



(19)



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

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

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

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

(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

(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 gripal, 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 proteinasas codificadas por el hospedador y por el virus (Rice, CM. (1996) en B.N. Fields, D.M.Knipe y P.M. Howley (eds) *Virology* 2ª 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 tracto 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

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.

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

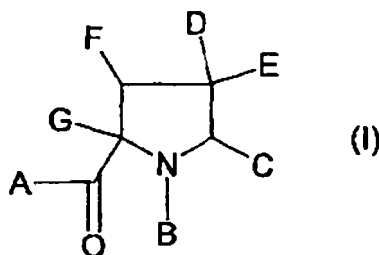
El documento WO99/54299A, publicado el 28 de Octubre de 1999, describe ciertos compuestos de pirrolidina sustituidos que tienen actividad inhibidora de neuraminidasa.

Compendio de la invención

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

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I):



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 $C(O)R^3$, donde R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo;

C representa alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo o heterociclilo;

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} , $C(O)R^3$, 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 , $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^3$, CO_2H , CO_2R^3 , NR^6R^7 , $NHC(O)R^3$, $NHCO_2R^3$, $NHC(O)NR^1R^2$, $SO_2NR^1R^2$, SO_2R^3 , nitro, ciano, oxo, arilo, heteroarilo y heterociclilo;

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halo, OR^8 , $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^3$, CO_2H , CO_2R^3 , NR^6R^7 , $NHC(O)R^3$, $NHCO_2R^3$, $NHC(O)NR^1R^2$, $SO_2NR^1R^2$, SO_2R^3 , nitro, oxo, arilo, heteroarilo y heterociclilo;

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} ;

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

G representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heterociclilalquilo, 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 *tert*-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 heterociclilo.

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, heterociclilo, 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, heterociclilo, CF₃, piridina, fenilo, ciano y NO₂.

Como se usan en este documento, los términos “heterocíclico” y “heterociclilo” 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 *tert*-butilo; se prefiere aún más que R³ represente fenilo sustituido en la posición *para* con *tert*-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-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 heterociclilo; 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 heterociclilo.

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.

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.

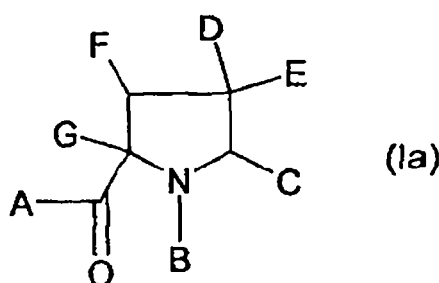
Preferiblemente, E es hidrógeno.

Preferiblemente, F es hidrógeno.

Preferiblemente, G se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , arilalquilo y heteroarilalquilo; más preferiblemente, G es alquilo C_{1-6} , bencilo, piridinilmetilo, N-metilaminocarbonilmetilo o aminocarbonilmetilo; aún más preferiblemente, G es isobutilo, piridin-2-ilmetilo o bencilo.

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):



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 $C(O)R^3$, donde R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo;

C representa alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo o heterociclilo;

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} , $C(O)R^3$, 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 de carbono no condensado con alquilo C_{1-6} , halo, OR^8 , $C(O)NR^6R^7$, CO_2R^3 , NR^6R^7 , $NHC(O)R^3$, $NHCO_2R^3$, $NHC(O)NR^1R^2$, $SO_2NR^1R^2$, SO_2R^3 , nitro, oxo, arilo, heteroarilo y heterociclilo;

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halo, OR^8 , $C(O)NR^6R^7$, CO_2R^3 , NR^6R^7 , $NHC(O)R^3$, $NHCO_2R^3$, $NHC(O)NR^1R^2$, $SO_2NR^1R^2$, SO_2R^3 , nitro, oxo, arilo, heteroarilo y heterociclilo;

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} ;

F representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo o heteroarilo; y

G representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , heterociclilalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo; y sales y solvatos de los mismos, con la condición de que cuando A es OR^1 entonces R^1 sea distinto de *tert*-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;

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

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

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

15 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;

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

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

25 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;

30 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-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-benzotiazol-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-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;

40 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;

45 *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;

50 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;

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;

55 *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;

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

65 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;

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;

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

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

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;

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;

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,

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;

ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-(aminocarbonilmetil)-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;

(2S,4R,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(5-trifluorometilpiridin-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)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;

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;

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)etil)-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-metilbenzoil)-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-metil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico;

ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-clorobenzoil)-2-metil-4-(pirazin-4-il)-5-(1,3-tiazol-5-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;

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

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;

y sales, solvatos, ésteres y enantiómeros individuales de los mismos.

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.

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, málico, isetiónico, 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.

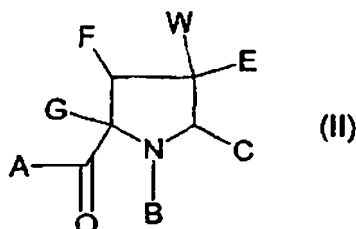
La presente invención también se refiere a solvatos de los compuestos de Fórmula (I), por ejemplo hidratos.

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, alcoxilalquilo (por ejemplo, metoximetilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo), ariloxilalquilo (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

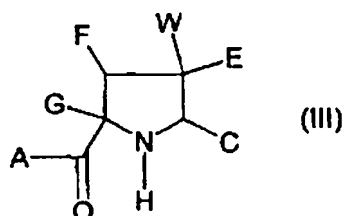
Se apreciará además que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas. Todos los tautómeros se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

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



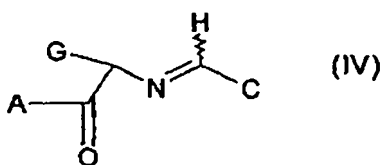
en la que A, B, C, E, F y G son como se han definido anteriormente para la Fórmula (I); W representa -CHO, -C(O)Me, -CO₂H, -CO₂R⁹, -C(O)NR⁶R⁷, -CN o -C(O)Hal; y R⁹ representa alquilo C₁₋₆ o arilalquilo; por cualquier método adecuado para la conversión del resto W en el resto D de fórmula (I). Los métodos 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)

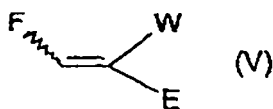


en la que A, C, E, F y G son como se han definido anteriormente para la Fórmula (I); y W es como se ha definido anteriormente para la Fórmula (II); con un agente de acilación adecuado, por ejemplo R³C(O)-hal, donde hal es un átomo de halo, preferiblemente cloro o bromo. Preferiblemente, la reacción se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

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



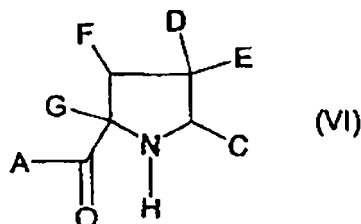
en la que A, C y G son como se han definido para la Fórmula (I) anterior; con un compuesto de fórmula (V)



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-diazabicyclo[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.

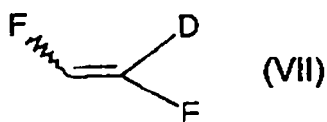
Los compuestos de Fórmula (IV) y (V) son conocidos en la técnica o pueden prepararse por procedimientos bibliográficos convencionales.

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



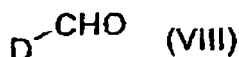
en la que A, C, D, E, F y G son como se han definido anteriormente para la Fórmula (I); con un agente acilante adecuado, por ejemplo $R^3C(O)-\text{hal}$, donde hal es un átomo de halo; preferiblemente cloro o bromo. Preferiblemente, la reacción se realiza en un disolvente adecuado, por ejemplo diclorometano,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

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



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.

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



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.

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



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 *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), o por un procedimiento de Heck con un acetileno seguido de reducción de Lindlar para dar la olefina.

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.

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

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 quiral. 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 quiral, según sea

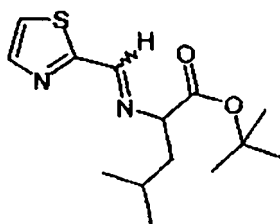
apropiado. Tales técnicas son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, un compuesto racémico de Fórmula (III) en la que W es C(O)NR⁶R⁷ y R⁶ y R⁷ son los dos hidrógenos puede resolverse por tratamiento con un ácido quiral tal como ácido (-)-di-O,O'-p-tolil-L-tartárico. Por ejemplo, un compuesto racémico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

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", 3ª Ed (1999), J Wiley y Sons.

Ejemplos

Intermedio 1

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

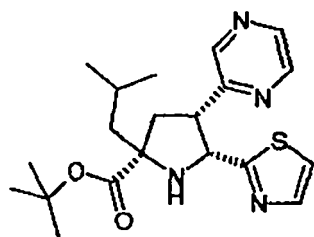


Una mezcla agitada de hidrocloreto de éster *terc*-butílico del ácido 2-amino-4-metilpentanoico (5,00 g, 22,34 mmol), 1,3-tiazol-2-carboxaldehído (2,53 g, 22,34 mmol) y trietilamina (3,1 ml, 22,3 mmol) en diclorometano (60 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 19 horas. La mezcla 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.

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).

Intermedio 2

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

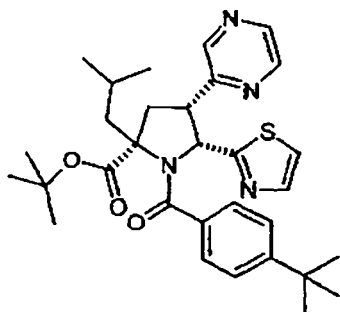
A una solución agitada y enfriada (0°C) del Intermedio 1 (0,202 g, 0,72 mmol) en THF anhidro (3 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió 2-vinilpirazina (104 µl, 1,1 mmol) seguido de bromuro de litio (0,131 g, 1,51 mmol) y trietilamina (153 µl, 1,1 mmol). La reacción se agitó en un baño de refrigeración 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.

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

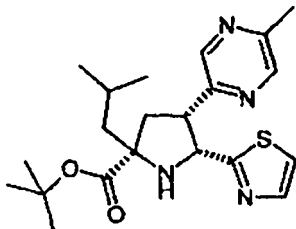
A una solución agitada del Intermedio 2 (86 mg, 0,22 mmol) en diclorometano anhidro (3 ml) se le añadieron trietilamina (38 μ l, 0,28 mmol) y cloruro de 4-*terc*-butilbenzoilo (47 μ l, 0,24 mmol). Esta mezcla se agitó durante 16 horas y después se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase 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.

MS calc. para $(\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} + \text{H})^+$: 549.

MS encontrado (electronebulización): $(\text{M} + \text{H})^+ = 549$.

Intermedio 4

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

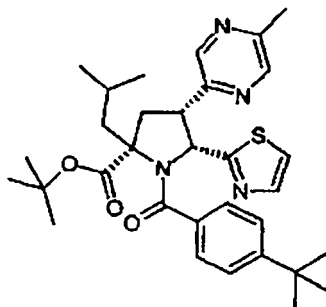
El *compuesto del título* se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 2, sustituyendo 2-vinilpirazina por 2-metil-5-vinilpirazina.

MS calc. para $(\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} + \text{H})^+$: 403.

MS encontrado (electronebulización): $(\text{M} + \text{H})^+ = 403$.

Intermedio 5

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

ES 2 289 161 T3

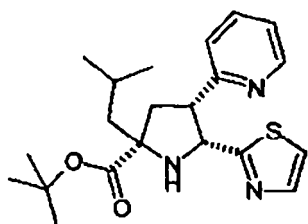
El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 4 de una manera similar a la descrita para el Intermedio 3.

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

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

Intermedio 6

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

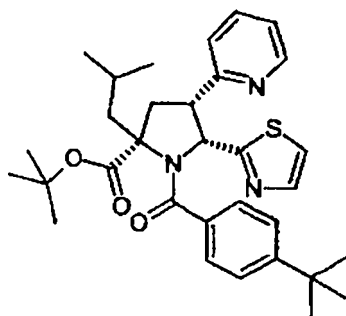
Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 2, reemplazando 2-vinilpirazina por 2-vinilpiridina. Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la reacción se calentó a reflujo durante 9 horas. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando ciclohexano-acetato 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*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilbenzoyl)-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.

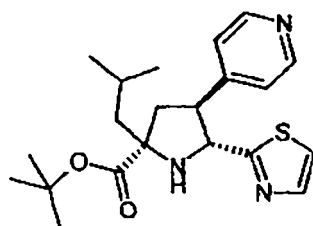
MS calc. para $(C_{32}H_{41}N_3O_3S + H)^+$: 548.

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

ES 2 289 161 T3

Intermedio 8

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

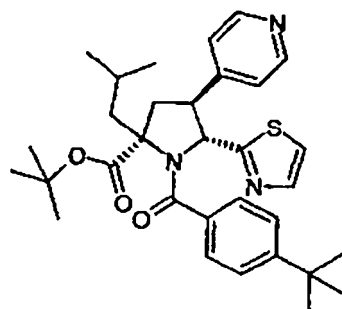
Se preparó como se ha descrito previamente para el Intermedio 2, sustituyendo 2-vinilpirazina por 4-vinilpiridina. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo como eluyente para proporcionar el *compuesto del título* en forma de un líquido.

MS calc. para (C₂₁H₂₉N₃O₂S + H)⁺: 388.

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

Intermedio 9

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

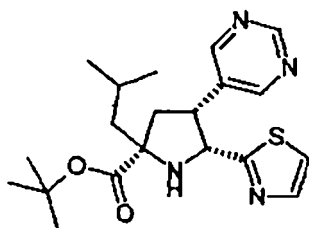
El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 8 de una manera similar a la descrita para el Intermedio 3. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando ciclohexano-acetato de etilo (3:2 v/v) como eluyente para proporcionar el *compuesto del título* en forma de una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

MS calc. para (C₃₂H₄₁N₃O₃S + H)⁺: 548.

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

Intermedio 10

Ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-2-isobutil-4-(pirimidin-5-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 5-vinilpirimidina*. 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

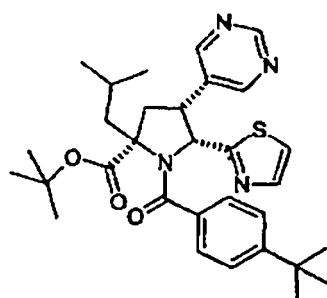
*{Se sintetizó 5-vinilpirimidina a partir de pirimidina-5-carboxaldehído (Peakdale Fine Chemicals) por una reacción de Wittig. Al aldehído (2,72 g, 25,2 mmol) en dioxano (25 ml) y agua (0,378 ml) se le añadieron bromuro de (metil)trifenilfosonio (9 g, 25,2 mmol) y carbonato potásico (4,35 g, 31,5 mmol). 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.

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

Intermedio 11

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

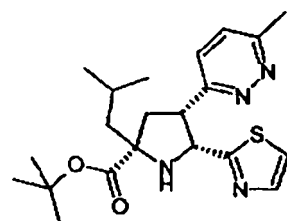
El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 10 de una manera similar a la descrita para el Intermedio 3. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando ciclohexano-acetato de etilo (1:1 v/v) como eluyente para proporcionar el *compuesto del título* en forma de una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

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

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

Intermedio 12

Ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-2-isobutil-4-(6-metilpiridazin-3-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 3-metil-6-vinilpiridazina*. El *compuesto del título* se usó sin purificación adicional después del tratamiento y se aisló en forma de un aceite.

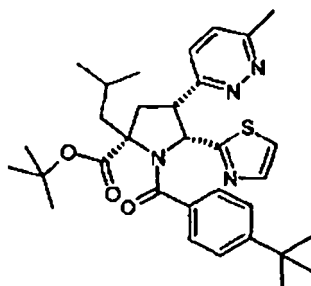
*{Se sintetizó 3-metil-6-vinilpiridazina en dos etapas a partir de 6-metil-3(2H)-piridazinona de acuerdo con los procedimientos descritos en Heterocycles, (1994) 38(6), 1273-1286}.

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

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

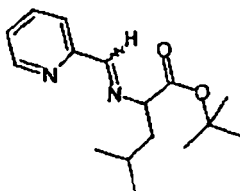
El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 12 de una manera similar a la descrita para el Intermedio 3. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando ciclohexano-acetato de etilo (3:1 v/v) como eluyente. La purificación adicional por HPLC de fase inversa sobre 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.

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

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

Intermedio 14

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

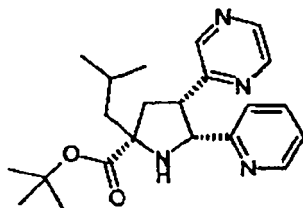


Una mezcla agitada de hidrocloreto de éster *terc*-butílico del ácido 2-amino-4-metilpentanoico (5,00 g, 22,35 mmol), piridina-2-carboxaldehído (2,12 ml, 22,35 mmol) y trietilamina (3,11 ml, 22,35 mmol) en diclorometano (75 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla 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.

¹H RMN (CDCl₃): δ 8,65 (ddd, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,12 (dt, 1H), 7,75 (ddt, 1H), 7,34 (ddd, 1H), 4,05 (dd, 1H), 1,79-1,85 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 0,95 (d, 3H) y 0,91 (d, 3H).

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

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.

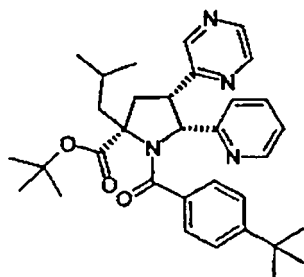
ES 2 289 161 T3

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

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

Intermedio 16

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



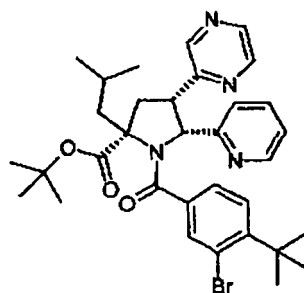
Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

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 SPE (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 amorfo.

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).

Intermedio 17

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

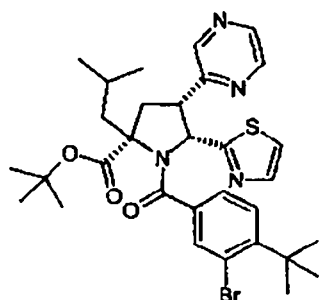
El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 15 de una manera similar a la descrita para el Intermedio 3 reemplazando cloruro de 4-*terc*-butilbenzoílo por cloruro de 3-bromo-4-*terc*-butilbenzoílo {sintetizado a partir de ácido 3-bromo-4-*terc*-butilbenzoico (Aust J.Chem. (1990), 43(5), 807-14)}. El producto se purificó por SPE (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.

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).

ES 2 289 161 T3

Intermedio 18

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

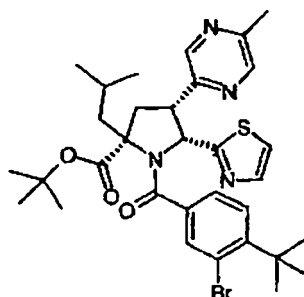
El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 2 de una manera similar a la descrita para el Intermedio 3 reemplazando cloruro de 4-*terc*-butilbenzoilo por cloruro de 3-bromo-4-*terc*-butilbenzoilo. El producto se purificó por SPE usando ciclohexano:acetato de etilo (1:1 v/v) como eluyente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

MS calc. para (C₃₁H₃₉BrN₄O₃S + H)⁺: 627/629.

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

Intermedio 19

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, éster *terc*-butílico



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

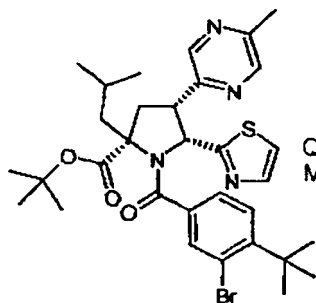
El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 4 de una manera similar a la descrita para el Intermedio 3 reemplazando cloruro de 4-*terc*-butilbenzoilo por cloruro de 3-bromo-4-*terc*-butilbenzoilo. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando ciclohexano-acetato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

MS calc. para (C₃₂H₄₁BrN₄O₃S + H)⁺: 641/643.

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

Intermedio 20

Enantiómero A obtenido a partir 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, éster *terc*-butílico



Quiral;
Muestra una estereoquímica relativa

ES 2 289 161 T3

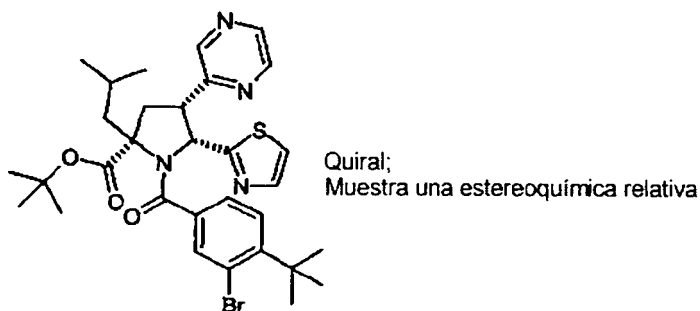
El Intermedio 19 se resolvió por HPLC preparativa sobre una columna de cromatografía Chiralpak AD usando heptano-isopropanol (70:30 v/v) como eluyente para producir los enantiómeros individuales con tiempos de retención de 4,0 minutos (*Enantiómero A*; el *compuesto del título*) y 6,9 minutos (*Enantiómero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

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

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

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

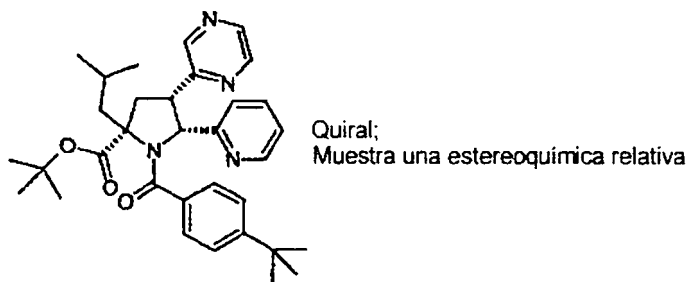


El Intermedio 18 se resolvió por HPLC preparativa sobre una columna de cromatografía Chiralpak AD usando heptano-isopropanol (85:15 v/v) como eluyente para producir los enantiómeros individuales con tiempos de retención de 5,9 minutos (*Enantiómero A*; el *compuesto del título*) y 10,7 minutos (*Enantiómero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

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).

Intermedio 22

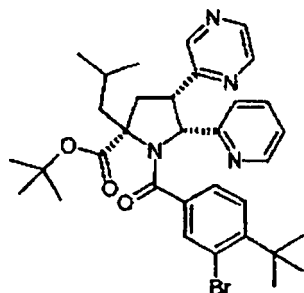
Enantiómero A obtenido a partir de ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-(piridin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico



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.

Intermedio 23

Enantiómero A obtenido a partir de 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

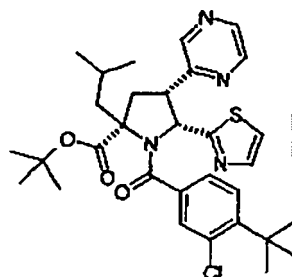


Quiral;
Muestra una estereoquímica relativa

El Intermedio 17 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 6,5 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.

Intermedio 24

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, éster terc-butílico



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

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-benzoílo por cloruro de 4-*terc*-butil-3-clorobenzoílo*. 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.

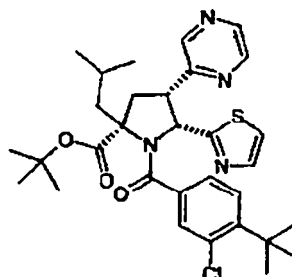
*{Se sintetizó cloruro de 4-*terc*-butil-3-clorobenzoílo a partir de ácido 4-*terc*-butil-3-clorobenzoico (J. Org. Chem. 30, 1965, 1581-1588)}.

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

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

Intermedio 25

Enantiómero A obtenido a partir de 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, éster terc-butílico



Quiral;
Muestra una estereoquímica relativa

ES 2 289 161 T3

El Intermedio 24 se resolvió por HPLC preparativa sobre una columna de cromatografía Chiralpak 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.

^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).

Intermedio 26

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, éster *terc*-butílico



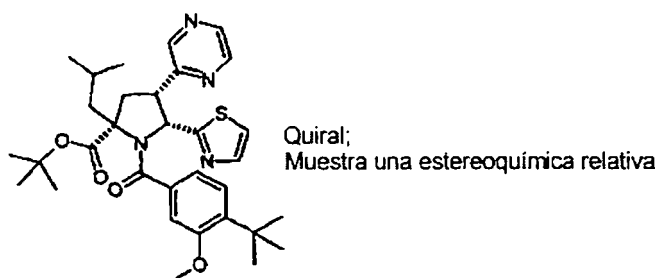
El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 2 de una manera similar a la descrita para el Intermedio 3 reemplazando cloruro de 4-*terc*-butilbenzoilo por cloruro de 4-*terc*-butil-3-metoxibenzoilo*. El producto se purificó por SPE usando ciclohexano:acetato de etilo (1:2 v/v) como eluyente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

^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).

Intermedio 27

Enantiómero A obtenido a partir 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, éster *terc*-butílico

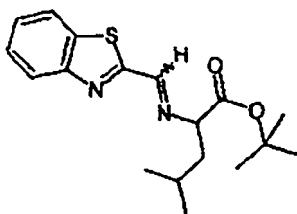


El Intermedio 26 se resolvió por HPLC preparativa sobre una columna de cromatografía Chiralpak AD usando heptano-isopropanol (85:15 v/v) como eluyente para producir los enantiómeros individuales con tiempos de retención de 8,5 minutos (*Enantiómero A*; el *compuesto del título*) y 13,8 minutos (*Enantiómero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

ES 2 289 161 T3

Intermedio 28

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

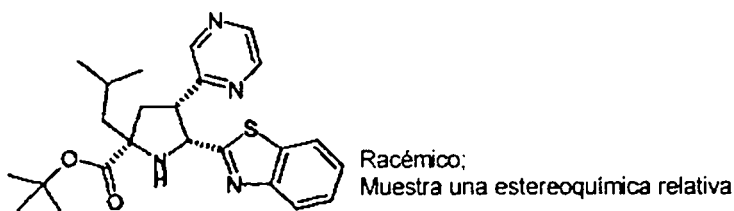


Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 14 reemplazando piridina-2-carboxaldehído por 1,3-benzotiazol-2-carboxaldehído. El *compuesto del título* se aisló en forma de un aceite.

^1H RMN (CDCl_3): δ 8,56 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,54-7,44 (m, 2H), 4,16 (dd, 1H), 1,93-1,78 (m, 2H), 1,66-1,53 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 0,97 (d, 3H) y 0,92 (d, 3H).

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



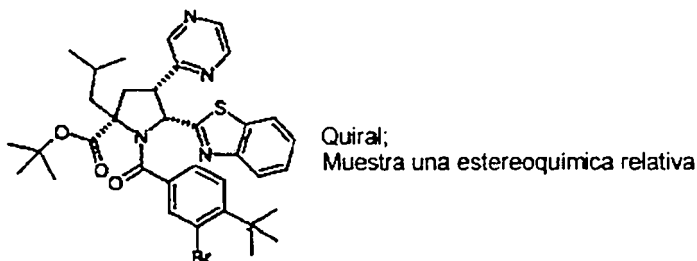
Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 2, reemplazando el Intermedio 1 por el Intermedio 28. Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la reacción se calentó a reflujo durante 9 horas. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando ciclohexano-acetato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

MS calc. para ($\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} + \text{H}$) $^+$: 439.

MS encontrado (electronebulización): ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ = 439.

Intermedio 30

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



Etapas 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 ($\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{BrN}_4\text{O}_3\text{S} + \text{H}$) $^+$: 677/679, MS encontrado (electronebulización): ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ = 677/679.

ES 2 289 161 T3

Etapa B

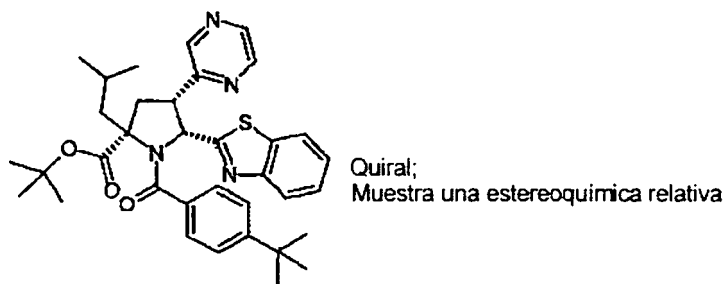
Después, el material racémico se resolvió por HPLC preparativa sobre una columna de cromatografía Chiralpak AD usando heptano-isopropanol (90:10 v/v) como eluyente para producir los enantiómeros individuales con tiempos de retención de 6,6 minutos (*Enantiómero A*, el *compuesto del título*) y 7,9 minutos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

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.

MS calc. para $(C_{35}H_{42}N_4O_3S + H)^+$: 599.

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

Etapa B

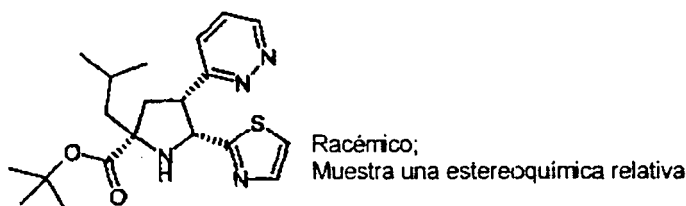
Después, el material racémico se resolvió por HPLC preparativa sobre una columna de cromatografía Chiralpak AD usando heptano-isopropanol (90:10 v/v) como eluyente para producir los enantiómeros individuales con tiempos de retención de 8 minutos (*Enantiómero A*; el *compuesto del título*) y 10 minutos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



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

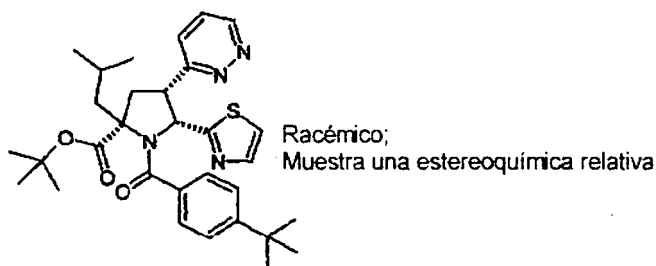
*{Se sintetizó 3-vinilpiridazina en dos etapas a partir de 3-(2H)-piridazinona de acuerdo con los procedimientos de Heterocycles (1994) 38(6), 1273-1286}.

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

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

Intermedio 33

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



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.

MS calc. para (C₃₁H₄₀O₃S + H)⁺: 549.

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

Intermedio 34

Ácido *rel*-(2S,4S,5R)-2-isobutil-4-quinoxalin-2-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 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.

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

MS calc. para (C₂₄H₃₀N₄O₂S + H)⁺: 439.

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

Intermedio 35

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



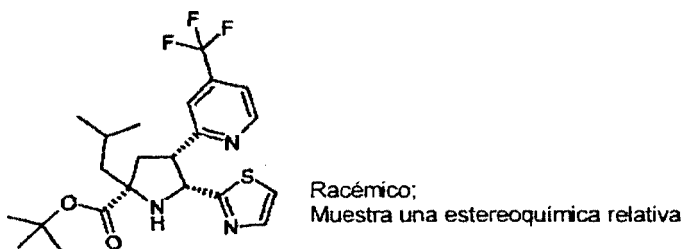
Éste se preparó a partir del Intermedio 34 de una manera similar a la descrita para el Intermedio 3. El producto se purificó por SPE usando ciclohexano-acetato de etilo (9:1 v/v) como eluyente para proporcionar el *compuesto del título* en forma de una espuma.

MS calc. para (C₃₅H₄₂N₄O₂S + H)⁺: 599.

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

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



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.

*{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}.

MS calc. para (C₂₂H₂₈F₃N₃O₂S + H)⁺: 456.

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

Intermedio 37

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



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.

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

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

Intermedio 38

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

Éste se preparó a partir del Intermedio 2 de una manera similar a la descrita para el Intermedio 3 reemplazando cloruro de 4-*terc*-butilbenzoílo por cloruro de 4-*terc*-butil-3-metilbenzoílo (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.

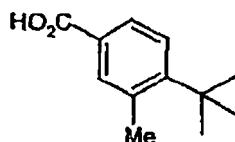
MS encontrado (electronebulización): $(M+H)^+ = 563$.

35

Intermedio 39

Ácido 4-*terc*-butil-3-metilbenzoico

40



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 reflujo 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 anhidro (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 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, para dar un aceite incoloro (38%). Después, 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.

MS calc. para $(C_{12}H_{16}O_2 + H)^+$: 191.

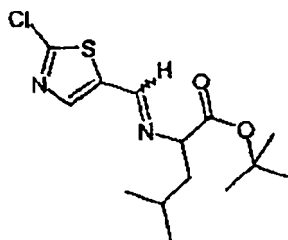
MS encontrado (electronebulización): $(M-H)^+ = 191$.

65

ES 2 289 161 T3

Intermedio 40

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

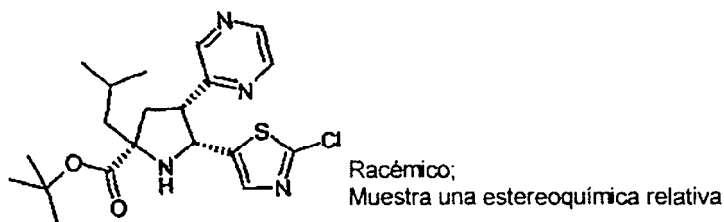


Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 1, reemplazando 1,3-tiazol-2-carboxaldehído por 2-cloro-1,3-tiazol-5-carboxaldehído.

¹H RMN (CDCl₃): 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*-(2*S*,4*S*,5*R*)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico



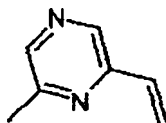
Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 2, reemplazando el Intermedio 1 por el Intermedio 40.

MS calc. para (C₂₀H₂₁ClN₄O₂S + H)⁺: 423/425.

MS encontrado (electronebulización): (M+H)⁺ = 423/425.

Intermedio 42

2-Vinil-6-metilpirazina



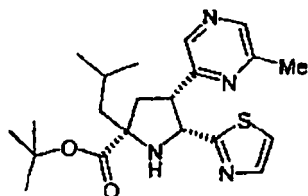
A una solución de 2,6-dimetilpirazina (5,0 g, 46,2 mmol) en tetracloruro de carbono (150 ml) se le añadieron N-clorosuccinimida (6,17 g, 46,2 mmol) y AIBN (152 mg) y la mezcla se agitó a 85°C en una atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, el sólido se retiró por 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 reflujo durante 5,5 horas. Después 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 (CDCl₃): 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



Racémico
Muestra una estereoquímica relativa

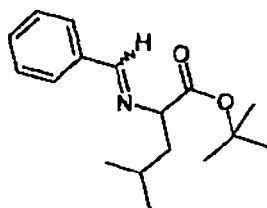
Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 2, reemplazando 2-vinilpirazina por 2-vinil-6-metilpirazina.

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

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

Intermedio 44

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

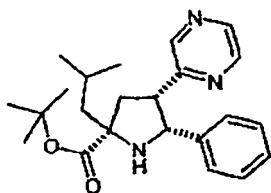


Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 1, reemplazando 1,3-tiazol-2-carboxaldehído por benzaldehído.

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).

Intermedio 45

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

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

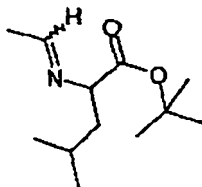
MS calc. para $(C_{23}H_{31}N_3O_2 + H)^+$: 382.

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

ES 2 289 161 T3

Intermedio 46

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

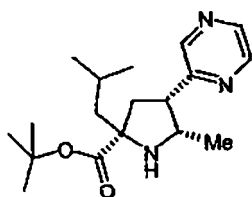


Una solución de éster *terc*-butílico de leucina (2,0 g, 8,9 mmol) y acetaldehído (999 μ l, 17,9 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió sulfato sódico anhidro y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El sólido se retiró por filtración y el disolvente se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

^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).

Intermedio 47

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

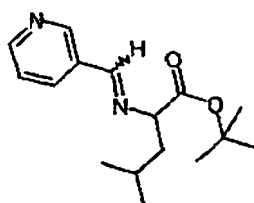
Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 2, reemplazando trietilamina por 1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno (DBU) y el Intermedio 1 por el Intermedio 46.

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

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

Intermedio 48

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



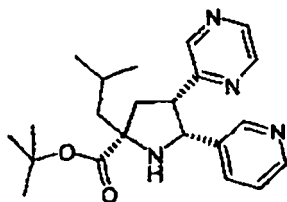
Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 1, reemplazando 1,3-tiazol-2-carboxaldehído por 3-piridinacarboxaldehído.

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

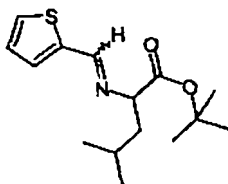
Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 2, reemplazando el Intermedio 1 por el Intermedio 48.

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

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

Intermedio 50

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

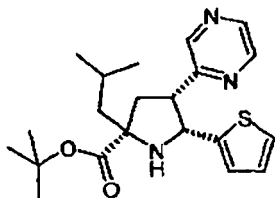


Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 1, reemplazando 1,3-tiazol-2-carboxaldehído por 2-tiofenocarboxaldehído.

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).

Intermedio 51

Ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(tien-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 el Intermedio 1 por el Intermedio 50.

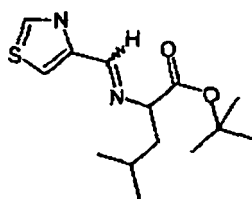
MS calc. para $(C_{21}H_{29}N_3O_2S + H)^+$: 388.

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

ES 2 289 161 T3

Intermedio 52

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

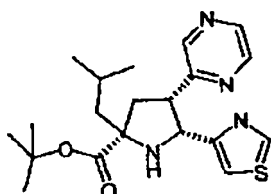


Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 1, reemplazando 1,3-tiazol-2-carboxaldehído por 1,3-tiazol-4-carboxaldehído (Intermedio 57).

^1H RMN (CDCl_3): 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).

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

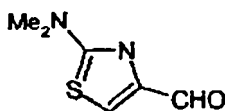
Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 2, reemplazando el Intermedio 1 por el Intermedio 52.

MS calc. para $(\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} + \text{H})^+$: 389.

MS encontrado (electronebulización): $(\text{M} + \text{H})^+ = 389$.

Intermedio 54

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



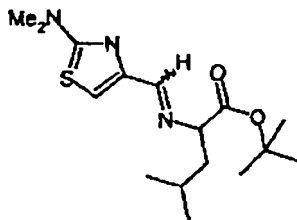
A una solución de 2-aminotiazol (30 g, 0,3 mmol) en ácido clorhídrico conc. (150 ml) a 0°C se le añadió gota a gota una solución saturada de nitrito sódico (20,7 g) en agua. Después de 75 minutos a 0°C , se añadió en porciones cloruro de cobre (29,7 g) y la mezcla se agitó a 0°C durante 150 minutos más. 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.

^1H RMN (CDCl_3): δ 9,75 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 3,3 (s, 6H).

ES 2 289 161 T3

Intermedio 55

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

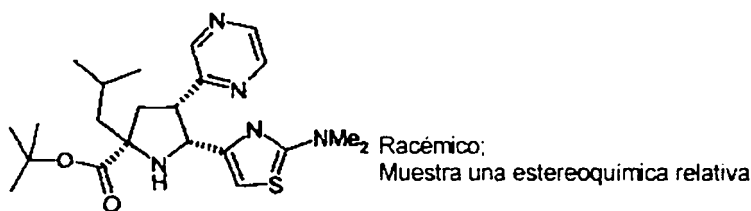


Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 1, reemplazando 1,3-tiazol-2-carboxaldehído por 2-dimetilamino-1,3-tiazol 4-carboxaldehído (Intermedio 54).

^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).

Intermedio 56

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



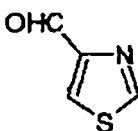
Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 2, reemplazando el Intermedio 1 por el Intermedio 55.

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

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

Intermedio 57

1,3-Tiazol-4-carboxaldehído



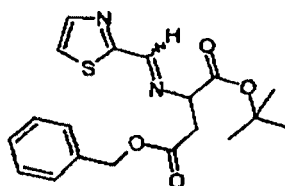
Una mezcla agitada de 4-clorometiltiazol (1 g, 5,88 mmol) y hexamina (1,64 g, 11,76 mmol, 2 equiv.) en ácido acético al 50% (10 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar durante cinco minutos y después se añadió ácido clorhídrico concentrado (2,5 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo 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).

ES 2 289 161 T3

Intermedio 58

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

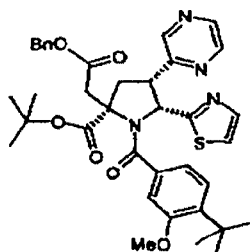


Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 1, reemplazando hidrocloreto de éster *terc*-butílico del ácido 2-amino-4-metil-pentanoico por ácido 2-aminosuccínico, éster 1-*terc*-butílico, éster 4-bencílico.

^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).

Intermedio 59

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

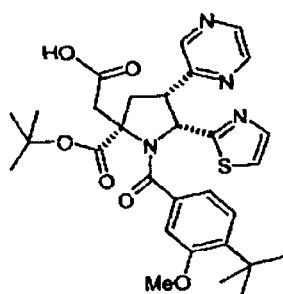
Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 3. reemplazando el Intermedio 2 por el Intermedio 66 y cloruro de 4-*terc*-butilbenzoílo por cloruro de 3-*terc*-butil-4-metoxibenzoílo.

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

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

Intermedio 60

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

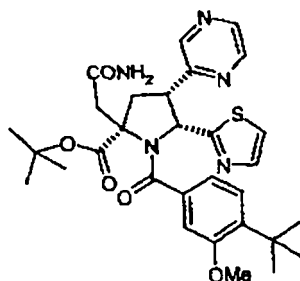
A una solución del Intermedio 59 (0,696 mg, 1,04 mmol) en etanol (45 ml) se le añadió catalizador de paladio al 10% sobre carbono (100 mg) seguido de una solución de formiato amónico (2 g) en etanol (40 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. El catalizador se retiró por filtración y se 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.

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

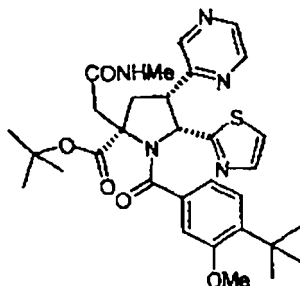
El compuesto del título se preparó en forma de un sólido a partir del Intermedio 60 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 20. El producto bruto se purificó por repartición entre acetato de etilo y agua, evaporación de la fracción orgánica y después por cromatografía SPE sobre sílice con metanol/acetato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

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

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

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

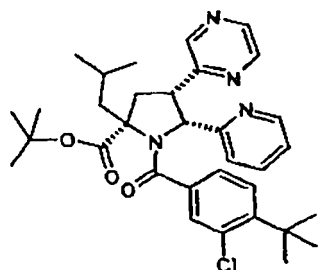
El compuesto del título se preparó en forma de un sólido a partir del Intermedio 60 e hidrócloruro de metilamina de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 20. El producto bruto se purificó por repartición entre acetato de etilo y agua, evaporación de la fracción orgánica y después por cromatografía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

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

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



Quiral;
Muestra una estereoquímica relativa

ES 2 289 161 T3

Etapa A

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

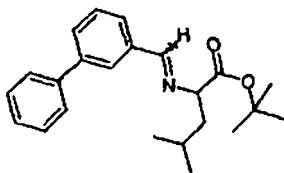
MS calc. para (C₂₉H₃₃ClN₄O₃S + H)⁺: 521/523, MS encontrado (electronebulización): (M+H)⁺ = 521/523.

Etapa B

El racemato de la Etapa A se resolvió usando una columna chiralpak 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 *tert*-butilíco

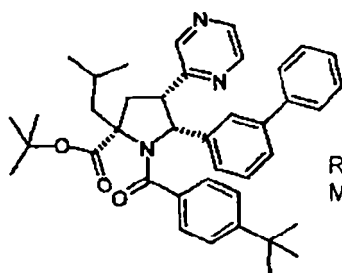


Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 1, reemplazando 1,3-tiazol-2-carboxaldehído por 3-fenilbenzaldehído.

¹H RMN (CDCl₃): 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*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*tert*-butilbenzóilo)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-(3-fenilfenil)-pirrolidina-2-carboxílico, éster *tert*-butilíco



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

Etapa A

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

MS calc. para (C₂₉H₃₅N₃O₂ + H)⁺: 458, MS encontrado (electronebulización): (M+H)⁺ = 458.

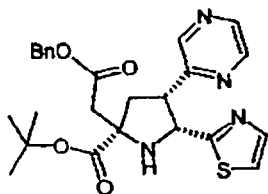
Etapa B

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

MS calc. para (C₄₀H₄₇N₃O₃ + H)⁺: 618 MS encontrado (electronebulización): (M+H)⁺ = 618.

Intermedio 66

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

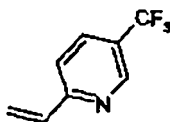
Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 2, reemplazando el Intermedio 1 por el Intermedio 58.

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

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

Intermedio 67

2-Vinil-5-trifluorometilpiridina

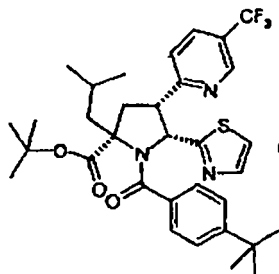


A una solución de bromuro de vinilmagnesio en THF (1 M, 7,38 ml, 7,38 mmol) en THF (29 ml) se le añadió bromuro de cinc anhidro (1,66 g, 7,38 mmol) a -78°C . Después de una hora a esta temperatura, la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de una hora, se añadieron *tetra*is(trifenilfosfina)paladio (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.

^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

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



Quiral;
Muestra una estereoquímica relativa

Etapa A

Se preparó ácido (2*S*,4*S*,5*R*)-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.

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

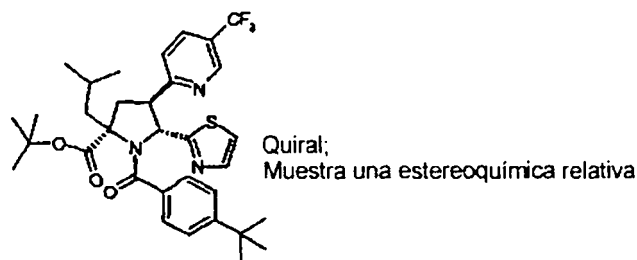
El *compuesto del título* se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 3, reemplazando el Intermedio 2 por el compuesto descrito en la Etapa A.

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

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

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*



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.

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

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

Intermedio 70

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



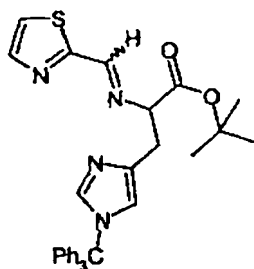
Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 1, reemplazando 1,3-tiazol-2-carboxaldehído por 4-dimetilaminobenzaldehído.

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

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

Intermedio 71

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

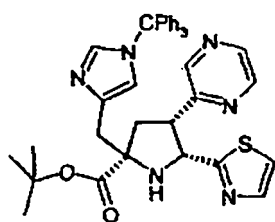


Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 1, reemplazando hidrocloreto de éster *terc*-butílico del ácido 2-amino-4-metilpentanoico por hidrocloreto de éster *terc*-butílico del ácido 2-amino 3-(1-trifenilmetil-1H-imidazol-5-il)propiónico.

^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).

Intermedio 72

Ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

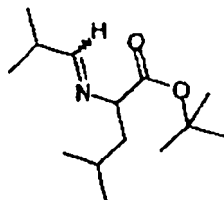
Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 2, reemplazando el Intermedio 1 por el Intermedio 71.

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

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



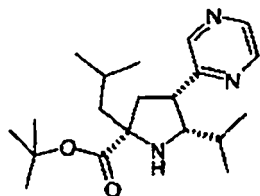
Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 46, reemplazando acetaldehído por 2-metilpropionaldehído.

^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).

ES 2 289 161 T3

Intermedio 74

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

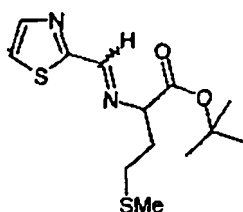
Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 2, reemplazando trietilamina por 1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno (DBU) y el Intermedio 1 por el Intermedio 73.

MS calc. para (C₂₀H₃₃N₃O₂ + H)⁺: 348.

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

Intermedio 75

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

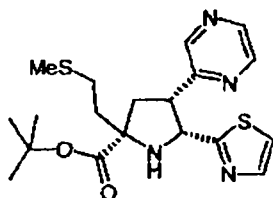


Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 1, reemplazando hidrocloreto de éster *terc*-butílico del ácido 2-amino-4-metilpentanoico por hidrocloreto de éster *terc*-butílico de metionina.

¹H RMN (CDCl₃): 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).

Intermedio 76

Ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-2-(2-(metiltio)etil)-4-pirazin-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 el Intermedio 1 por el Intermedio 75.

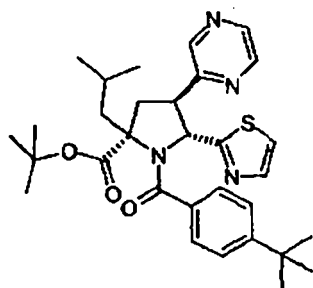
MS calc. para (C₁₉H₂₆N₄O₂S₂ + H)⁺: 407.

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

ES 2 289 161 T3

Intermedio 77

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

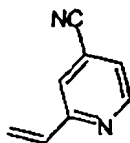
Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 69, reemplazando el Intermedio 68 por el Intermedio 3. La reacción se calentó a 55°C durante 5 días y la purificación se realizó por TLC preparativa eluyendo con acetato de etilo.

MS calc. para (C₃₁H₄₀N₄O₃S+ H)⁺: 549.

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

Intermedio 78

4-Ciano-2-vinilpiridina



Etapas A

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.

Etapas B

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. La evaporación de las fracciones apropiadas produjo 4-cianopiridina-2-carboxaldehído en forma de un sólido.

Etapas C

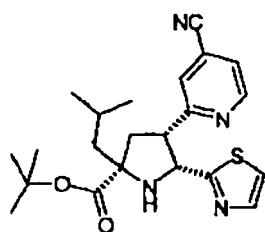
Una mezcla de 4-cianopiridina-2-carboxaldehído (0,916 g, 6,93 mmol), bromuro de metiltrifenilfosfonio (2,48 g, 6,93 mmol), carbonato potásico (1,2 g, 8,66 mmol), 1,4 dioxano (9,5 ml) y agua (0,13 ml) se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y acetato de etilo (70 ml) 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. Después 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).

ES 2 289 161 T3

Intermedio 79

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

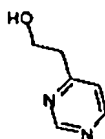
Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 2 reemplazando 2-vinilpirazina por 4-ciano-2-vinilpiridina.

MS calc. para (C₂₂H₂₈N₄O₂S + H)⁺: 413.

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

Intermedio 80

4-(2-Hidroxietil)pirimidina

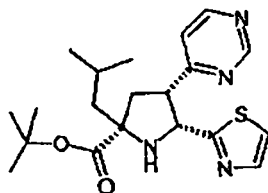


Una mezcla de 4-metilpirimidina (10 g, 106 mmol) y para-formaldehído (3 g) se agitó en un recipiente a presión cerrado herméticamente con una capacidad de 50 ml a 165°C durante 3,5 horas. Después de un periodo de refrigeración, se añadió éter y los disolventes se evaporaron para producir un aceite. Éste 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.

¹H RMN (CDCl₃): δ 9,13 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 4,07-4,05 (m, 2H), 3,48 (t, 1H), 3,04-3,01 (m, 2H).

Intermedio 81

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

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.

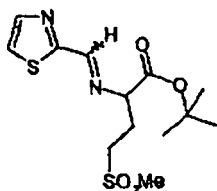
MS calc. para (C₂₀H₂₈N₄O₂S + H)⁺: 389.

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

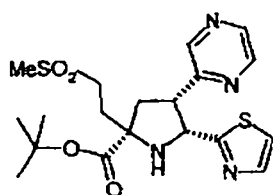


Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 1, reemplazando hidrocloreto de éster *terc*-butílico del ácido 2-amino-4-metilpentanoico por metionina-sulfona.

^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

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

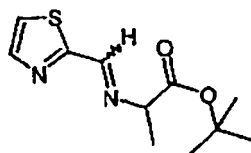
Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 2, reemplazando el Intermedio 1 por el Intermedio 82.

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



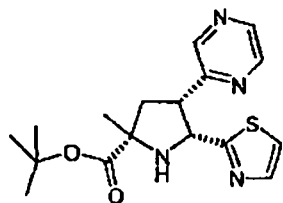
Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 1, reemplazando hidrocloreto de éster *terc*-butílico del ácido 2-amino-4-metilpentanoico por hidrocloreto de éster *terc*-butílico de alanina.

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).

ES 2 289 161 T3

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

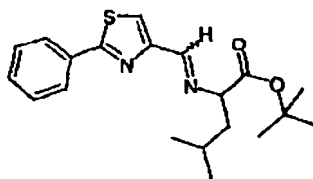
Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 2, reemplazando el Intermedio 1 por el Intermedio 84.

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

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

Intermedio 86

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

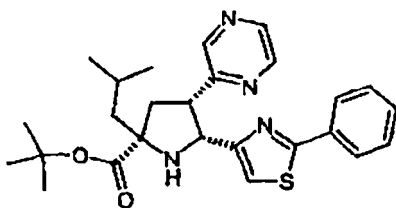


Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 1, reemplazando 1,3-tiazol-2-carboxaldehído por 2-fenil-1,3-tiazol-4-carboxaldehído.

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).

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

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

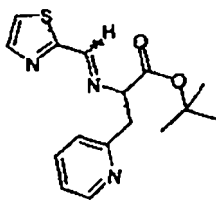
MS calc. para $(C_{26}H_{32}N_4O_2S + H)^+$: 465.

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

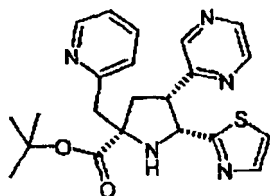


Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 1, reemplazando hidrocloreto de éster *terc*-butílico del ácido 2-amino-4-metilpentanoico por éster *terc*-butílico del ácido 2-amino-3-(2-piridil)propiónico.

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).

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

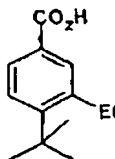
Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 2, reemplazando el Intermedio 1 por el Intermedio 88 y reemplazando trietilamina por DBU.

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

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

Intermedio 90

Ácido 4-*terc*-butil-3-etilbenzoico



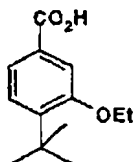
Una solución de n-butil-litio (1,6 M en hexano, 2,67 ml, 4,27 mmol) se añadió gota a gota a una solución de ácido 4-*terc*-butil-3-bromobenzoico (500 mg, 1,94 mmol) en THF a -78°C mientras se mantenía la temperatura por debajo de -70°C . Después de 40 minutos, se añadió gota a gota yoduro de etilo (1,55, 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. La purificación 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. Esto produjo el compuesto del título en forma de un sólido.

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

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

Intermedio 91

Ácido 4-*terc*-butil-3-etoxibenzoico



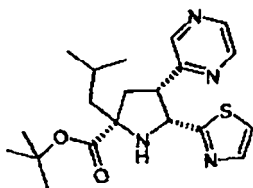
Se preparó de una manera similar a la descrita para ácido 4-*terc*-butil-3-metoxibenzoico (J. Org. Chem. (1961) 26, 1732), reemplazando yoduro de metilo por yoduro de etilo.

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

MS encontrado (electronebulización): $(M-H)^- = 221$.

Intermedio 92

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

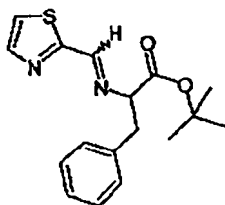


Quiral;
Muestra una estereoquímica relativa

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 Chiralpac 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. Después 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

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

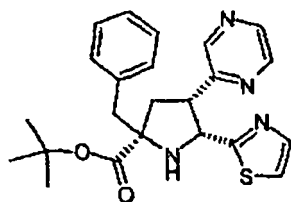


Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 1, reemplazando hidrocloreto de éster *terc*-butílico del ácido 2-amino-4-metilpentanoico por hidrocloreto de éster *terc*-butílico del ácido 2-amino-3-(2-fenil)propiónico.

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

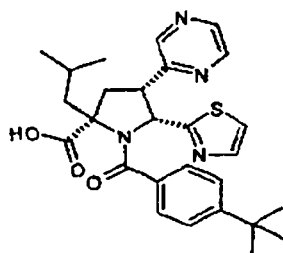
Se preparó de una manera similar a la descrita para el Intermedio 2, reemplazando el Intermedio 1 por el Intermedio 93.

MS calc. para (C₂₃H₂₆N₄O₂S + H)⁺: 423.

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

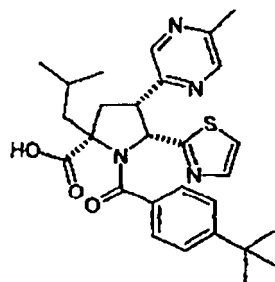
El Intermedio 3 (88 mg, 0,16 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se trituró con éter dietílico. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para dar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

MS calc. para (C₂₇H₃₂N₄O₃S + 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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

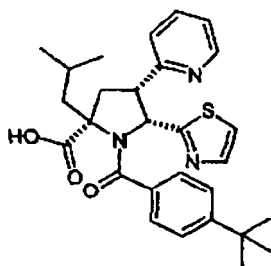
El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 5 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

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

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

Ejemplo 3

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

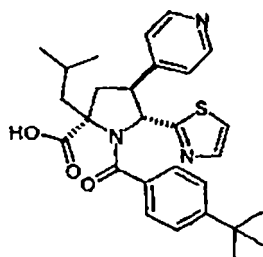
El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 7 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

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

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

Ejemplo 4

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

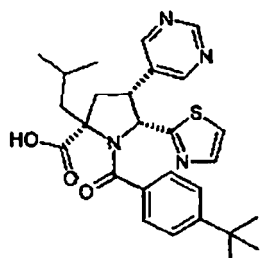
El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 9 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. Los estudios de nOe por RMN de protones confirmaron que la estereoquímica era 2*S*,4*R*,5*R*.

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

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

Ejemplo 5

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

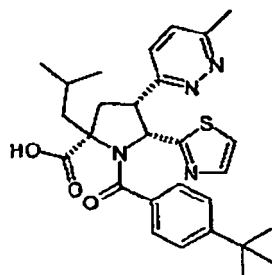
El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 11 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

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

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

Ejemplo 6

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

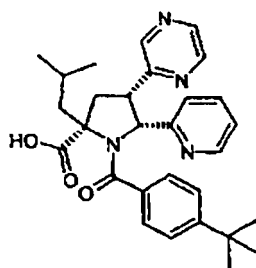
El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 13 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

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

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

Ejemplo 7

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

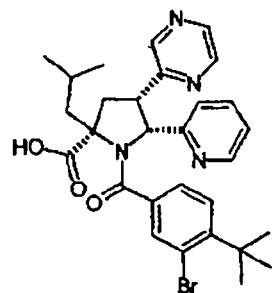
El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 16 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

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

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

Ejemplo 8

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

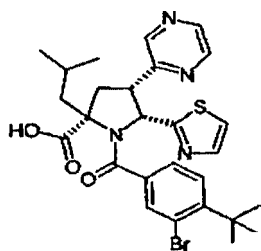
El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 17 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

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

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

Ejemplo 9

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

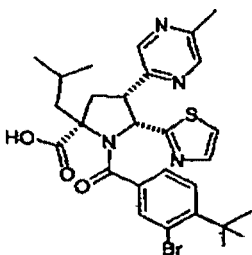
El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 18 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

MS calc. para (C₂₇H₃₁BrN₄O₃S + H)⁺: 571/573.

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

Ejemplo 10

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

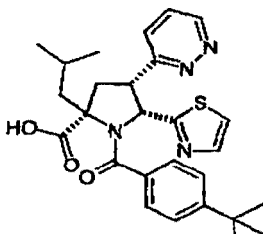
El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 19 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

MS calc. para (C₂₈H₃₃BrN₄O₃S + H)⁺: 585/587.

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

Ejemplo 11

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

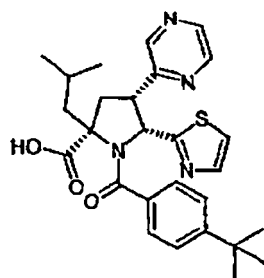
Éste se preparó a partir del Intermedio 33 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. La purificación se consiguió por HPLC de fase inversa sobre una columna C₁₈ usando un gradiente de elución de dos disolventes con (A) agua que contenía ácido fórmico (al 0,1%) y (B) acetonitrilo-agua (95:5 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 (C₂₇H₃₂N₄O₃S + H)⁺: 493.

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

Ejemplo 12

2° Isómero de elución del 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



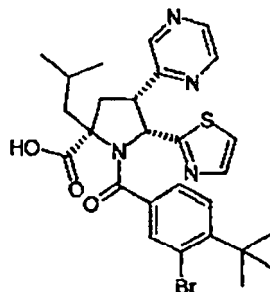
Quiral;
Muestra una estereoquímica relativa

Se resolvió 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 (Ejemplo 1) por HPLC preparativa sobre una columna de cromatografía Chiralpak 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 (1^{er} enantiómero de elución) y 6 minutos (2° enantiómero de elución, el *compuesto del título*) respectivamente. El 2° enantiómero de elución era idéntico según mostró el análisis por LCMS al compuesto racémico descrito para el Ejemplo 1.

¹H RMN (CD₃OD): 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

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-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico



Quiral;
Muestra una estereoquímica relativa

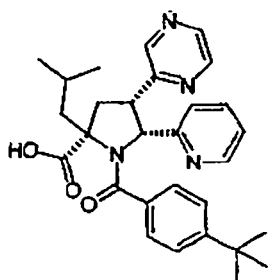
El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 21 (Enantiómero A) de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

MS calc. para (C₂₇H₃₁BrN₄O₃S + H)⁺: 571/573.

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

Ejemplo 14

Enantiómero A 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



Quiral;
Muestra una estereoquímica relativa

ES 2 289 161 T3

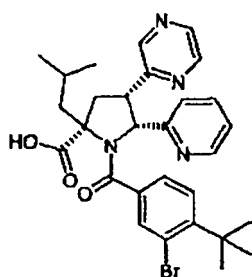
El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 22 (Enantiómero A) de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

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

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

Ejemplo 15

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-
rrolidina-2-carboxílico



Quiral;
Muestra una estereoquímica relativa

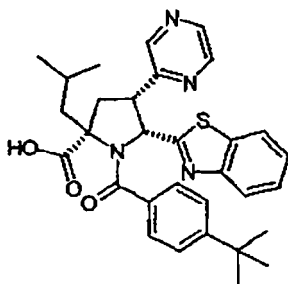
El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 23 (Enantiómero A) de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

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

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

Ejemplo 16

Enantiómero A 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)pi-
rrolidina-2-carboxílico



Quiral;
Muestra una estereoquímica relativa

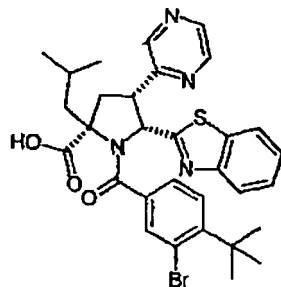
El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 31 (Enantiómero A) de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. Se purificó por SPE (C_{18}), cargando la muestra en agua y eluyendo con agua seguido de metanol. La purificación adicional se consiguió por HPLC de fase inversa sobre una 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.

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

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

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



Quiral;
Muestra una estereoquímica relativa

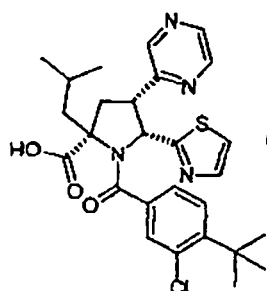
El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 30 (Enantiómero A) de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. El *compuesto del título* se purificó por SPE (C₁₈), cargando la muestra en agua y eluyendo con agua seguido de metanol.

MS calc. para (C₃₁H₃₃BrN₄O₃S + H)⁺: 621/623.

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

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



Quiral;
Muestra una estereoquímica relativa

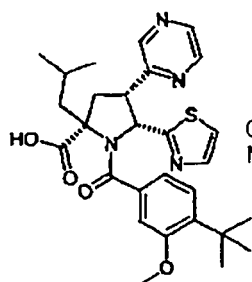
El *compuesto del título* se preparó a partir del Intermedio 25 (Enantiómero A) de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

MS calc. para (C₇H₃₁ClN₄O₃S + H)⁺: 527/529.

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

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



Quiral;
Muestra una estereoquímica relativa

ES 2 289 161 T3

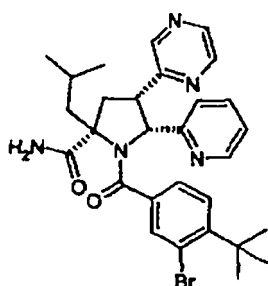
El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 27 (Enantiómero A) de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

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

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

Ejemplo 20

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



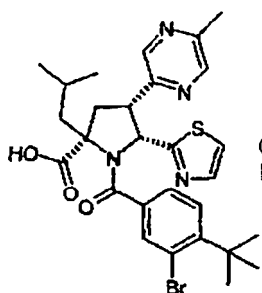
Quiral;
Muestra una estereoquímica relativa

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.

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

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



Quiral;
Muestra una estereoquímica relativa

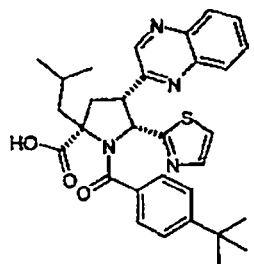
El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 20 (Enantiómero A) de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

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

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

Ejemplo 22

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

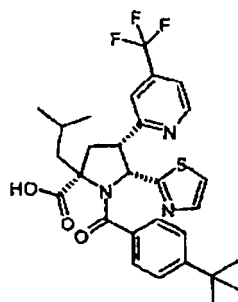
Éste se preparó a partir del Intermedio 35 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. La purificación se consiguió por HPLC de fase inversa sobre una columna C₁₈ usando un gradiente de elución de dos disolventes con (A) agua que contenía ácido fórmico (al 0,1%) y (B) acetonitrilo-agua (95:5 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.

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

Ejemplo 23

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

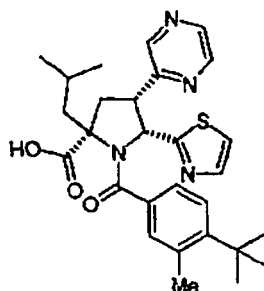
El *compuesto del título* se preparó en forma de un sólido a partir del Intermedio 37 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

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

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

Ejemplo 24

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

ES 2 289 161 T3

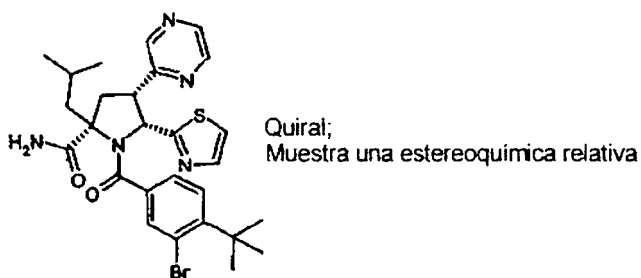
El compuesto del título se preparó en forma de un sólido a partir del Intermedio 38 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. La purificación se consiguió por HPLC de fase inversa sobre una columna C₁₈ usando un gradiente de elución de dos disolventes con (A) agua que contenía ácido fórmico (al 0,1%) y (B) 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.

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

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

Ejemplo 25

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



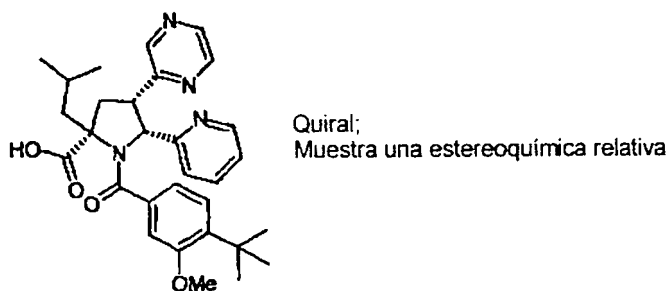
El compuesto del título se preparó en forma de un sólido a partir del Ejemplo 13 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 20.

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

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-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(piridin-2-il)pirrolidina-2-carboxílico



Etapas A

El Intermedio 15 se hizo reaccionar con cloruro de 4-*terc*-butil-3-metoxibenzoílo 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-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico.

MS calc. para (C₃₄H₄₄N₄O₄ + H)⁺: 573.

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

Etapa B

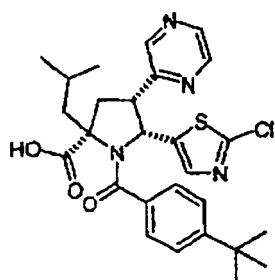
El racemato de la Etapa A se resolvió por HPLC preparativa sobre una columna de cromatografía Chiralpack AD usando heptano-isopropanol (90/10, v/v). La evaporación de las fracciones que contenían el segundo componente en eluir produjo el *compuesto del título* en forma de una espuma.

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

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

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

Etapa A

El Intermedio 41 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*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.

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

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

Etapa B

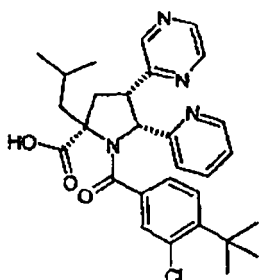
El éster *terc*-butílico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.

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

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

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



Quiral;
Muestra una estereoquímica relativa

ES 2 289 161 T3

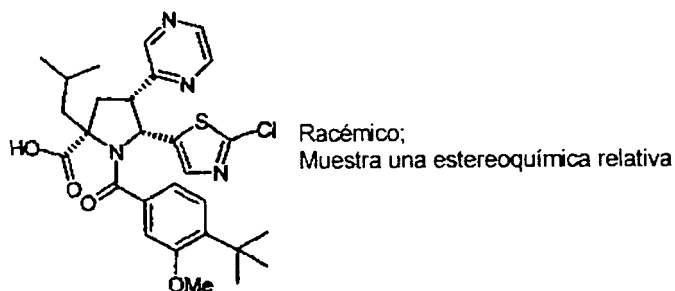
El *compuesto del título* se preparó en forma de un sólido a partir del Intermedio 63 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

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

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

Ejemplo 29

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



Etapa A

El Intermedio 41 se hizo reaccionar con cloruro de 4-*terc*-butil-3-metoxibenzoílo 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.

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

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

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

Ejemplo 30

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



Etapa A

El Intermedio 43 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*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.

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

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

Etapa B

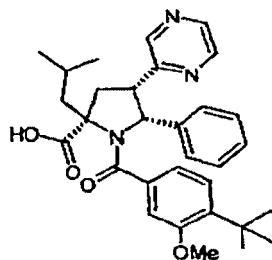
El éster *tert*-butilico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.

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

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

Ejemplo 31

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

Etapa A

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

MS calc. para (C₃₅H₄₅N₃O₄ + H)⁺: 572.

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

Etapa B

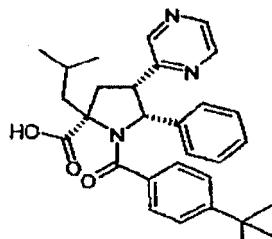
El éster *tert*-butilico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.

MS calc. para (C₃₁H₃₇N₃O₄ + H)⁺: 516.

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

Ejemplo 32

Ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*tert*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-fenilpirrolidina-2-carboxílico



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

Etapa A

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

MS calc. para (C₃₄H₄₃N₃O₃ + H)⁺: 542.

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

Etapa B

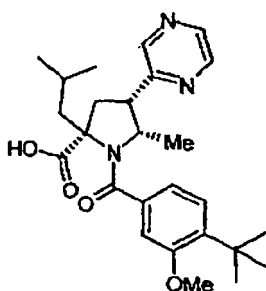
El éster *tert*-butilico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.

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

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

Ejemplo 33

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

Etapa A

El Intermedio 47 se hizo reaccionar con cloruro de 4-*tert*-butil-3-metoxibenzoílo de una manera similar a la descrita en el Intermedio 3 para producir ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*S*)-1-(4-*tert*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-metilpirrolidina-2-carboxílico, éster *tert*-butilico.

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

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

Etapa B

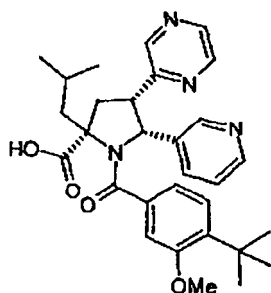
El éster *tert*-butilico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.

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

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

Ejemplo 34

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

Etapa A

El Intermedio 49 se hizo reaccionar con cloruro de 4-*terc*-butil-3-metoxibenzoílo 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-(piridin-3-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico.

MS calc. para (C₃₄H₄₄N₄O₄ + H)⁺: 573.

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

Etapa B

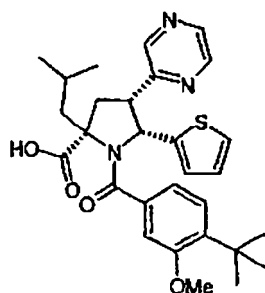
El éster *terc*-butílico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.

MS calc. para (C₃₀H₃₆N₄O₄ + H)⁺: 517.

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

Ejemplo 35

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

Etapa A

El Intermedio 51 se hizo reaccionar con cloruro de 4-*terc*-butil-3-metoxibenzoílo 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-(tiofen-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico.

MS calc. para (C₃₃H₄₃N₃O₄ + H)⁺: 578.

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

Etapa B

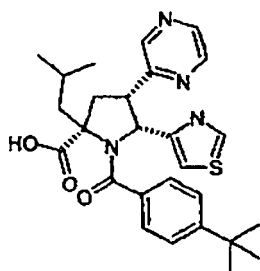
El éster *terc*-butílico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.

MS calc. para (C₂₉H₃₅N₃O₄S + H)⁺: 522.

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

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

Etapa A

El Intermedio 53 se hizo reaccionar con cloruro de 4-*terc*-butilbenzoílo 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.

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

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

Etapa B

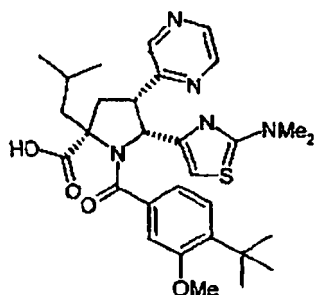
El éster *terc*-butílico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.

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

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

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

Etapa A

El Intermedio 56 se hizo reaccionar con cloruro de 4-*terc*-butil-3-metoxibenzoílo 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.

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

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

Etapa B

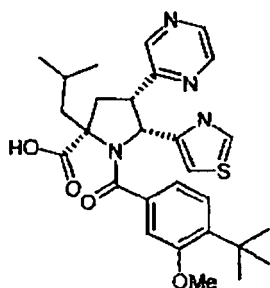
El éster *terc*-butilico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.

MS calc. para (C₃₀H₃₉N₅O₄S + H)⁺: 566.

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

Ejemplo 38

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

Etapa A

El Intermedio 53 se hizo reaccionar con cloruro de 4-*terc*-butil-3-metoxibenzoílo 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-(tiazol-4-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butilico.

MS calc. para (C₃₂H₄₂N₄O₄S + H)⁺: 579.

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

Etapa B

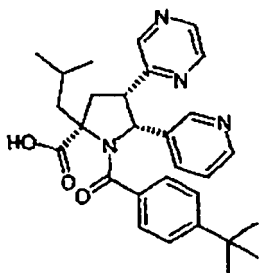
El éster *terc*-butilico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.

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

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

Ejemplo 39

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

Etapa A

El Intermedio 49 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*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butil-3-benzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(tiazol-4-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butilico.

ES 2 289 161 T3

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

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

Etapla B

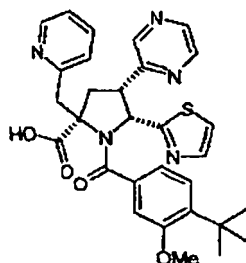
El éster *tert*-butilico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.

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

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

Ejemplo 40

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

Etapla A

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

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

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

Etapla B

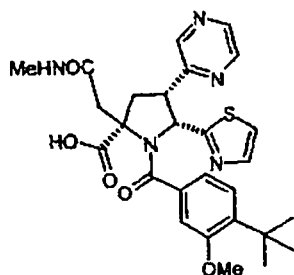
El éster *tert*-butilico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.

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

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

Ejemplo 41

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

ES 2 289 161 T3

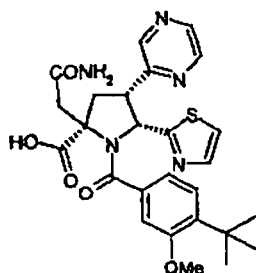
El *compuesto del título* se preparó en forma de un sólido a partir del Intermedio 62 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

MS calc. para (C₂₇H₃₁N₅O₅S + H)⁺: 538.

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

Ejemplo 42

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

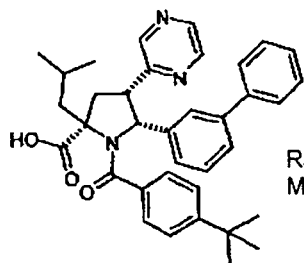
El *compuesto del título* se preparó en forma de un sólido a partir del Intermedio 61 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

MS calc. para (C₂₆H₂₉N₅O₅S + H)⁺: 524.

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

Ejemplo 43

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

Etapas A

El Intermedio 65 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*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-(3-fenilfenil)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico.

MS calc. para (C₄₀H₄₇N₃O₃ + H)⁺: 618.

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

Etapas B

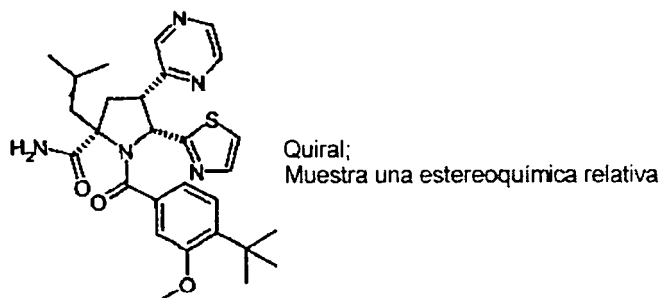
El éster *terc*-butílico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.

MS calc. para (C₃₆H₃₉N₃O₃ + 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



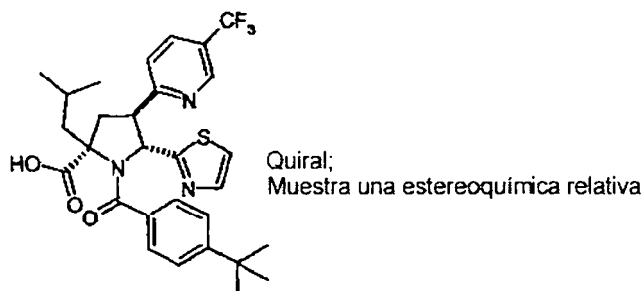
El compuesto del título se preparó a partir de Ejemplo 19 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 20.

MS calc. para $(C_{28}H_{35}N_5O_3S + H)^+$: 522.

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

Ejemplo 45

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



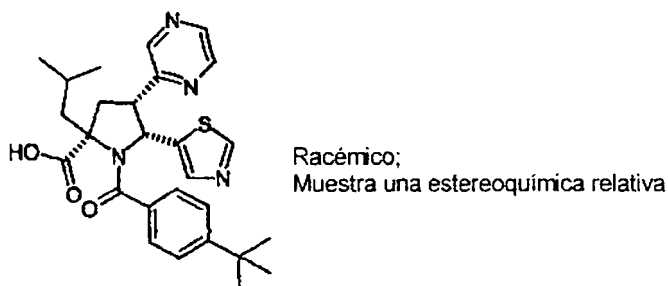
El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 69 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

MS calc. para $(C_{29}H_{32}F_3N_3O_3S + H)^+$: 560.

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

Ejemplo 46

Ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-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 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.

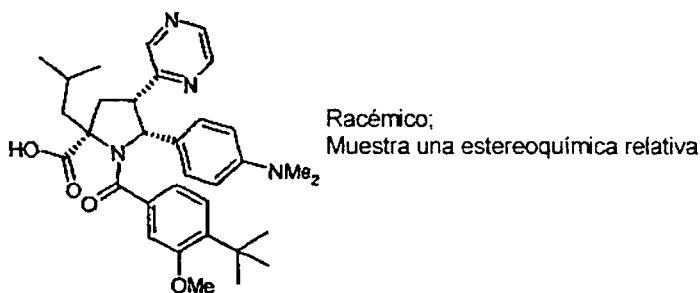
ES 2 289 161 T3

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

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

5 Ejemplo 47

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



Etapa A

El Intermedio 70 se hizo reaccionar con cloruro de 4-*terc*-butil-3-metoxibenzoílo 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-(4-dimetilaminofenil)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico.

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

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

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 $(C_{33}H_{42}N_4O_4 + H)^+$: 559.

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

Ejemplo 48

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



Etapa A

El Intermedio 70 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*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-(4-dimetilaminofenil)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico.

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

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

Etapa B

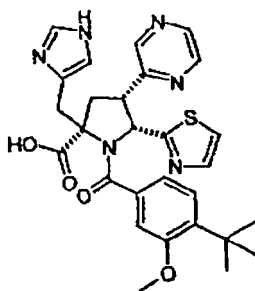
El éster *terc*-butilico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.

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

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

Ejemplo 49

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

Etapa A

El Intermedio 72 se hizo reaccionar con cloruro de 4-*terc*-butil-3-metoxibenzoílo 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-(1*H*-1-trifenilmetilimidazol-4-ilmetil)-4-pirazin-2-il-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butilico.

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

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

Etapa B

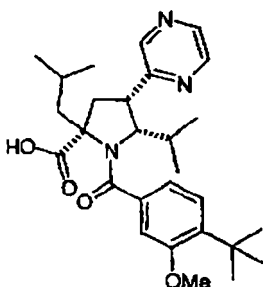
El éster *terc*-butilico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. La purificación se consiguió por HPLC de fase inversa sobre una columna C_{18} usando un gradiente de elución de dos disolventes con (A) agua que contenía ácido fórmico (al 0,1%) y (B) acetonitrilo-agua (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. Esto produjo el *compuesto del título* en forma de un sólido.

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

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

Ejemplo 50

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

Etapa A

El Intermedio 74 se hizo reaccionar con cloruro de 4-*terc*-butil-3-metoxibenzoílo 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-isobutil-4-pirazin-2-il-5-isopropilpirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico.

MS calc. para (C₃₂H₄₇N₃O₄ + H)⁺: 538.

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

Etapa B

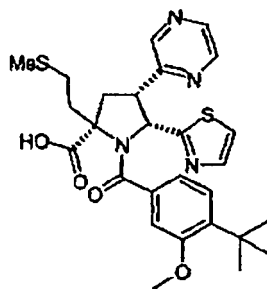
El éster *terc*-butílico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. La purificación se consiguió por HPLC de fase inversa sobre una columna C₁₈ usando un gradiente de elución de dos disolventes con (A) agua que contenía ácido fórmico (al 0,1%) y (B) acetonitrilo-agua (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 (C₂₈H₃₉N₃O₄ + H)⁺: 482.

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

Ejemplo 51

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



Racémico;
Muestra una esteoquímica relativa

Etapa A

El Intermedio 76 se hizo reaccionar con cloruro de 4-*terc*-butil-3-metoxibenzoílo 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-(metiltio)etil)-4-pirazin-2-il-5-(1,3-tiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico.

MS calc. para (C₃₁H₄₀N₄O₄S₂ + H)⁺: 597.

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

Etapa B

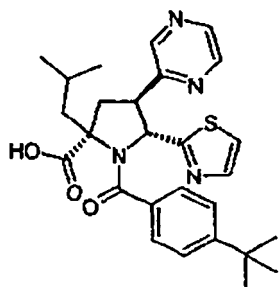
El éster *terc*-butílico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. La purificación se consiguió por HPLC de fase inversa sobre una columna C₁₈ usando un gradiente de elución de dos disolventes con (A) agua que contenía ácido fórmico (al 0,1%) y (B) acetonitrilo-agua (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 (C₂₇H₃₂N₄O₄S₂ + H)⁺: 541.

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

Ejemplo 52

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

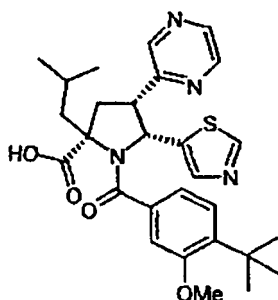
El *compuesto del título* se preparó en forma de un sólido a partir del Intermedio 77 de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1.

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

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

Ejemplo 53

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

Etapa A

El Intermedio 41 se hizo reaccionar con cloruro de 4-*terc*-butil-3-metoxibenzoílo de una manera similar a la descrita en el Intermedio 3 para producir éster *terc*-butílico del 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.

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

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

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 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. Esto produjo el *compuesto del título* en forma de un sólido.

MS calc. para $(C_{28}H_{33}N_4O_4S + H)^+$: 557/559.

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

Etapa C

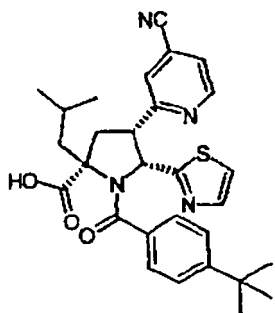
El ácido de la Etapa A se hidrogenó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 46. La purificación se consiguió por HPLC de fase inversa sobre una columna C₁₈ usando un gradiente de elución de dos disolventes con (A) agua que contenía ácido fórmico (al 0,1%) y (B) acetonitrilo-agua (95:5 v/v) 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*-(2*S*,4*S*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(4-cianopiridin-2-il)-5-(1,3-tiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

Etapa A

El Intermedio 79 se hizo reaccionar con cloruro de 4-*terc*-butilbenzoílo de una manera similar a la descrita en el Intermedio 3 para producir éster *terc*-butílico del ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-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

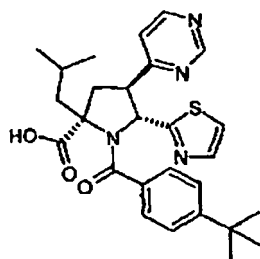
El éster *terc*-butílico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. La purificación se consiguió por HPLC de fase inversa sobre una columna C₁₈ usando un gradiente de elución de dos disolventes con (A) agua que contenía ácido fórmico (al 0,1%) y (B) acetonitrilo-agua (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*-(2*S*,4*R*,5*R*)-1-(4-*terc*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirimidin-4-il)-5-(1,3-tiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

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*-butilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirimidin-4-il)-5-(1,3-tiazol-5-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butflico.

MS calc. para (C₃₁H₄₀N₄O₃S + H)⁺: 549.

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

Etapa B

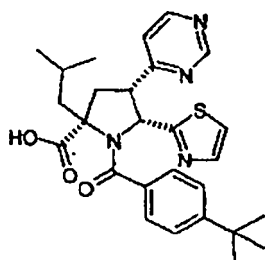
El éster *terc*-butflico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. La purificación se consiguió por HPLC de fase inversa sobre una columna Supelco ABZ plus usando un gradiente de acetonitrilo al 45-50%/agua como eluyente y análisis de las fracciones por 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).

MS calc. para (C₂₇H₃₂N₄O₃S + H)⁺: 493.

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

Ejemplo 56

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

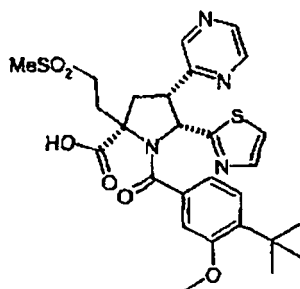
El primer componente en eluir del Ejemplo 55, Etapa B, se recogió y se confirmó por estudios nOe que era el *compuesto del título*, aislado en forma de un sólido.

MS calc. para (C₂₇H₃₂N₄O₃S + H)⁺: 493.

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

Ejemplo 57

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

ES 2 289 161 T3

Etapla A

El Intermedio 83 se hizo reaccionar con cloruro de 4-*terc*-butil-3-metoxibenzoílo 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-(metilsulfonil)etil)-4-pirazin-2-il-3-(4-dimetilaminofenil)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butilíco.

MS calc. para (C₃₁H₄₀N₄O₆S₂ + H)⁺: 629.

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

Etapla B

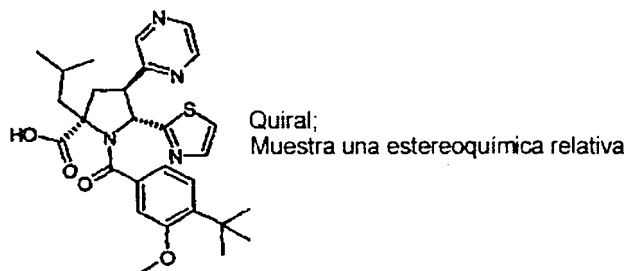
El éster *terc*-butilíco de la Etapla A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.

MS calc. para (C₂₇H₃₂N₄O₆S₂ + H)⁺: 573.

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

Ejemplo 58

Enantiómero de 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



Etapla 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*-(2S,4R,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butilíco en forma de un sólido.

MS calc. para (C₃₂H₄₂N₄O₄S + H)⁺: 579.

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

Etapla B

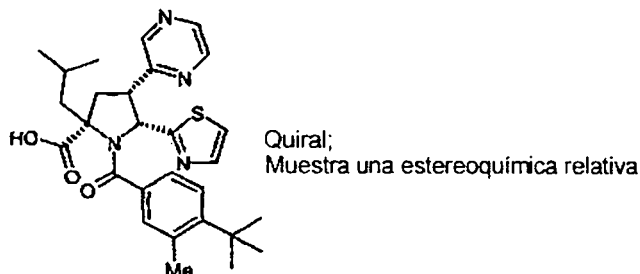
El éster *terc*-butilíco de la Etapla A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.

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

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

Ejemplo 59

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



Etapa A

El Intermedio 92 se hizo reaccionar con cloruro de 4-*tert*-butil-3-metilbenzoílo 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-*tert*-butil-3-metilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *tert*-butilíco.

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

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

Etapa B

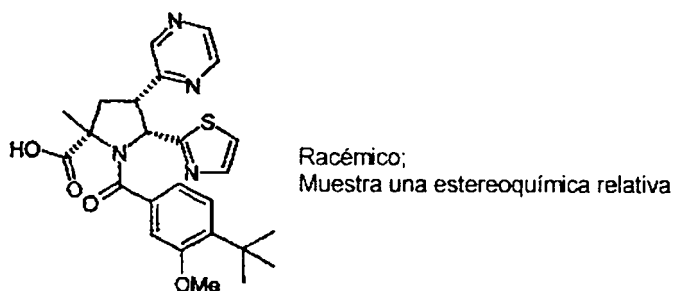
El éster *tert*-butilíco de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. El compuesto se purificó por SPE (C₁₈) eluyendo con agua seguido de acetonitrilo para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.

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

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

Ejemplo 60

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



Etapa A

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

MS calc. para (C₂₉H₃₆N₄O₄S + H)⁺: 537.

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

ES 2 289 161 T3

Etapla B

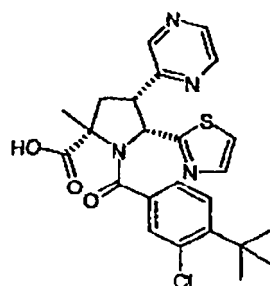
El éster *terc*-butilico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.

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

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

Ejemplo 61

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

Etapla A

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

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

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

Etapla B

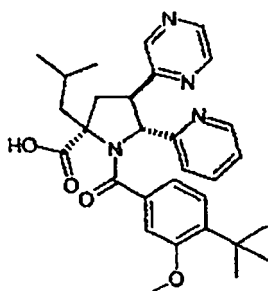
El éster *terc*-butilico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.

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

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

Ejemplo 62

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

Etapa A

Se epimerizó ácido *rel*-(2*S*,4*S*,5*R*)-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 metanólico 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 (2*S*,4*R*,5*R*)-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.

MS calc. para (C₃₄H₄₃N₄O₄ + H)⁺: 573.

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

Etapa B

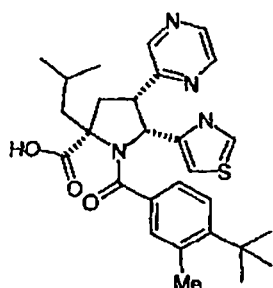
El éster *terc*-butílico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. Después de la retirada del TFA al vacío, el residuo se disolvió en THF (6 ml) y se trató con una solución de hidróxido sódico (0,1 N, 1,9 ml). El THF se retiró al vacío y el residuo se disolvió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

MS calc. para (C₃₀H₃₅N₄O₄ + H)⁺: 517.

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

Ejemplo 63

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

Etapa A

El Intermedio 53 se hizo reaccionar con cloruro de 4-*terc*-butil-3-metilbenzoílo 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-metilbenzoil)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-(1,3-tiazol-4-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico.

MS calc. para (C₃₂H₄₂N₂O₃S + H)⁺: 563.

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

Etapa B

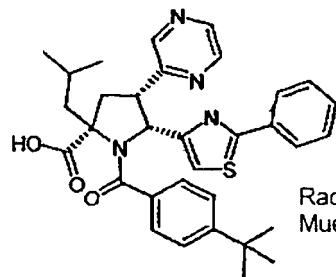
El éster *terc*-butílico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1. El compuesto se purificó por SPE (C₁₈) eluyendo con agua seguido de acetonitrilo para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.

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

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

Etapa A

El Intermedio 86 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*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.

MS calc. para (C₃₇H₄₄N₄O₃S + H)⁺: 625.

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

Etapa B

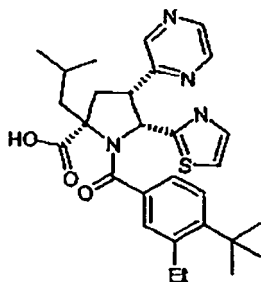
El éster *terc*-butílico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 y se purificó por HPLC de fase inversa para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.

MS calc. para (C₃₃H₃₆N₄O₃S + H)⁺: 569.

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

Ejemplo 65

Enantiómero A de 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



Quiral;
Muestra una estereoquímica relativa

Etapa A

El Intermedio 92 se hizo reaccionar con cloruro de 4-*terc*-butil-3-etilbenzoílo (preparado a partir de ácido 4-*terc*-butil-3-etilbenzoico, 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-etilbenzoil)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *terc*-butílico.

MS calc. para (C₃₃H₄N₄O₃S + H)⁺: 577.

MS encontrado (electronebulización): (M+H)⁺ = 577.

Etapa B

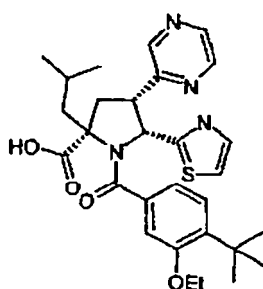
El éster *tert*-butilico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.

MS calc. para (C₂₉H₃₆N₄O₃S + H)⁺: 521.

MS encontrado (electronebulización): (M+H)⁺ = 521.

Ejemplo 66

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



Quiral;
Muestra una estereoquímica relativa

Etapa A

El Intermedio 92 se hizo reaccionar con cloruro de 4-*tert*-butil-3-etoxibenzoílo (preparado a partir de ácido 4-*tert*-butil-3-etoxibenzoico, Intermedio 91) de una manera similar a la descrita en el Intermedio 3 para producir el enantiómero A de ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*tert*-butil-3-etoxibenzoil)-2-isobutil-4-pirazin-2-il-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico, éster *tert*-butilico.

MS calc. para (C₃₃H₄₄N₄O₄S + H)⁺: 593.

MS encontrado (electronebulización): (M+H)⁺ = 593.

Etapa B

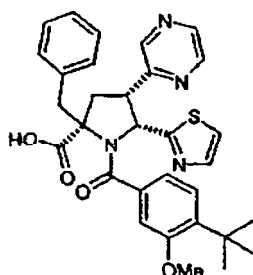
El éster *tert*-butilico de la Etapa A se desprotegió con TFA de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1 para producir el *compuesto del título* en forma de un sólido.

MS calc. para (C₂₉H₃₆N₄O₄S + H)⁺: 537.

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

Ejemplo 67

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



Racémico;
Muestra una estereoquímica relativa

Etapa A

El Intermedio 94 se hizo reaccionar con cloruro de 4-*terc*-butil-3-metoxibenzoílo 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*-butilíco.

MS calc. para (C₃₅H₄₀N₄O₄S + H)⁺: 613.

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

Etapa B

El éster *terc*-butilíco 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 (C₃₁H₃₂N₄O₄S + H)⁺: 557.

MS encontrado (electronebulización): (M+H)⁺ = 557.

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 redisolverse 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.

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 (CI₅₀), la eficacia (CE₅₀) 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.

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-

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
10 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
15 suspensiones, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites, y se incorporan en una envuelta de cápsula de gelatina blanda.

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 propulsor 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.

No se esperan efectos toxicológicos inaceptables cuando los compuestos de la presente invención se administran de acuerdo este documento.
35

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 μ M (0,75 Ci/mMol), Ditiotreititol 1 mM, MgCl₂ 3,2 mM, Tris-HCl 20 mM, pH 7,0, 10 μ g/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 μ g 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%, Ditiotreititol 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), Ditiotreititol 1 M (0,05 ml), NaCl 5 M (0,4 ml) y agua (8,4 ml), Total 10 ml.

Se preparó mezcla de sustrato usando mezcla de tampón concentrado 5x (12 μ l), [³H]-UTP (1 μ Ci/ μ l; 21,7 μ M, 1 μ l), UTP 22 μ M (100 μ M, 13,2 μ l), 10 μ g/ml de poliA-oligoU (100 μ g/ml, 6 μ l) y agua (12,8 μ l), Total 45 μ l.
65

El ensayo se preparó usando mezcla de sustrato (45 μ l), compuesto (10 μ l) y enzima diluida (añadida en último lugar para empezar la reacción) (5 μ l), Total 60 μ l.

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 μ l 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 μ l 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. 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 $<50 \mu$ M 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 $<0,3 \mu$ M.

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.

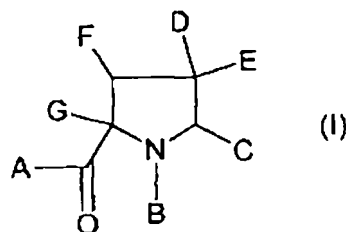
55 Los componentes individuales de tales combinaciones pueden administrarse secuencial o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas. Los especialistas en la técnica apreciarán fácilmente las dosis apropiadas de agentes terapéuticos conocidos.

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



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 $C(O)R^3$, donde R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en arilo y heteroarilo;

C representa alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo o heterociclilo;

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} , $C(O)R^3$, 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 , $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^3$, CO_2H , CO_2R^3 , NR^6R^7 , $NHC(O)R^3$, $NHCO_2R^3$, $NHC(O)NR^1R^2$, $SO_2NR^1R^2$, SO_2R^3 , nitro, ciano, oxo, arilo, heteroarilo y heterociclilo;

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halo, OR^8 , $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^3$, CO_2H , CO_2R^3 , NR^6R^7 , $NHC(O)R^3$, $NHCO_2R^3$, $NHC(O)NR^1R^2$, $SO_2NR^1R^2$, SO_2R^3 , nitro, oxo, arilo, heteroarilo y heterociclilo;

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} ;

F representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo o heteroarilo; y

G representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , heterocicilalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo;

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 , $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^3$, CO_2H , CO_2R^3 , NR^6R^7 , $NHC(O)R^3$, $NHCO_2R^3$, $NHC(O)NR^1R^2$, $SO_2NR^1R^2$, SR^3 , SO_2R^3 , nitro, oxo, ciano y heterociclilo;

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 , $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^3$, CO_2H , CO_2R^3 , NR^6R^7 , $NHC(O)R^3$, $NHCO_2R^3$, $NHC(O)NR^1R^2$, $SO_2NR^1R^2$, SO_2R^3 , nitro, oxo, heterociclilo, CF_3 , piridina, fenilo, ciano y NO_2 ;

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 , $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^3$, CO_2H , CO_2R^3 , NR^6R^7 , $NHC(O)R^3$, $NHCO_2R^3$, $NHC(O)NR^1R^2$, $SO_2NR^1R^2$, SO_2R^3 , nitro, oxo, heterociclilo, CF_3 , piridina, fenilo, ciano y NO_2 ; y

los términos “heterocíclico” y “heterociclilo” 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;

y sales, solvatos y ésteres de los mismos, con la condición de que cuando A es OR¹ entonces R¹ sea distinto de *tert*-butilo.

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 *tert*-butilo y opcionalmente sustituido adicionalmente con metilo, etilo, metoxi, etoxi o halo.

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 *tert*-butilo y opcionalmente sustituido adicionalmente en la posición meta con metilo, etilo, metoxi, etoxi o halo.

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.

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 heterociclilo;

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.

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.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(3-bromo-4-*tert*-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;

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;

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;

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;

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;

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;

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;

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*-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;

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

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

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;

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;

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;

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-etil)-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;

5 ácido *rel*-(2S,4S,5R)-1-(4-*terc*-butil-3-metoxibenzoil)-2-(aminocarbonilmetil)-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;

10 (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;

15 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;

20 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;

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

30 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;

35 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;

40 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;

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

50 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-metilbenzoil)-2-isobutil-4-(pirazin-2-il)-5-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-2-carboxílico;

55 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;

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

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

65 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;

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

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;

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.

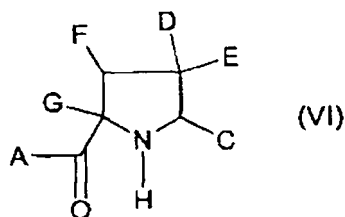
10. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, presentada en una forma de dosificación oral.

11. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 para uso en terapia médica.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la terapia médica es el tratamiento de infección por HCV.

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)



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 hidroxilo adecuado; con un agente de acilación adecuado, por ejemplo R³C(O)-hal, donde hal es un átomo de halo y donde A es hidroxilo protegido, seguido de una etapa de desprotección.