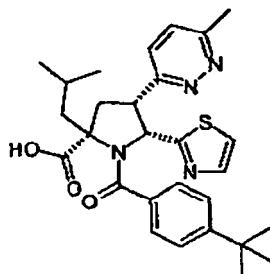
MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 493$.

ES 2 289 161 T3

Ejemplo 6

Ácido rel-(2S,4S,5R)-1-(4-terc-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(6-metilpiridazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico

5



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

10

15

El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 13 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

20

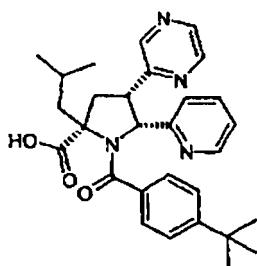
MS calc. para ($C_{28}H_{34}N_4O_3S + H$)⁺: 507.

MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 507.

25 Ejemplo 7

Ácido rel-(2S,4S,5R)-1-(4-terc-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(piridin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico

30



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

35

40

El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 16 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

MS calc. para ($C_{29}H_{34}N_4O_3 + H$)⁺: 487.

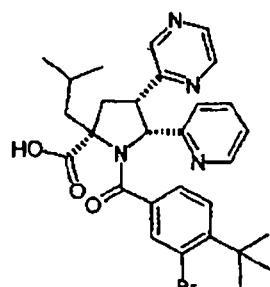
MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 487.

45

Ejemplo 8

Ácido rel-(2S,4S,5R)-1-(3-bromo-4-terc-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(piridin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico

50



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

55

60

El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 17 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

65

MS calc. para ($C_{29}H_{33}BrN_4O_3 + H$)⁺: 565/567.

MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 565/567.

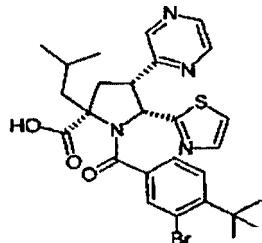
ES 2 289 161 T3

Ejemplo 9

Ácido rel-(2S,4S,5R)-1-(3-bromo-4-terc-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico

5

10



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

15

El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 18 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

MS calc. para $(C_{27}H_{31}BrN_4O_3S + H)^+$: 571/573.

20

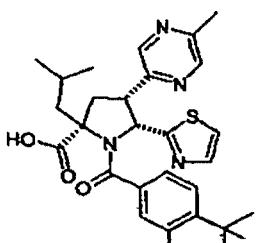
MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 571/573$.

Ejemplo 10

Ácido rel-(2S,4S,5R)-1-(3-bromo-4-terc-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(5-metilpirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico

25

30



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

35

El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 19 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

MS calc. para $(C_{28}H_{33}BrN_4O_3S + H)^+$: 585/587.

40

MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 585/587$.

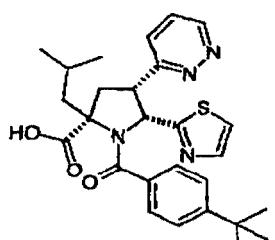
Ejemplo 11

45

Ácido rel-(2S,4S,5R)-1-(3-bromo-4-terc-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(piridazin-3-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico

50

55



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

60

Éste se preparó a partir del Intermedio 33 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. La purificación se consiguió por HPLC de fase inversa sobre una columna C₁₈ usando un gradiente de elución de dos disolventes con (A) agua que contenía ácido fórmico (al 0,1%) y (B) acetonitrilo-agua (95:5 v/v) que contenía ácido fórmico (al 0,05%) como eluyentes, y se siguió por análisis de las fracciones por espectroscopía de masas por electronebulización. Esto produjo el compuesto del título en forma de un sólido.

MS calc. para $(C_{27}H_{32}N_4O_3S + H)^+$: 493.

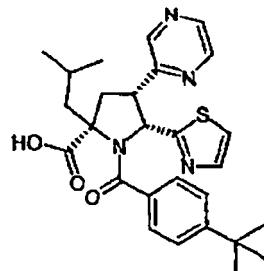
65

MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 493$.

Ejemplo 12

2º Isómero de elución del ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico

5



Quiral;
Muestra una estereoquímica relativa

10

15

Se resolvió ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico (Ejemplo 1) por HPLC preparativa sobre una columna de cromatografía Chiraldak AD usando heptano-etanol (70:30 v/v) que contenía ácido trifluoroacético al 0,1% como eluyente para producir los enantiómeros individuales con tiempos de retención de 5 minutos (1º enantiómero de elución) y 6 minutos (2º enantiómero de elución, el compuesto del título) respectivamente. El 2º enantiómero de elución era idéntico según mostró el análisis por LCMS al compuesto racémico descrito para el Ejemplo 1.

20

25

¹H RMN (CD_3OD): δ 8,44 (1H, s), 8,21 (1H, d), 8,16 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,18 (3H, m), 6,94 (2H, d), 5,94 (1H, d), 4,51-4,44 (1H, m), 3,17 (1H, t), 2,41 (1H, dd), 2,31-2,19 (2H, m), 2,12-2,02 (1H, m), 1,13 (9H, s), 1,10 (3H, d), 1,05 (3H, d).

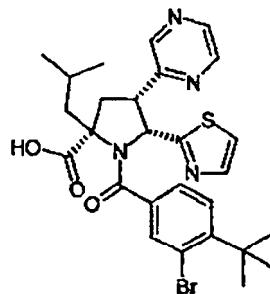
Ejemplo 13

30

Enantiómero A de ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(3-bromo-4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico

35

40



Quiral;
Muestra una estereoquímica relativa

45

El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 21 (Enantiómero A) de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

MS calc. para ($\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{BrN}_4\text{O}_3\text{S} + \text{H}$)⁺: 571/573.

50

MS encontrado (electronebulización): ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 571/573.

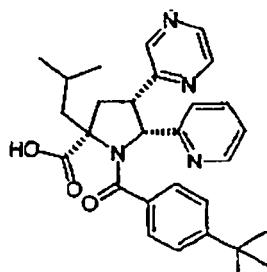
Ejemplo 14

55

Enantiómero A de ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(piridin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico

60

65



Quiral;
Muestra una estereoquímica relativa

ES 2 289 161 T3

El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 22 (Enantiómero A) de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

MS calc. para $(C_{29}H_{34}N_4O_3 + H)^+$: 487.

5

MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 487$.

Ejemplo 15

10

Enantiómero A de ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(3-bromo-4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(piridin-2-il)pi-

15



20

25

El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 23 (Enantiómero A) de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

30

MS calc. para $(C_{29}H_{33}BrN_4O_3S + H)^+$: 565/567.

MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 565/567$.

35

Ejemplo 16

40

Enantiómero A de ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutyl-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-benzotiazol-2-il)piperidina-2-carboxílico

45



50

55

El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 31 (Enantiómero A) de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. Se purificó por SPE (C_{18}), cargando la muestra en agua y eluyendo con agua seguido de metanol. La purificación adicional se consiguió por HPLC de fase inversa sobre una columna C_{18} usando un gradiente de elución de dos disolventes con (A) agua que contenía ácido fórmico (al 0,1%) y (B) acetonitrilo-agua (95:5 v/v) que contenía ácido fórmico (al 0,05%) como eluyentes, y se siguió por análisis de las fracciones por espectroscopía de masas por electronebulización.

60

MS calc. para $(C_{31}H_{34}N_4O_3S + H)^+$: 543.

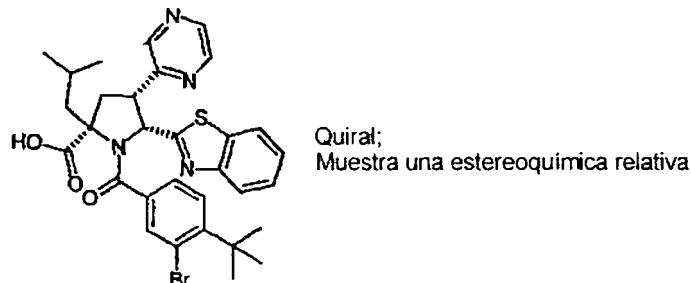
MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 543$.

65

Ejemplo 17

Enantiómero A de ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(3-bromo-4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-benzotiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico

5



10

15

El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 30 (Enantiómero A) de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. El compuesto del título se purificó por SPE (C_{18}), cargando la muestra en agua y eluyendo con agua seguido de metanol.

MS calc. para $(C_{31}H_{33}BrN_4O_3S + H)^+$: 621/623.

MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 621/623$.

25

Ejemplo 18

Enantiómero A de ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butil-3-clorobenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico

35

40



El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 25 (Enantiómero A) de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

MS calc. para $(C_{21}H_{31}ClN_4O_3S + H)^+$: 527/529.

MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 527/529$.

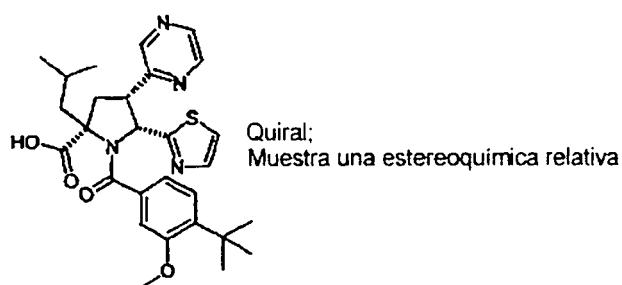
50

Ejemplo 19

Enantiómero A de ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico

60

65



ES 2 289 161 T3

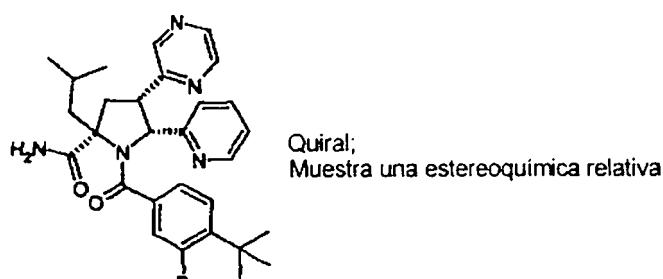
El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 27 (Enantiómero A) de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

MS calc. para $(C_{28}H_{34}N_4O_4S + H)^+$: 523.

5 MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 523$.

Ejemplo 20

10 Enantiómero A de *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(3-bromo-4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(piridin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida



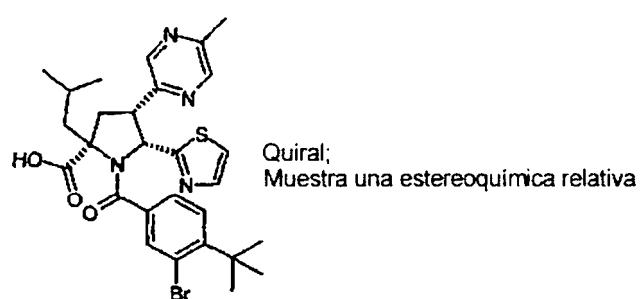
30 A una solución del Ejemplo 15 (28,2 mg, 0,05 mmol) y cloruro de amonio (10 mg, 0,19 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron diisopropiletilamina (20 μ L, 0,11 mmol) y HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio) (25 mg, 0,07 mmol). La solución resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante una noche. La reacción no se había completado, por lo que se añadieron más cantidad de cloruro de amonio (10 mg, 0,19 mmol), DIPEA (20 μ L, 0,11 mmol) y HATU (25 mg, 0,07 mmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 24 horas más. El disolvente se evaporó al vacío y el producto se purificó por TLC preparativa, eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto del título.

35 1H RMN ($CDCl_3$): δ 10,19 (1H, s a), 8,46 (1H, d), 8,27-8,24 (2H, m), 8,10 (1H, d), 7,17 (1H, d), 7,12-7,01 (2H, m), 6,88 (1H, m), 6,80 (1H, m), 6,00 (1H, d), 5,46 (1H, s a), 5,34 (1H, d), 4,45-4,34 (1H, m), 3,31 (1H, t), 2,56-2,48 (2H, m), 2,42 (1H, dd), 2,12-1,99 (1H, m), 1,37 (9H, s), 1,19 (3H, d), 1,15 (3H, d).

Ejemplo 21

40 Enantiómero A de ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(3-bromo-4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(5-metilpirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico

45



60 El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 20 (Enantiómero A) de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

MS calc. para $(C_{28}H_{33}BrN_4O_3S + H)^+$: 585/587.

65 MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 585/587$.

ES 2 289 161 T3

Ejemplo 22

Ácido rel-(2S,4S,5R)-1-(4-terc-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(quinoxalin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico

5



10

15

20

Éste se preparó a partir del Intermedio 35 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. La purificación se consiguió por HPLC de fase inversa sobre una columna C₁₈ usando un gradiente de elución de dos disolventes con (A) agua que contenía ácido fórmico (al 0,1%) y (B) acetonitrilo-agua (95:5 v/v) que contenía ácido fórmico (al 0,05%) como eluyentes, y se siguió por análisis de las fracciones por espectroscopía de masas por electronebulización. Esto proporcionó el *compuesto del título* en forma de un sólido.

MS calc. para (C₃₁H₃₄N₄O₃S + H)⁺: 543.

25

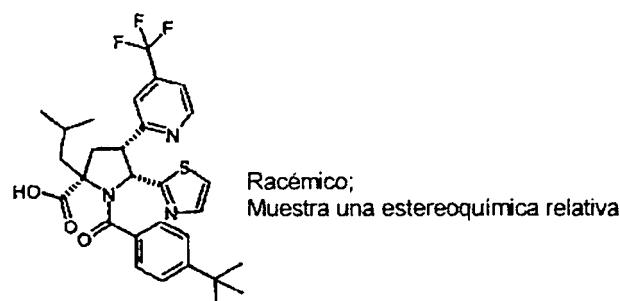
MS encontrado (electronebulización): (M+H)⁺ = 543.

Ejemplo 23

30

Ácido rel-(2S,4S,5R)-1-(4-terc-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(4-trifluorometilpiridin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico

35



40

45

El *compuesto del título* se preparó en forma de un sólido a partir del Intermedio 37 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

MS calc. para (C₂₉H₃₂F₃N₃O₃S + H)⁺: 560.

50

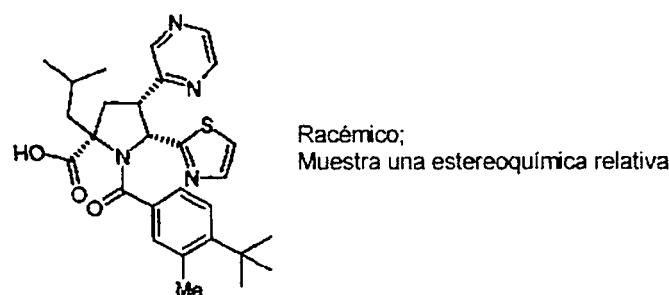
MS encontrado (electronebulización): (M+H)⁺ = 560.

Ejemplo 24

55

Ácido rel-(2S,4S,5R)-1-(4-terc-butil-3-metilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico

60



65

ES 2 289 161 T3

El compuesto del título se preparó en forma de un sólido a partir del Intermedio 38 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. La purificación se consiguió por HPLC de fase inversa sobre una columna C₁₈ usando un gradiente de elución de dos disolventes con (A) agua que contenía ácido fórmico (al 0,1%) y (B) acetona-trílo-agua (95:5 v/v) que contenía ácido fórmico (al 0,05%) como eluyentes, y se siguió por análisis de las fracciones por 5 espectroscopía de masas por electronebulización.

MS calc. para (C₂₈H₃₄N₄O₃S + H)⁺: 507.

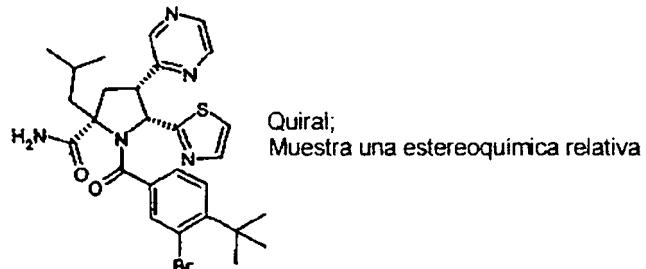
MS encontrado (electronebulización): (M+H)⁺ = 507.

10

Ejemplo 25

Enantiómero A de *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(3-bromo-4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxamida

20



25

El compuesto del título se preparó en forma de un sólido a partir del Ejemplo 13 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 20.

MS calc. para (C₂₇H₃₂BrN₅O₂S + H)⁺: 570/572.

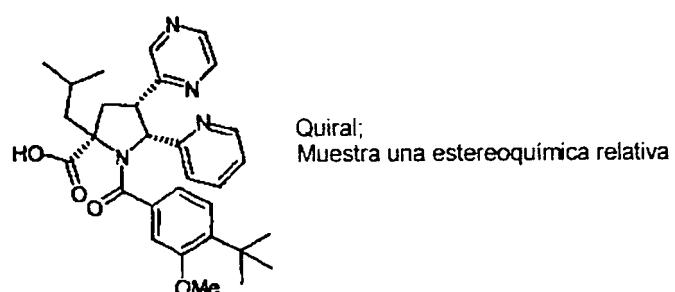
35

MS encontrado (electronebulización): (M+H)⁺ = 570/572.

Ejemplo 26

Enantiómero A de ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoyl)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(piridin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico

45



50

55

Etapa A

El Intermedio 15 se hizo reaccionar con cloruro de 4-*terc*-butil-3-metoxibenzoflo de una manera similar a la descrita en el Intermedio 3 para producir ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoyl)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-(piridin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico.

MS calc. para (C₃₄H₄₄N₄O₄ + H)⁺: 573.

65

MS encontrado (electronebulización): (M+H)⁺ = 573.

ES 2 289 161 T3

Etapa B

El racemato de la Etapa A se resolvió por HPLC preparativa sobre una columna de cromatografía Chiralpack AD usando heptano-isopropanol (90/10, v/v). La evaporación de las fracciones que contenían el segundo componente en 5 eluir produjo el *compuesto del título* en forma de una espuma.

MS calc. para $(C_{30}H_{36}N_4O_4 + H)^+$: 517.

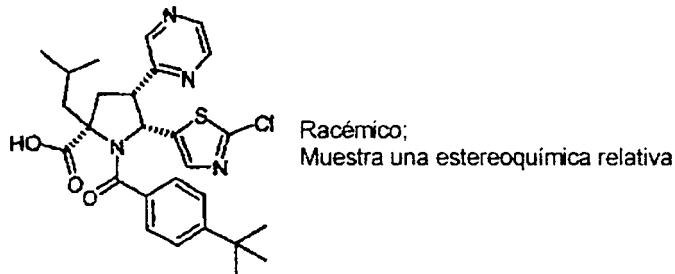
MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 517$.

10

Ejemplo 27

Ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico
15

20



25

30

Etapa A

El Intermedio 41 se hizo reaccionar con cloruro de 4-*terc*-butilbenzoilo de una manera similar a la descrita en el Intermedio 3 para producir ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico.
35

MS calc. para $(C_{31}H_{39}ClN_4O_3S + H)^+$: 583/585.

MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 583/585$.

40

Etapa B

El éster *terc*-butílico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.
45

MS calc. para $(C_{27}H_{31}ClN_4O_3S + H)^+$: 527/529.

MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 527/529$.

50

Ejemplo 28

Enantiómero A de ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butil-3-clorobenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(piridin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico
55

60



65

ES 2 289 161 T3

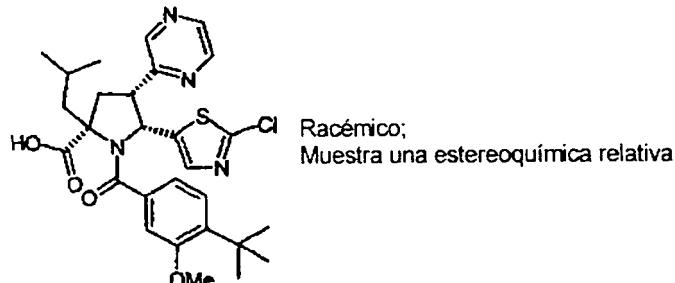
El compuesto del título se preparó en forma de un sólido a partir del Intermedio 63 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

MS calc. para ($C_{29}H_{33}ClN_4O_3 + H$)⁺: 521/523.

5 MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 321/523.

Ejemplo 29

10 Ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico



25 Etapa A

El Intermedio 41 se hizo reaccionar con cloruro de 4-*terc*-butil-3-metoxibenzoilo de una manera similar a la descrita en el Intermedio 3 para producir ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico.

30 MS calc. para ($C_{31}H_{39}ClN_4O_3S + H$)⁺: 583/585, MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 583/585.

Etapa B

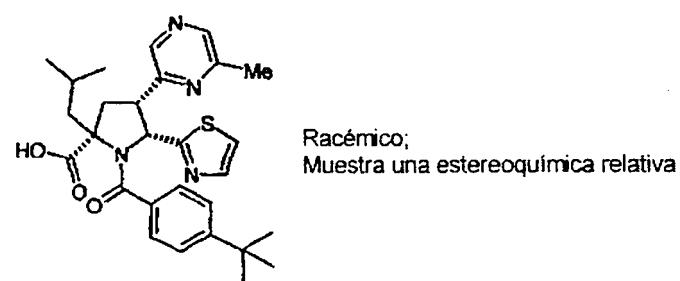
35 El éster *terc*-butílico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 para producir el compuesto del título en forma de un sólido.

40 MS calc. para ($C_{28}H_{33}ClN_4O_4S + H$)⁺: 557/559.

40 MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 557/559.

Ejemplo 30

45 Ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(6-metilpirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico



60 Etapa A

El Intermedio 43 se hizo reaccionar con cloruro de 4-*terc*-butilbenzoilo de una manera similar a la descrita en el Intermedio 3 para producir ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(6-metilpirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico.

65 MS calc. para ($C_{32}H_{42}N_4O_3S + H$)⁺: 563.

MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 563.

ES 2 289 161 T3

Etapa B

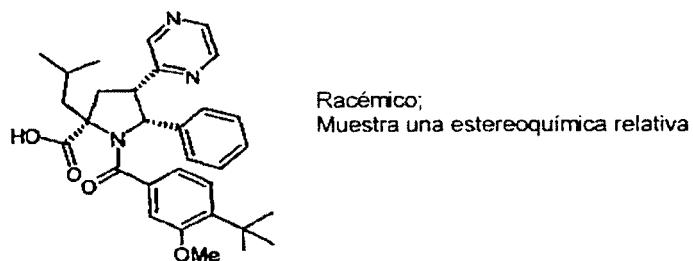
El éster *terc*-butílico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.

5 MS calc. para ($C_{28}H_{34}N_4O_3S + H$)⁺: 507.

MS encontrado (electronebulización): (M+H)⁺ = 507.

10 Ejemplo 31

Ácido rel-(2S,4S,5R)-1-(4-terc-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-fenilpirrolidina-2-carboxílico



25 Etapa A

El Intermedio 45 se hizo reaccionar con cloruro de 4-*terc*-butil-3-metoxibenzoilo de una manera similar a la descrita en el Intermedio 3 para producir ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-fenil-pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico.

30 MS calc. para ($C_{35}H_{45}N_3O_4 + H$)⁺: 572.

MS encontrado (electronebulización): (M+H)⁺ = 572.

35 Etapa B

El éster *terc*-butílico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.

40 MS calc. para ($C_{31}H_{37}N_3O_4 + H$)⁺: 516.

MS encontrado (electronebulización): (M+H)⁺ = 516.

45 Ejemplo 32

Ácido rel-(2S,4S,5R)-1-(4-terc-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-fenil-pirrolidina-2-carboxílico



Etapa A

60 El Intermedio 45 se hizo reaccionar con cloruro de 4-*terc*-butil-3-benzoilo de una manera similar a la descrita en el Intermedio 3 para producir ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-fenilpirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico.

65 MS calc. para ($C_{34}H_{43}N_3O_3 + H$)⁺: 542.

MS encontrado (electronebulización): (M+H)⁺ = 542.

ES 2 289 161 T3

Etapa B

El éster *terc*-butílico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.

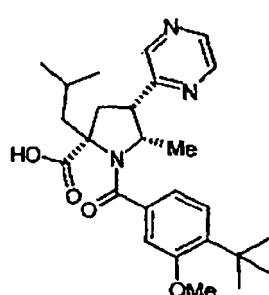
5 MS calc. para $(C_{30}H_{35}N_3O_3 + H)^+$: 486.

MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 486$.

10 Ejemplo 33

Ácido rel-(2S,4S,5S)-1-(4-terc-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-2-(pirazin-2-il)-5-metilpirrolidina-2-carboxílico

15



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

20

25

Etapa A

30

El Intermedio 47 se hizo reaccionar con cloruro de 4-*terc*-butil-3-metoxibenzoilo de una manera similar a la descrita en el Intermedio 3 para producir ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*S*)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutyl-4-pirazin-2-il-5-metil-pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico.

35 MS calc. para $(C_{30}H_{43}N_3O_4 + H)^+$: 510.

MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 510$.

40 Etapa B

El éster *terc*-butílico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.

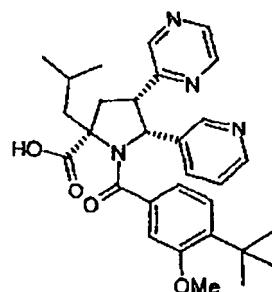
45 MS calc. para $(C_{26}H_{35}N_3O_4 + H)^+$: 454.

MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 454$.

50 Ejemplo 34

Ácido rel-(2S,4S,5R)-1-(4-terc-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutyl-4-(pirazin-2-yl)-5-(piridin-3-yl)pirrolidina-2-carboxílico, trifluoroacetato

55



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

60

65

ES 2 289 161 T3

Etapa A

El Intermedio 49 se hizo reaccionar con cloruro de 4-*terc*-butil-3-metoxibenzóilo de una manera similar a la descrita en el Intermedio 3 para producir ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-(piridin-3-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico.

MS calc. para ($C_{34}H_{44}N_4O_4 + H$)⁺: 573.

MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 573.

10

Etapa B

El éster *terc*-butílico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.

MS calc. para ($C_{30}H_{36}N_4O_4 + H$)⁺: 517.

MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 517.

20

Ejemplo 35

Ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(tien-2-il)pirrolidina-2-carboxílico

25



40

Etapa A

El Intermedio 51 se hizo reaccionar con cloruro de 4-*terc*-butil-3-metoxibenzóilo de una manera similar a la descrita en el Intermedio 3 para producir ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(tiofen-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico.

45

MS calc. para ($C_{33}H_{43}N_3O_4 + H$)⁺: 578.

MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 578.

50

Etapa B

El éster *terc*-butílico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.

55

MS calc. para ($C_{29}H_{35}N_3O_4S + H$)⁺: 522.

MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 522.

60

65

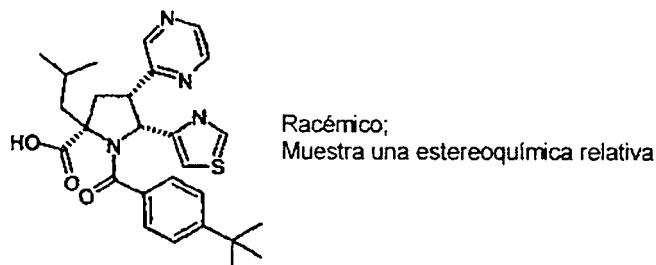
Ejemplo 36

Ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-4-il)pirrolidina-2-carboxílico

5

10

15



Etapa A

20

El Intermedio 53 se hizo reaccionar con cloruro de 4-*terc*-butilbenzoilo una manera similar a la descrita en el Intermedio 3 para producir ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-4-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico.

25

MS calc. para ($C_{31}H_{40}N_4O_3 + H$)⁺: 549.

MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 549.

30

Etapa B

El éster *terc*-butílico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.

35

MS calc. para ($C_{27}H_{32}N_4O_3S + H$)⁺: 493.

MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 493.

40

Ejemplo 37

Ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(2-dimetilamino-1,3-tiazol-4-il)pirrolidina-2-carboxílico

45

50

55



Etapa A

60

El Intermedio 56 se hizo reaccionar con cloruro de 4-*terc*-butil-3-metoxibenzoilo de una manera similar a la descrita en el Intermedio 3 para producir ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(2-dimetilamino-1,3-tiazol-4-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico.

65

MS calc. para ($C_{34}H_{47}N_5O_4S + H$)⁺: 622.

MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 622.

ES 2 289 161 T3

Etapa B

El éster *terc*-butílico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.

5

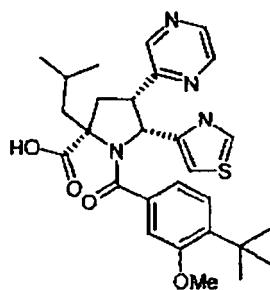
MS calc. para ($C_{30}H_{39}N_5O_4S + H$)⁺: 566.

MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 566.

10 Ejemplo 38

Ácido rel-(2S,4S,5R)-1-(4-terc-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(tiazol-4-il)pirrolidina-2-carboxílico

15



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

20

25

Etapa A

El Intermedio 53 se hizo reaccionar con cloruro de 4-*terc*-butil-3-metoxibenzoilo de una manera similar a la descrita en el Intermedio 3 para producir ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(tiazol-4-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico.

30

MS calc. para ($C_{32}H_{42}N_4O_4S + H$)⁺: 579.

35

MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 579.

Etapa B

40 El éster *terc*-butílico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.

45

MS calc. para ($C_{28}H_{34}N_4O_4S + H$)⁺: 523.

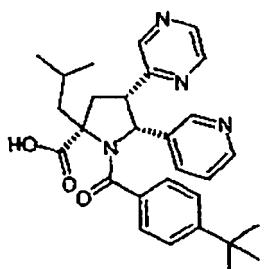
50

MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 523.

Ejemplo 39

Ácido rel-(2S,4S,5R)-1-(4-terc-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(piridin-3-il)pirrolidina-2-carboxílico, sal trifluoroacetato

55



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

60

Etapa A

65 El Intermedio 49 se hizo reaccionar con cloruro de 4-*terc*-butilbenzoilo de una manera similar a la descrita en el Intermedio 3 para producir ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-benzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(tiazol-4-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico.

ES 2 289 161 T3

MS calc. para ($C_{33}H_{42}N_4O_3 + H$)⁺: 543.

MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 543.

5

Etapa B

El éster *terc*-butílico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.

10

MS calc. para ($C_{29}H_{34}N_4O_3 + H$)⁺: 487.

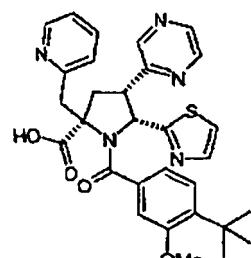
MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 487.

15

Ejemplo 40

Ácido rel-(2S,4S,5R)-1-(4-terc-butil-3-metoxibenzoil)-2-(piridin-2-ilmetil)-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico

20



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

25

30

Etapa A

El Intermedio 89 se hizo reaccionar con cloruro de 4-*terc*-butil-3-metoxibenzoilo de una manera similar a la descrita en el Intermedio 3 para producir ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-(piridin-2-ilmetil)-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico.

35

MS calc. para ($C_{34}H_{39}N_5O_4S + H$)⁺: 614.

40

MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 614.

Etapa B

45

El éster *terc*-butílico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.

50

MS calc. para ($C_{30}H_{31}N_5O_4S + H$)⁺: 558.

55

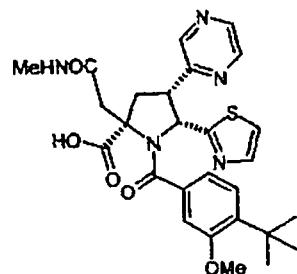
MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 558.

Ejemplo 41

55

Ácido rel-(2S,4S,5R)-1-(4-terc-butil-3-metoxibenzoil)-2-(N-metilaminocarbonil-metil)-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico

60



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

65

ES 2 289 161 T3

El compuesto del título se preparó en forma de un sólido a partir del Intermedio 62 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

MS calc. para $(C_{27}H_{31}N_5O_5S + H)^+$: 538.

MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 538$.

Ejemplo 42

Ácido rel-(2S,4S,5R)-1-(4-terc-butil-3-metoxibenzoyl)-2-(aminocarbonilmetil)-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó en forma de un sólido a partir del Intermedio 61 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

MS calc. para $(C_{26}H_{29}N_5O_5S + H)^+$: 524.

MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 524$.

Ejemplo 43

Ácido rel-(2S,4S,5R)-1-(4-terc-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(3-fenilfenil)pirrolidina-2-carboxílico



Etapa A

El Intermedio 65 se hizo reaccionar con cloruro de 4-terc-butilbenzoilo de una manera similar a la descrita en el Intermedio 3 para producir ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-terc-butilbenzoil)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-(3-fenilfenil)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico.

MS calc. para $(C_{40}H_{47}N_3O_3 + H)^+$: 618.

MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 618$.

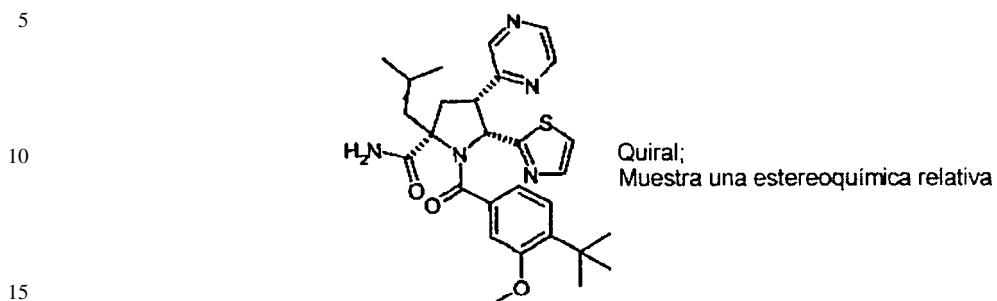
Etapa B

El éster *terc*-butílico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 para producir el compuesto del título en forma de un sólido.

MS calc. para $(C_{36}H_{39}N_3O_3 + H)^+$: 562.

MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 562$.

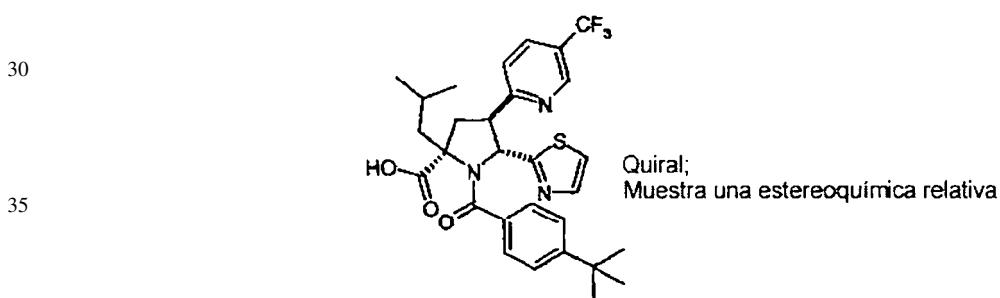
Ejemplo 44

(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de Ejemplo 19 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 20.

20 MS calc. para ($C_{28}H_{35}N_5O_3S + H$)⁺: 522.MS encontrado (electronebulización): (M+H)⁺ = 522.

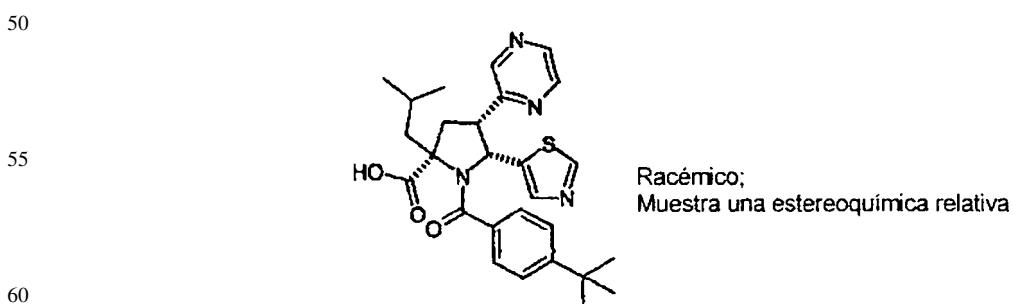
Ejemplo 45

25 Ácido (2S,4R,5R)-1-(4-*terc*-3-butilbenzoil)-2-isobutyl-4-(5-trifluorometilpiridin-2-il)-5-(1-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 69 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

MS calc. para ($C_{29}H_{32}F_3N_3O_3S + H$)⁺: 560.45 MS encontrado (electronebulización): (M+H)⁺ = 560.

Ejemplo 46

Ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutyl-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico

Una mezcla del Ejemplo 27 (40 mg, 0,076 mmol) y catalizador de paladio al 10% sobre carbono (40 mg) en etanol (5 ml) se hidrogenó durante 5 días. El catalizador se retiró por filtración y se lavó con etanol. Después de la evaporación del disolvente, el compuesto del título se purificó por HPLC de fase inversa sobre una columna C₁₈ usando un gradiente de elución de dos disolventes con (A) agua que contenía ácido fórmico (al 0,1%) y (B) acetonitrilo-agua (95:5 v/v) que contenía ácido fórmico (al 0,05%) como eluyentes, y se siguió por análisis de las fracciones por espectroscopía de masas por electronebulización.

ES 2 289 161 T3

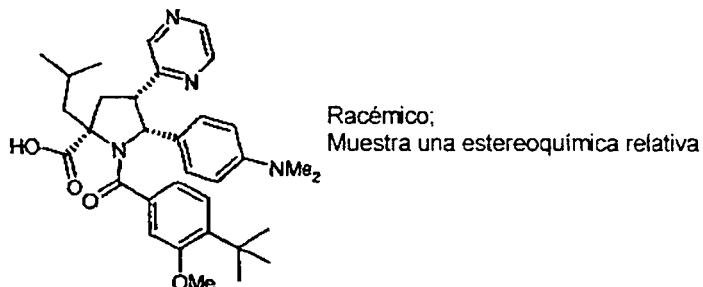
MS calc. para ($C_{27}H_{32}N_4O_3S + H$)⁺: 493.

MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 493.

5 Ejemplo 47

Ácido rel-(2S,4S,5R)-1-(4-terc-butil-3-metoxibenzoyl)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(4-dimetilaminofenil)pirrolidina-2-carboxílico

10



15

20

Etapa A

25 El Intermedio 70 se hizo reaccionar con cloruro de 4-terc-butil-3-metoxibenzóilo de una manera similar a la descrita en el Intermedio 3 para producir ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-terc-butil-3-metoxibenzoyl)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-(4-dimetilaminofenil)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico.

MS calc. para ($C_{37}H_{50}N_4O_4 + H$)⁺: 615.

30

MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 615.

Etapa B

35 El éster *terc*-butílico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.

MS calc. para ($C_{33}H_{42}N_4O_4 + H$)⁺: 559.

40

MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 559.

Ejemplo 48

45 *Ácido rel-(2S,4S,5R)-1-(4-terc-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(4-dimetilaminofenil)pirrolidina-2-carboxílico*

50



55

60

Etapa A

El Intermedio 70 se hizo reaccionar con cloruro de 4-terc-butilbenzóilo de una manera similar a la descrita en el Intermedio 3 para producir ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-terc-butilbenzoyl)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-(4-dimetilaminofenil)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico.

65

MS calc. para ($C_{36}H_{48}N_4O_3 + H$)⁺: 585.

MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 585.

ES 2 289 161 T3

Etapa B

El éster *terc*-butílico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.

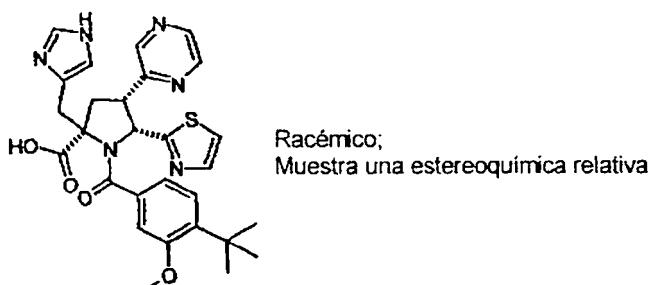
5 MS calc. para $(C_{32}H_{40}N_4O_3 + H)^+$: 529.

MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 529$.

10 Ejemplo 49

*Ácido rel-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico*

15



Etapa A

30 El Intermedio 72 se hizo reaccionar con cloruro de 4-*terc*-butil-3-metoxibenzoilo de una manera similar a la descrita en el Intermedio 3 para producir ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-(1H-1-trifenilmelimidazol-4-ilmetil)-4-pirazin-2-il-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico.

35 MS calc. para $(C_{51}H_{52}N_6O_4S + H)^+$: 845.

MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 845$.

40 Etapa B

45 El éster *terc*-butílico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. La purificación se consiguió por HPLC de fase inversa sobre una columna C₁₈ usando un gradiente de elución de dos disolventes con (A) agua que contenía ácido fórmico (al 0,1%) y (B) acetonitrilo-agua (95:5 v/v) que contenía ácido fórmico (al 0,05%) como eluyentes, y se siguió por análisis de las fracciones por espectroscopía de masas por electronebulización. Esto produjo el *compuesto del título* en forma de un sólido.

MS calc. para $(C_{28}H_{30}N_6O_4S + H)^+$: 547.

50 MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 547$.

Ejemplo 50

55 *Ácido rel-(2S,4S,5S)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-isopropilpirrolidina-2-carboxílico*

60



ES 2 289 161 T3

Etapa A

El Intermedio 74 se hizo reaccionar con cloruro de 4-*terc*-butil-3-metoxibenzóilo de una manera similar a la descrita en el Intermedio 3 para producir ácido *rel*-(2S,4S,5S)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-isopropilpirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico.

MS calc. para ($C_{32}H_{47}N_3O_4 + H$)⁺: 538.

MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 538.

10

Etapa B

El éster *terc*-butílico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. La purificación se consiguió por HPLC de fase inversa sobre una columna C₁₈ usando un gradiente de elución de dos disolventes con (A) agua que contenía ácido fórmico (al 0,1%) y (B) acetonitrilo-agua (95:5 v/v) que contenía ácido fórmico (al 0,05%) como eluyentes, y se siguió por análisis de las fracciones por espectroscopía de masas por electronebulización. Esto produjo el *compuesto del título* en forma de un sólido.

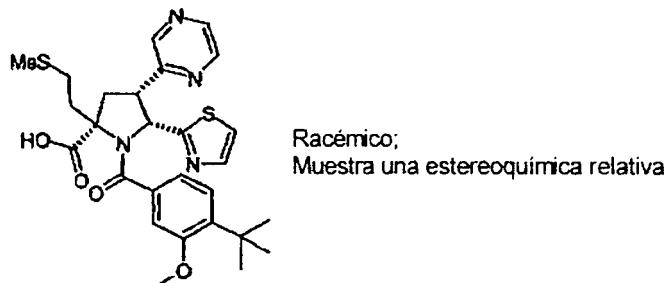
20 MS calc. para ($C_{28}H_{39}N_3O_4 + H$)⁺: 482.

MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 482.

25 Ejemplo 51

Ácido rel-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-(2-(metiltio)etil)-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico

30



Etapa A

45 El Intermedio 76 se hizo reaccionar con cloruro de 4-*terc*-butil-3-metoxibenzóilo de una manera similar a la descrita en el Intermedio 3 para producir ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-(2-(metiltio)etil)-4-pirazin-2-il-5-(1,3-tiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico.

50 MS calc. para ($C_{31}H_{40}N_4O_4S_2 + H$)⁺: 597.

MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 597.

55 Etapa B

El éster *terc*-butílico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. La purificación se consiguió por HPLC de fase inversa sobre una columna C₁₈ usando un gradiente de elución de dos disolventes con (A) agua que contenía ácido fórmico (al 0,1%) y (B) acetonitrilo-agua (95:5 v/v) que contenía ácido fórmico (al 0,05%) como eluyentes, y se siguió por análisis de las fracciones por espectroscopía de masas por electronebulización. Esto produjo el *compuesto del título* en forma de un sólido.

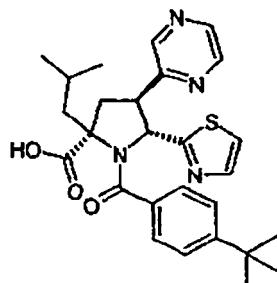
MS calc. para ($C_{27}H_{32}N_4O_4S_2 + H$)⁺: 541.

65 MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 541.

Ejemplo 52

Ácido rel-(2S,4R,5R)-1-(4-terc-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-3-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico

5



10

Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

15

El *compuesto del título* se preparó en forma de un sólido a partir del Intermedio 77 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

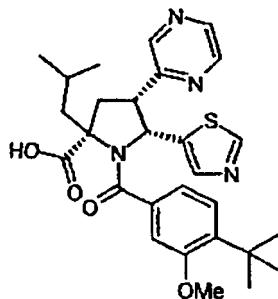
20 MS calc. para ($C_{27}H_{32}N_4O_3S + H$)⁺: 493.

MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 493.

25 Ejemplo 53

Ácido rel-(2S,4S,5R)-1-(4-terc-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico

30



35

Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

40

45 Etapa A

El Intermedio 41 se hizo reaccionar con cloruro de 4-terc-butil-3-metoxibenzoilo de una manera similar a la descrita en el Intermedio 3 para producir éster *terc*-butílico del ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-terc-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico.

50 MS calc. para ($C_{32}H_{41}ClN_4O_4S + H$)⁺: 613/615.

MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 613/615.

55 Etapa B

El éster *terc*-butílico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. La purificación se consiguió por HPLC de fase inversa sobre una columna C₁₈ usando un gradiente de elución de dos disolventes con (A) agua que contenía ácido fórmico (al 0,1%) y (B) acetonitrilo-agua (95:5 v/v) que contenía ácido fórmico (al 0,05%) como eluyentes, y se siguió por análisis de las fracciones por espectroscopía de masas por electronebulización. Esto produjo el *compuesto del título* en forma de un sólido.

MS calc. para ($C_{28}H_{33}ClN_4O_4S + H$)⁺: 557/559.

65 MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 557/559.

ES 2 289 161 T3

Etapa C

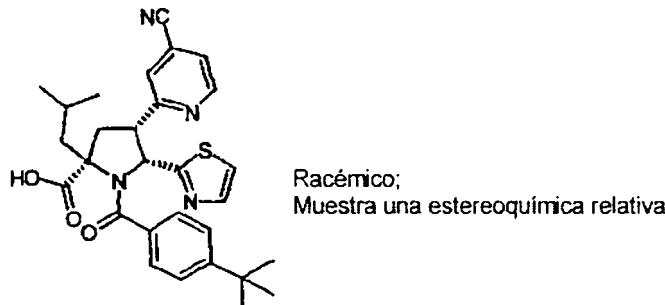
El ácido de la Etapa A se hidrogenó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 46. La purificación se consiguió por HPLC de fase inversa sobre una columna C₁₈ usando un gradiente de elución de dos disolventes con (A) agua que contenía ácido fórmico (al 0,1%) y (B) acetonitrilo-agua (95:5 v/v) que contenía ácido fórmico (al 0,05%) como eluyentes, y se siguió por análisis de las fracciones por espectroscopía de masas por electronebulización. Esto produjo el *compuesto del título* en forma de un sólido.

MS calc. para (C₂₈H₃₄N₄O₄S + H)⁺: 523.

MS encontrado (electronebulización): (M+H)⁺ = 523.

Ejemplo 54

Ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(4-cianopiridin-2-il)-5-(1,3-tiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico



Etapa A

El Intermedio 79 se hizo reaccionar con cloruro de 4-*terc*-butilbenzoilo de una manera similar a la descrita en el Intermedio 3 para producir éster *terc*-butílico del ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(4-cianopiridin-2-il)-5-(1,3-tiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico.

MS calc. para (C₃₃H₄₀N₄O₃S + H)⁺: 573.

MS encontrado (electronebulización): (M+H)⁺ = 573.

Etapa B

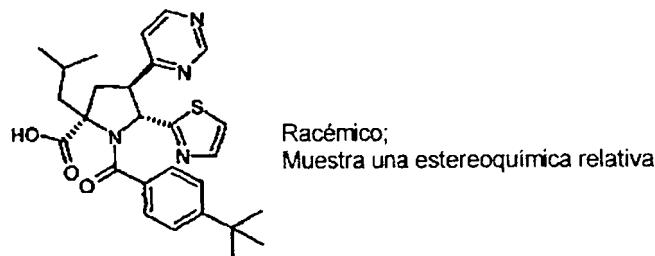
El éster *terc*-butílico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. La purificación se consiguió por HPLC de fase inversa sobre una columna C₁₈ usando un gradiente de elución de dos disolventes con (A) agua que contenía ácido fórmico (al 0,1%) y (B) acetonitrilo-agua (95:5 v/v) que contenía ácido fórmico (al 0,05%) como eluyentes, y se siguió por análisis de las fracciones por espectroscopía de masas por electronebulización. Esto produjo el *compuesto del título* en forma de un sólido.

MS calc. para (C₂₉H₃₂N₄O₃S + H)⁺: 517.

MS encontrado (electronebulización): (M+H)⁺ = 517.

Ejemplo 55

Ácido *rel*-(2S,4R,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirimidin-4-il)-5-(1,3-tiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico



ES 2 289 161 T3

Etapa A

El Intermedio 81 se hizo reaccionar con cloruro de 4-*terc*-butilbenzoílo de una manera similar a la descrita en el Intermedio 3 para producir ácido *rel*-(2*S*,4*R*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilbenzoyl)-2-isobutyl-4-(pirimidin-4-il)-5-(1,3-tiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico.

MS calc. para ($C_{31}H_{40}N_4O_3S + H$)⁺: 549.

MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 549.

10

Etapa B

El éster *terc*-butílico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. La purificación se consiguió por HPLC de fase inversa sobre una columna Supelco ABZ plus usando un gradiente de acetonitrilo al 45-50%/agua como eluyente y análisis de las fracciones por espectroscopía de masas por electronebulización. El segundo componente en eluir se recogió y se confirmó por estudios nOe que era el *compuesto del título*, aislado en forma de un sólido. El primer componente eluido era el epímero 4- α (Ejemplo 56).

20 MS calc. para ($C_{27}H_{32}N_4O_3S + H$)⁺: 493.

MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 493.

Ejemplo 56

Ácido rel-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilbenzoyl)-2-isobutyl-4-(pirimidin-4-il)-5-(1,3-tiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico

30



35

El primer componente en eluir del Ejemplo 55, Etapa B, se recogió y se confirmó por estudios nOe que era el *compuesto del título*, aislado en forma de un sólido.

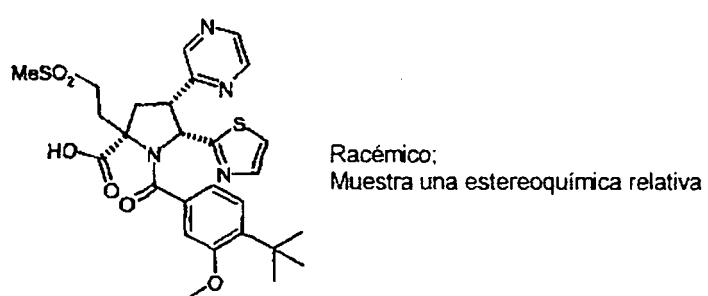
40 MS calc. para ($C_{27}H_{32}N_4O_3S + H$)⁺: 493.

MS encontrado (electronebulización): ($M-H$)⁺ = 493.

Ejemplo 57

Ácido rel-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butyl-3-metoxibenzoíl)-2-(2-(metilsulfonil)ethyl)-4-pirazin-2-il-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico

55



60

65

ES 2 289 161 T3

Etapa A

El Intermedio 83 se hizo reaccionar con cloruro de 4-*terc*-butil-3-metoxibenzóilo de una manera similar a la descrita en el Intermedio 3 para producir ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-(2-(metilsulfonil)ethyl)-5-4-pirazin-2-il-3-(4-dimetilaminofenil)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico.

MS calc. para ($C_{31}H_{40}N_4O_6S_2 + H$)⁺: 629.

MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 629.

10

Etapa B

El éster *terc*-butílico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.

MS calc. para ($C_{27}H_{32}N_4O_6S_2 + H$)⁺: 573.

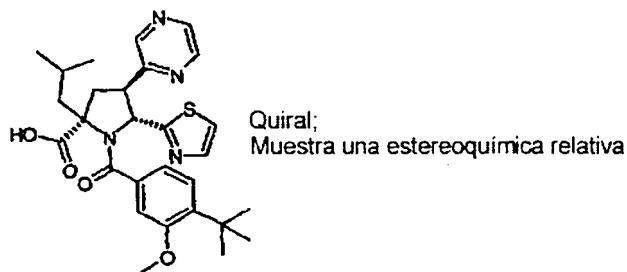
MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 573.

20

Ejemplo 58

*Enantiómero de ácido *rel*-(2*S*,4*R*,5*R*)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico*

30



35

40

Etapa A

El Intermedio 27 se epimerizó en la posición C4 usando hidróxido sódico metanólico de una manera similar a la descrita en el Intermedio 77. La purificación se realizó por TLC preparativa, eluyendo con ciclohexano/acetato de etilo (1:1, v/v), produciendo el enantiómero de ácido *rel*-(2*S*,4*R*,5*R*)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico en forma de un sólido.

MS calc. para ($C_{32}H_{42}N_4O_4S + H$)⁺: 579.

45

MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 579.

50

Etapa B

El éster *terc*-butílico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.

MS calc. para ($C_{28}H_{34}N_4O_4S + H$)⁺: 523.

55

MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 523.

60

65

Ejemplo 59

Enantiómero A de ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butil-3-metilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico

5



10

Etapa A

20

El Intermedio 92 se hizo reaccionar con cloruro de 4-*terc*-butil-3-metilbenzoilo de una manera similar a la descrita en el Intermedio 3 para producir el enantiómero A de ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butil-3-metilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico.

25

MS calc. para ($C_{32}H_{42}N_4O_3S + H$)⁺: 563.

MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 563.

30

Etapa B

El éster *terc*-butílico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. El compuesto se purificó por SPE (C_{18}) eluyendo con agua seguido de acetonitrilo para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.

35

MS calc. para ($C_{28}H_{34}N_4O_3S + H$)⁺: 507.

MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 507.

40

Ejemplo 60

Ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoyl)-2-metil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico

45



50

Etapa A

60

El Intermedio 85 se hizo reaccionar con cloruro de 4-*terc*-butil-3-metoxibenzoflo de una manera similar a la descrita en el Intermedio 3 para producir ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoyl)-2-metil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico.

65

MS calc. para ($C_{29}H_{36}N_4O_4S + H$)⁺: 537.

MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 537.

Etapa B

El éster *terc*-butílico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.

5

MS calc. para ($C_{25}H_{28}N_4O_4S + H$)⁺: 481.

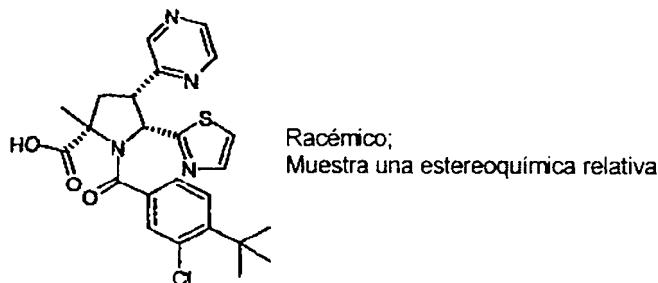
MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 481.

10

Ejemplo 61

*Ácido rel-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-clorobenzoyl)-2-metil-4-(pirazin-4-il)-3-(1,3-tiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico*

15



30

Etapa A

El Intermedio 85 se hizo reaccionar con cloruro de 4-*terc*-butil-3-clorobenzoilo de una manera similar a la descrita en el Intermedio 3 para producir ácido *rel*-(2S,4S,3R)-1-(4-*terc*-butil-3-clorobenzoyl)-2-metil-4-(pirazin-4-il)-5-(1,3-tiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico.

35

MS calc. para ($C_{28}H_{33}ClN_4O_3S + H$)⁺: 541/543.

MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 541/543.

40

Etapa B

El éster *terc*-butílico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.

45

MS calc. para ($C_{24}H_{25}ClN_4O_3S + H$)⁺: 485/487.

MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 485/487.

50

Ejemplo 62

*Ácido (2S,4R,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoyl)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(piridin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, sal sódica*

55



ES 2 289 161 T3

Etapa A

Se epimerizó ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-(piridin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico, del Ejemplo 26, Etapa A, en la posición C4 usando hidróxido sódico metanolílico de una manera similar a la descrita en el Intermedio 77. La reacción se calentó durante 8 días a 55°C. Después de la extracción y la evaporación de la fase orgánica, no se requirió purificación adicional, produciendo de esta manera ácido (2S,4R,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(piridin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico en forma de un sólido.

10 MS calc. para ($C_{34}H_{43}N_4O_4 + H$)⁺: 573.

MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 573.

15 Etapa B

El éster *terc*-butílico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. Después de la retirada del TFA al vacío, el residuo se disolvió en THF (6 ml) y se trató con una solución de hidróxido sódico (0,1 N, 1,9 ml). El THF se retiró al vacío y el residuo se disolvió en agua y se liofilizó para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.

20 MS calc. para ($C_{30}H_{35}N_4O_4 + H$)⁺: 517.

MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 517.

25

Ejemplo 63

Ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-4-il)pirrolidina-2-carboxílico

35



40

45

Etapa A

El Intermedio 53 se hizo reaccionar con cloruro de 4-*terc*-butil-3-metilbenzoilo de una manera similar a la descrita en el Intermedio 3 para producir ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metilbenzoil)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-(1,3-tiazol-4-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico.

50 MS calc. para ($C_{32}H_{42}N_2O_3S + H$)⁺: 563.

MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 563.

55

Etapa B

60 El éster *terc*-butílico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. El compuesto se purificó por SPE (C_{18}) eluyendo con agua seguido de acetonitrilo para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.

MS calc. para ($C_{28}H_{34}N_4O_3S + H$)⁺: 507.

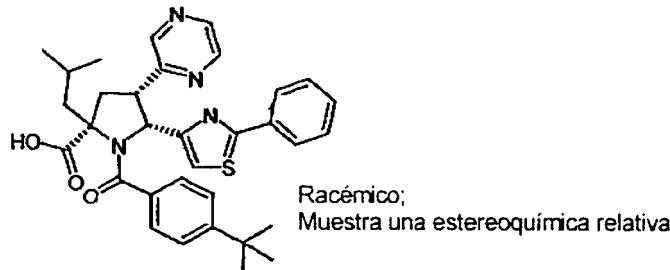
65

MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 507.

Ejemplo 64

Ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)pirrolidina-2-carboxílico

5



Etapa A

20 El Intermedio 86 se hizo reaccionar con cloruro de 4-*terc*-butilbenzoilo de una manera similar a la descrita en el Intermedio 3 para producir ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico.

25 MS calc. para ($C_{37}H_{44}N_4O_3S + H$)⁺: 625.

MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 625.

Etapa B

30 El éster *terc*-butílico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 y se purificó por HPLC de fase inversa para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.

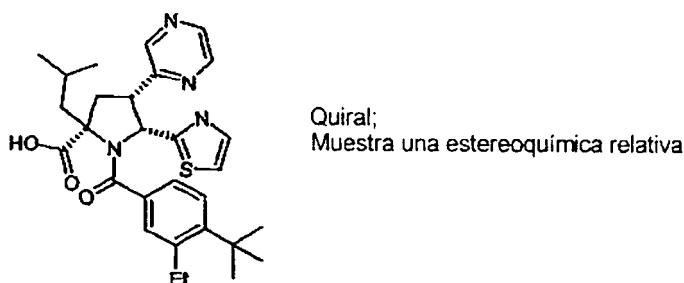
35 MS calc. para ($C_{33}H_{36}N_4O_3S + H$)⁺: 569.

MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 569.

40 Ejemplo 65

Enantiómero A de ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butil-3-etylbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico

45



Etapa A

50 El Intermedio 92 se hizo reaccionar con cloruro de 4-*terc*-butil-3-etylbenzoilo (preparado a partir de ácido 4-*terc*-butil-3-etylbenzoico, Intermedio 90) de una manera similar a la descrita en el Intermedio 3 para producir el enantiómero A de ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butil-3-etylbenzoil)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico.

55 MS calc. para ($C_{33}H_{44}N_4O_3S + H$)⁺: 577.

MS encontrado (electronebulización): ($M+H$)⁺ = 577.

Etapa B

El éster *terc*-butílico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.

5 MS calc. para $(C_{29}H_{36}N_4O_3S + H)^+$: 521.

MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 521$.

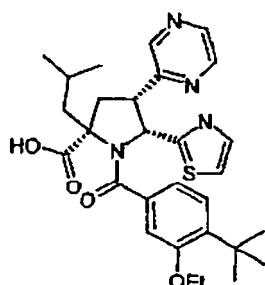
10

Ejemplo 66

Enantiómero A de ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butil-3-etoxybenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico

15

20



Quiral;
Muestra una estereoquímica relativa

25

30

Etapa A

El Intermedio 92 se hizo reaccionar con cloruro de 4-*terc*-butil-3-etoxybenzoilo (preparado a partir de ácido 4-*terc*-butil-3-etoxybenzoico, Intermedio 91) de una manera similar a la descrita en el Intermedio 3 para producir el enantiómero A de ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butil-3-etoxybenzoil)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico.

35

MS calc. para $(C_{33}H_{44}N_4O_4S + H)^+$: 593.

40

MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 593$.

45

Etapa B

El éster *terc*-butílico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.

50

MS calc. para $(C_{29}H_{36}N_4O_4S + H)^+$: 537.

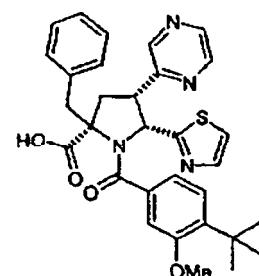
MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 537$.

55

Ejemplo 67

Ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxybenzoil)-2-(fenilmetil)-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico

60



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

65

ES 2 289 161 T3

Etapa A

El Intermedio 94 se hizo reaccionar con cloruro de 4-*terc*-butil-3-metoxibenzoilo de una manera similar a la descrita en el Intermedio 3 para producir ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-(fenilmetil)-4-pirazin-2-il-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico.

MS calc. para ($C_{35}H_{40}N_4O_4S + H$)⁺: 613.

MS encontrado (electronebulización): (M+H)⁺ = 613.

10

Etapa B

El éster *terc*-butílico de la etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.

MS calc. para ($C_{31}H_{32}N_4O_4S + H$)⁺: 557.

MS encontrado (electronebulización): (M+H)⁺ = 557.

20

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden formularse para administración por cualquier vía conveniente, y por lo tanto la invención también incluye dentro de su alcance composiciones farmacéuticas para uso en terapia, que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal fisiológicamente aceptable o solvato del mismo en mezcla con uno o más diluyentes o vehículos fisiológicamente aceptables.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por diferentes vías que incluyen la administración intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, oral, tópica, transdérmica o transmucosa. Para la administración sistémica, se prefiere la administración oral. Para la administración oral, por ejemplo, los compuestos pueden formularse en formas de dosificación orales convencionales tales como cápsulas, comprimidos y preparaciones líquidas tales como jarabes, elixires y gotas concentradas.

Como alternativa, puede usarse la inyección (administración por vía parenteral), por ejemplo, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal y subcutánea. Para inyección, los compuestos de la invención se formulan en soluciones líquidas, preferiblemente en tampones o soluciones fisiológicamente compatibles, tales como solución salina, solución de Hank o solución de Ringer. Además, los compuestos pueden formularse en forma sólida y redissolverse o suspenderse inmediatamente antes del uso. También pueden producirse formas liofilizadas.

La administración sistémica también puede realizarse a través de la mucosa o por medios transdérmicos. Para la administración transmucosa o transdérmica, en la formulación se usan penetrantes apropiados para la barrera a atravesar. Tales penetrantes se conocen generalmente en la técnica, e incluyen, por ejemplo, para la administración transmucosa, sales biliares y derivados de ácido fusídico. Además, pueden usarse detergentes para facilitar la penetración. La administración transmucosa, por ejemplo, puede realizarse a través de pulverizadores nasales, supositorios rectales o supositorios vaginales.

45

Para la administración tópica, los compuestos de la invención pueden formularse en pomadas, ungüentos, geles o cremas, como se conoce generalmente en la técnica.

Las cantidades de los diversos compuestos a administrar pueden determinarse mediante procedimientos convencionales que tienen en cuenta factores tales como la potencia del compuesto (Cl_{50}), la eficacia (CE_{50}) y la vida media biológica (del compuesto), la edad, tamaño y peso del paciente, y la enfermedad o trastorno asociado con el paciente. La importancia de estos y otros factores a considerar se conoce por los especialistas en la técnica.

Las cantidades administradas también dependen de las vías de administración y del grado de biodisponibilidad oral. Por ejemplo, para los compuestos con baja biodisponibilidad oral, habrá que administrar dosis relativamente superiores. La administración oral es el método de administración preferido para los compuestos de la presente invención.

Preferiblemente, la composición está en una forma de dosificación unitaria. Para aplicación oral, por ejemplo, puede administrarse un comprimido o cápsula, para aplicación nasal, puede administrarse una dosis de aerosol medida, para aplicación transdérmica, puede administrarse una formulación tópica o parche y para liberación transmucosa, puede administrarse un parche bucal. En cualquier caso, la dosificación es tal que el paciente puede administrarse una sola dosis.

65 Cada unidad de dosificación para administración oral contiene adecuadamente de 0,01 a 500 mg/kg, y preferiblemente de 0,1 a 50 mg/kg, de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculada como la base libre. La dosificación diaria para las vías parenteral, nasal, inhalación oral, transmucosa o transdérmica contiene adecuadamente de 0,01 mg a 100 mg/kg, de un compuesto de Fórmula (I). Una formulación tópica contie-

ES 2 289 161 T3

ne adecuadamente de 0,01 a 5,0% de un compuesto de Fórmula (I). El ingrediente activo puede administrarse de 1 a 6 veces al día, preferiblemente una vez, suficiente para mostrar la actividad deseada, como resulta obvio para un especialista en la técnica.

- 5 Las composiciones de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables que son activas cuando se administran por vía oral pueden formularse en forma de jarabes, comprimidos, cápsulas y pastillas. Una formulación en forma de jarabe consistirá generalmente en una suspensión o solución del compuesto o sal en un vehículo líquido, por ejemplo, etanol, aceite de cacahuete, aceite de oliva, glicerina o agua con un agente aromatizante o colorante. Cuando la composición está en forma de un comprimido, puede usarse cualquier vehículo farmacéutico usado habitualmente para preparar formulaciones sólidas. Los ejemplos de tales vehículos incluyen estearato de magnesio, terra alba, talco, gelatina, goma arábica, ácido esteárico, almidón, lactosa y sacarosa. Cuando la composición está en forma de una cápsula, cualquier encapsulación convencional es adecuada, por ejemplo usando los vehículos mencionados anteriormente en una envuelta de cápsula de gelatina dura. Cuando la composición está en forma de una cápsula con envuelta de gelatina blanda, puede considerarse cualquier vehículo farmacéutico usado habitualmente para preparar dispersiones o suspensiones, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites, y se incorporan en una envuelta de cápsula de gelatina blanda.
- 10
- 15

Las composiciones parenterales típicas consisten en una solución o suspensión de un compuesto o sal en un vehículo acuoso o no acuoso, estéril, que contiene opcionalmente un aceite parenteralmente aceptable, por ejemplo, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de cacahuete o aceite de sésamo.

20 Las composiciones típicas para inhalación están en forma de una solución, suspensión o emulsión que puede administrarse en forma de un polvo seco o en forma de un aerosol usando un propelador convencional tal como diclorodifluorometano o triclorofluorometano.

25 Una formulación de supositorio típica comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que es activa cuando se administra de esta manera, con un agente aglutinante y/o lubricante, por ejemplo, glicoles poliméricos, gelatinas, manteca de cacao u otras ceras vegetales o grasas con bajo punto de fusión o sus análogos sintéticos.

30 Las formulaciones dérmicas y transdérmicas típicas comprenden un vehículo acuoso o no acuoso convencional, por ejemplo, una crema, pomada, loción o pasta, o están en forma de un esparadrapo, parche o membrana medicados.

35 No se esperan efectos toxicológicos inaceptables cuando los compuestos de la presente invención se administran de acuerdo este documento.

Ensayo

40 El potencial de los compuestos de la invención para inhibir la actividad polimerasa de NS5B de HCV de tipo silvestre puede demostrarse, por ejemplo, usando el siguiente ensayo *in vitro*:

Detección *in vitro* de inhibidores de la actividad ARN Polimerasa dependiente de ARN de HCV

45 La incorporación de [³H]-UMP en el ARN se siguió por la absorción del polímero de ARN en un filtro de fibra de vidrio DEAE. Como sustrato de homopolímero se usó una plantilla sintética consistente en oligoU de 16 unidades hibridado con polirA (10:1 p/p).

50 Las condiciones de reacción fueron [³H]-UTP 22 μM (0,75 Ci/mMol), Ditioltreitol 1 mM, MgCl₂ 3,2 mM, Tris-HCl 20 mM, pH 7,0, 10 μg/ml de poliA-oligoU y NaCl 90 mM. Debe tenerse en cuenta que se añade NaCl 50 mM con la enzima.

55 Se diluyó ARN polimerasa de HCV (NS5B de longitud completa recombinante (Lohmann *et al*, J. Virol. 71 (11), 1997, 8416 “Biochemical properties of hepatitis C virus NS5B RNA-dependent RNA polymerase and identification of amino acid sequence motifs essential for enzymatic activity”) expresada en baculovirus y purificada hasta la homogeneidad a aproximadamente 50 μg proteína/ml (dependiendo de la actividad específica) en Hepes 50 mM, pH 7,0, NaCl 0,5 M, glicerol al 20%, Triton X-100 al 0,05%, Ditioltreitol 5 mM, EDTA 0,1 mM.

60 Se preparó mezcla de tampón concentrado 5x usando Tris-HCl 1 M (pH 7,0, 1 ml), MgCl₂ 1 M (0,16 ml), Ditioltreitol 1 M (0,05 ml), NaCl 5 M (0,4 ml) y agua (8,4 ml), *Total* 10 ml.

65 Se preparó mezcla de sustrato usando mezcla de tampón concentrado 5x (12 μl), [³H]-UTP (1 μCi/μl; 21,7 μM, 1 μl), UTP 22 μM (100 μM, 13,2 μl), 10 μg/ml de poliA-oligoU (100 μg/ml, 6 μl) y agua (12,8 μl), *Total* 45 μl.

El ensayo se preparó usando mezcla de sustrato (45 μl), compuesto (10 μl) y enzima diluida (añadida en último lugar para empezar la reacción) (5 μl), *Total* 60 μl.

ES 2 289 161 T3

La reacción se realizó en una placa de 96 pocillos, transparente, de fondo en U. La reacción se mezcló en un agitador de placas, después de la adición de la enzima, y se incubó durante 2 h a 22°C. Después de este periodo de tiempo, la reacción se detuvo mediante la adición de 25 µl de EDTA 100 mM.

- 5 Un Filtermat DEAE (Parte N° 1205-405 de Pharmacia) se prelavó en agua y alcohol y se secó. Se salpicaron 2 x 20 µl de la mezcla de ensayo inactivada en un cuadrado del Filtermat DEAE. El Filtermat DEAE se lavó 2 veces durante 15 min en tampón SSC (NaCl 0,3 M, citrato-Na 30 mM) seguido de 2 lavados de 2 min en agua y 1 lavado de 1 min en alcohol. El Filtermat se secó y se cerró en una bolsa junto con 10 ml de líquido de centelleo OptiScint HiSafe. La radiactividad presente en el filtermat se detectó por recuento de centelleo en un contador Wallac 1205 Betaplate.
- 10 Después de restar los niveles de fondo sin enzima, cualquier reducción en la cantidad de radiactividad incorporada en presencia de un compuesto, en comparación con la observada en ausencia del compuesto, se consideró una medida del nivel de inhibición. Se ensayaron diez concentraciones de compuestos en diluciones de dos o tres veces. A partir de los recuentos, se calculó el porcentaje de inhibición a la máxima concentración ensayada o los valores de CI_{50} para los compuestos usando los paquetes de software Grafit3 o Grafit4.

15 Todos los compuestos ejemplificados tuvieron un valor de CI_{50} de <50 µM en el ensayo descrito anteriormente. Por consiguiente, los compuestos de la invención tienen un efecto terapéutico beneficioso potencial en el tratamiento y profilaxis del HCV. Los compuestos preferidos tenían un valor de CI_{50} de <0,3 µM.

20 De esta manera, como un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato fisiológicamente aceptable del mismo para uso en terapia médica humana o veterinaria, particularmente en el tratamiento y/o profilaxis de una infección viral, particularmente una infección por VIH.

25 Se apreciará que la referencia en este documento al tratamiento incluye, pero sin limitación, la prevención, retraso, profilaxis, terapia y cura de la enfermedad. Se apreciará además que las referencias de este documento a tratamiento o profilaxis de una infección por HCV incluyen tratamiento o profilaxis de enfermedades asociadas a HCV tales como fibrosis hepática, cirrosis y carcinoma hepatocelular.

30 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal fisiológicamente aceptable o solvato del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones virales, particularmente la infección por HCV.

35 En un aspecto adicional o alternativo, se proporciona un método para el tratamiento de un ser humano o animal con infección viral, particularmente infección por HCV, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto humano o animal una cantidad eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) o una sal fisiológicamente aceptable o solvato del mismo.

40 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención también pueden usarse en combinación con otros agentes terapéuticos, por ejemplo, terapias inmunes (por ejemplo, interferón), vacunas terapéuticas, agentes antifibróticos, agentes antiinflamatorios tales como corticosteroides o AINE, broncodilatadores tales como agonistas beta-2 adrenérgicos y xantinas (por ejemplo, teofilina), agentes mucolíticos, antimuscarínicos, antileucotrienos, inhibidores de la adhesión celular (por ejemplo, antagonistas de ICAM), antioxidantes (por ejemplo, N-acetilcisteína), agonistas de citoquinas, antagonistas de citoquinas, surfactantes pulmonares y/o agentes antimicrobianos y antivirales (por ejemplo, ribavirina y amantidina). Las composiciones de acuerdo con la invención también pueden usarse en combinación con una terapia de reemplazo de genes.

45 De esta manera, la invención proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una sal fisiológicamente aceptable o solvato del mismo junto con otro agente terapéuticamente activo.

50 Las combinaciones mencionadas anteriormente se pueden presentar convenientemente para uso en forma de una formulación farmacéutica, así que las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se ha definido antes junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo representan un aspecto adicional de la invención.

55 Los componentes individuales de tales combinaciones pueden administrarse secuencial o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas. Los especialistas en la técnica apreciarán fácilmente las dosis apropiadas de agentes terapéuticos conocidos.

60

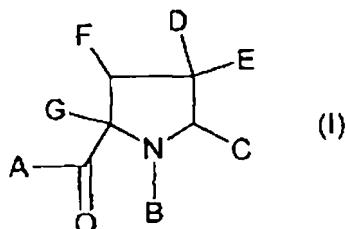
65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)

5

10



15

en la que:

A representa OR^1 , NR^1R^2 o R^1 , donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo; o R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo cíclico, saturado, de 5 ó 6 miembros;

B representa $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, donde R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en arilo y heteroarilo;

C representa alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo o heterociclico;

25

D representa un anillo heterocíclico de 6 miembros, saturado o insaturado, que comprende tres o más átomos de carbono, pudiendo estar cada uno de ellos opcionalmente sustituido con R^4 y R^5 , y uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, opcionalmente sustituido con hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, SO_2R^3 , arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo; O; y S, opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de oxígeno; donde el anillo de 6 miembros puede estar unido en cualquier átomo de carbono endocíclico, y puede estar opcionalmente condensado con un anillo carbocíclico o heterocíclico, de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente sustituido a su vez en un átomo no condensado con alquilo C_{1-6} , halo, OR^8 , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, CO_2H , CO_2R^3 , NR^6R^7 , $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^3$, NHCO_2R^3 , $\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, $\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$, SO_2R^3 , nitro, ciano, oxo, arilo, heteroarilo y heterociclico;

35

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halo, OR^8 , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, CO_2H , CO_2R^3 , NR^6R^7 , $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^3$, NHCO_2R^3 , $\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, $\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$, SO_2R^3 , nitro, oxo, arilo, heteroarilo y heterociclico;

40

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo y heteroarilo; y

R^8 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilalquilo o heteroarilalquilo;

E representa hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

45

F representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo o heteroarilo; y

G representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , heterocicliclalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo;

50

donde, a menos que se indique otra cosa,

el término “alquilo” se refiere a un grupo de hidrocarburo saturado o insaturado, lineal, ramificado o cíclico, opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , halo, OR^8 , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, CO_2H , CO_2R^3 , NR^6R^7 , $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^3$, NHCO_2R^3 , $\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, $\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$, SR^3 , SO_2R^3 , nitro, oxo, ciano y heterociclico;

55

el término “arilo” se refiere a un grupo aromático en el que al menos un anillo tiene un sistema de electrones pi conjugado, que contiene hasta dos sistemas de anillos conjugados o condensados y que está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , halo, OR^8 , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, CO_2H , CO_2R^3 , NR^6R^7 , $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^3$, NHCO_2R^3 , $\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, $\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$, SO_2R^3 , nitro, oxo, heterociclico, CF_3 , piridina, fenilo, ciano y NO_2 ;

60

el término “heteroarilo” se refiere a un grupo aromático de 5 ó 6 miembros que comprende de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre N, O y S, donde al menos un anillo tiene un sistema de electrones pi conjugado, que contiene hasta dos sistemas de anillos conjugados o condensados, y que está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , halo, OR^8 , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, CO_2H , CO_2R^3 , NR^6R^7 , $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^3$, NHCO_2R^3 , $\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$, $\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$, SO_2R^3 , nitro, oxo, heterociclico, CF_3 , piridina, fenilo, ciano y NO_2 ; y

los términos “heterocíclico” y “heterociclico” se refieren a un grupo de hidrocarburo cíclico, saturado, de 5 ó 6 miembros, opcionalmente sustituido, que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, opcionalmente

ES 2 289 161 T3

sustituido con hidrógeno, alquilo C₁₋₆, C(O)R³, SO₂R³, arilo o heteroarilo; O; y S, opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de oxígeno;

5 y sales, solvatos y ésteres de los mismos, con la condición de que cuando A es OR¹ entonces R¹ sea distinto de *terc*-butilo.

10 2. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que B representa C(O)R³, y R³ es fenilo sustituido en la posición para con *terc*-butilo y opcionalmente sustituido adicionalmente con metilo, etilo, metoxi, etoxi o halo.

15 3. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que B representa C(O)R³, y R³ representa fenilo sustituido en la posición para con *terc*-butilo y opcionalmente sustituido adicionalmente en la posición meta con metilo, etilo, metoxi, etoxi o halo.

20 4. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que C se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, arilo y heteroarilo.

25 5. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que D se selecciona entre el grupo (i) que consiste en piridilo, piranilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, 2H-1,2-oxazinilo, 2H-1,3-oxazinilo, 2H-1,4-oxazinilo, 2H-1,2-tiazinilo, 2H-1,3-tiazinilo, 2H-1,4-tiazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, 2H-1,2,4-oxadiazinilo, 2H-1,2,5-oxadiazinilo, 2H-1,3,4-oxadiazinilo, 2H-1,3,4-oxadiazinilo, 2H-1,3,5-oxadiazinilo, 2H-1,2,4-tiadiazinilo, 2H-1,2,6-tiadiazinilo, 2H-1,3,4-tiadiazinilo, 2H-1,3,5-tiadiazinilo, 1,4,2-dioxazinilo, 4H-1,3,5-ditiazinilo, 1,4,2-ditiazinilo, y derivados parcial o totalmente saturados de los mismos; cada uno de los cuales, cuando pueda aplicarse, puede estar opcionalmente sustituido a su vez en un átomo de carbono con R⁴ y R⁵, en un átomo de nitrógeno con hidrógeno, alquilo C₁₋₆, C(O)R³, SO₂R³, arilo, heteroarilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo, y en un átomo de azufre con uno o dos átomos de oxígeno; y cada uno de ellos puede estar opcionalmente condensado con dos átomos de carbono adyacentes del anillo con un anillo carbocíclico o heterocíclico, de 5 ó 6 miembros, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente sustituido a su vez en un átomo de carbono no condensado con alquilo C₁₋₆, halo, OR⁸, C(O)NR⁶R⁷, C(O)R³, CO₂H, CO₂R³, NR⁶R⁷, NHC(O)R³, NHCO₂R³, NHC(O)NR¹R², SO₂NR¹R², SO₂R³, nitro, ciano, oxo, arilo, heteroarilo y heterociclico;

30 6. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que D se selecciona entre piridilo opcionalmente sustituido con trifluorometilo o ciano; pirimidinilo; pirazinilo opcionalmente sustituido con metilo; piridazinilo opcionalmente sustituido con metilo; o quinoxalinilo.

35 7. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que G es alquilo C₁₋₆, bencilo, piridinilmetilo, N-metilaminocarbonil-metilo o aminocarbonilmetilo.

40 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;

45 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(5-metilpirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;

ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(piridin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;

50 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(piridin-4-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;

55 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirimidin-5-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;

ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(6-metilpiridazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;

60 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(piridin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;

ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(3-bromo-4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(piridin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;

65 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(3-bromo-4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(piridazin-3-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;

ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(3-bromo-4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(piridazin-3-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;

ES 2 289 161 T3

- ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-benzotiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;
- 5 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(3-bromo-4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-benzotiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;
- ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-clorobenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;
- 10 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;
- 15 *rel*-(2S,4S,5R)-1-(3-bromo-4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(piridin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida;
- ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(quinoxalin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;
- 20 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;
- ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;
- 25 *rel*-(2S,4S,5R)-1-(3-bromo-4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxamida;
- ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(piridin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;
- 30 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico;
- ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-clorobenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(piridin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;
- 35 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico;
- ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;
- 40 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(6-metilpirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;
- ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-fenilpirrolidina-2-carboxílico;
- 45 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-fenil-pirrolidina-2-carboxílico;
- ácido *rel*-(2S,4S,5S)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-metilpirrolidina-2-carboxílico;
- 50 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(piridin-3-il)pirrolidina-2-carboxílico;
- ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(tien-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;
- 55 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-4-il)pirrolidina-2-carboxílico;
- ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(2-dimetilamino-1,3-tiazol-4-il)pirrolidina-2-carboxílico;
- 60 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(tiazol-4-il)pirrolidina-2-carboxílico;
- ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(piridin-3-il)pirrolidina-2-carboxílico,
- 65 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-(piridin-2-ilmetil)-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;

ES 2 289 161 T3

ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-(N-metilaminocarbonil-etyl)-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;

ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-(aminocarbonilmetyl)-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;

ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(3-fenilfenil)pirrolidina-2-carboxílico;

(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxamida;

ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico;

ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(4-dimetilaminofenil)pirrolidina-2-carboxílico;

ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(4-dimetilaminofenil)pirrolidina-2-carboxílico;

ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-(1H-imidazol-4-ilmetil)-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;

ácido *rel*-(2S,4S,5S)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-isopropilpirrolidina-2-carboxílico;

ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-(2-(metiltio)etyl)-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico;

ácido *rel*-(25,4R,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;

ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico;

ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(4-cianopiridin-2-il)-5-(1,3-tiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico;

ácido *rel*-(2S,4R,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirimidin-4-il)-5-(1,3-tiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico;

ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirimidin-4-il)-5-(1,3-tiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico;

ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-(2-(metilsulfonil)etyl)-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;

ácido *rel*-(2S,4R,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;

ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;

ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;

ácido (2S,4R,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(piridin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;

ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-4-il)pirrolidina-2-carboxílico;

ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(2-fenil-1,3-tiazol-4-il)pirrolidina-2-carboxílico;

ES 2 289 161 T3

ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butil-3-etilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;

5 ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butil-3-etoxybenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico; y

ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-(fenilmetil)-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;

10 y sales, solvatos, ésteres y enantiómeros individuales de los mismos.

9. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con cualquier reivindicación anterior junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo.

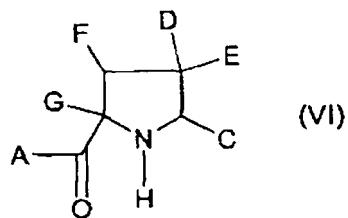
15 10. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, presentada en una forma de dosificación oral.

11. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 para uso en terapia médica.

20 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la terapia médica es el tratamiento de infección por HCV.

25 13. Uso de un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de infección por HCV.

14. Un proceso para la preparación de compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende reacción de un compuesto de Fórmula (VI)



40 en la que A, C, D, E, F y G son como se han definido anteriormente para la Fórmula (I) y donde A es OR¹ y R¹ es hidrógeno, opcionalmente A se desprotege con un grupo protector de hidroxi adecuado; con un agente de acilación adecuado, por ejemplo R³C(O)-hal, donde hal es un átomo de halo y donde A es hidroxi protegido, seguido de una etapa de desprotección.

45

50

55

60

65