



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 344 156**

51 Int. Cl.:
C07D 209/52 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06813568 .0**

96 Fecha de presentación : **18.08.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1934179**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.06.2008**

54 Título: **Procedimientos e intermedios.**

30 Prioridad: **19.08.2005 US 709964 P**
01.06.2006 US 810042 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.08.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.08.2010

73 Titular/es: **Vertex Pharmaceuticals Incorporated**
130 Waverly Street
Cambridge, Massachusetts 02139-4242, US

72 Inventor/es: **Tanoury, Gerald, J.;**
Chen, Minzhang y
Cochran, John, E.

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 344 156 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimientos e intermedios.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a procedimientos e intermedios para la preparación de inhibidores de proteasa, en particular, inhibidores de serina proteasa.

10 **Antecedentes de la invención**

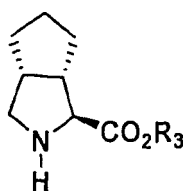
La infección por el virus de la hepatitis C ("VHC") es un problema imperativo de la medicina humana. El VHC se reconoce como el agente causante para la mayoría de los casos de hepatitis no-A, no-B, con una sero-prevalencia en seres humanos estimada del 3% globalmente (A. Alberti *et al.*, "Natural History of Hepatitis C", J. Hepatology, 31 (Supl. 1), pág. 17-24 (1999)). Casi cuatro millones de individuos pueden estar infectados solo en Estados Unidos. (M. J. Alter *et al.*, "The Epidemiology of Viral Hepatitis in the United States", Gastroenterol. Clin. North Am., 23, pág. 437-455 (1994); M. J. Alter "Hepatitis C Virus Infection in the United States", J. Hepatology, 31 1 (Supl. 1), pág. 88-91 (1999)).

Tras una primera exposición al VHC, sólo aproximadamente el 20% de los individuos infectados desarrollaron hepatitis clínica aguda, mientras que otros parecen resolver la infección espontáneamente. En casi el 70% de los casos, sin embargo, el virus establece una infección crónica que puede persistir durante décadas. (S. Iwarson, "The Natural Course of Chronic Hepatitis", FEMS Microbiology Reviews, 14, pág. 201-204 (1994); D. Lavanchy, "Global Surveillance and Control of Hepatitis C", J. Viral Hepatitis, 6, pág. 35-47 (1999)). La infección crónica prolongada puede dar como resultado un empeoramiento recurrente y progresivo de la inflamación del hígado, que a menudo conduce a patologías más graves tales como cirrosis y carcinoma hepatocelular. (M. C. Kew, "Hepatitis C and Hepatocellular Carcinoma", FEMS Microbiology Reviews, 14, pág. 211-220 (1994); I. Saito *et al.*, "Hepatitis C Virus Infection is Associated with the Development of Hepatocellular Carcinoma", Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., 87, pág. 6547-6549 (1990)). Desafortunadamente, no hay tratamientos ampliamente eficaces para debilitar el progreso de VHC crónico.

Los compuestos descritos como inhibidores de proteasa, y en particular inhibidores de serina proteasa, útiles en el tratamiento de infecciones por VHC se divulgan en el documento WO 02/18369. También se divulgan en esta publicación procedimientos e intermedios para la preparación de estos compuestos, que conduce a la racemización de ciertos centros de carbono estéricos. Véanse, por ejemplo, las páginas 223-22. Sin embargo, sigue habiendo una necesidad de procedimientos económicos para la preparación de estos compuestos.

35 **Sumario de la invención**

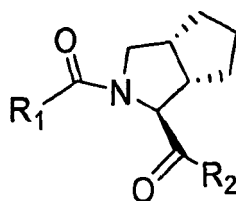
En un aspecto, la invención proporciona procedimientos e intermedios para producir un derivado de pirrolidina bicíclico de Fórmula 1, que es útil para producir inhibidores de proteasa.



1

En la Fórmula 1, R₃ es un grupo protector de ácido que puede retirarse en condiciones ácidas, básicas o de hidrogenación. En condiciones ácidas, R₃ es, por ejemplo, *t*-butilo; en condiciones básicas, R₃ es, por ejemplo, metilo o etilo; en condiciones de hidrogenación, R₃ es, por ejemplo, bencilo.

Los procedimientos e intermedios descritos en el presente documento también son útiles para un procedimiento para preparar un compuesto inhibidor de proteasa de Fórmula 3 mostrado a continuación.



3

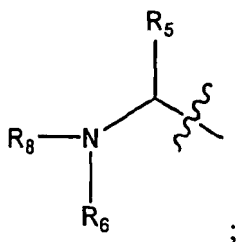
Con referencia a la Fórmula 3.

ES 2 344 156 T3

R_1 es RW-, P_2 -, P_3 -L₂-P₂-, o P_4 -L₃-P₃-L₂-P₂-;

P_2 - es

5

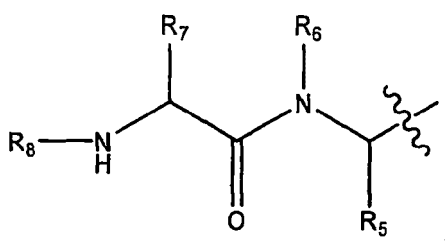


10

15

P_3 -L₂-P₂ es

20

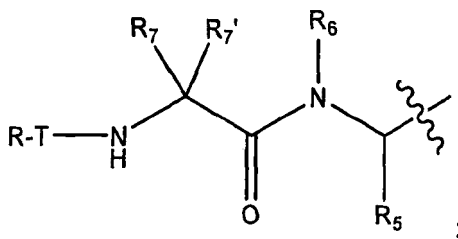


25

30

P_4 -L₃-P₃-L₂-P₂ es

35



40

45

W es un enlace, -CO-, -O-CO-, -NR^X-, -NR^X-CO-, -O-, o -S-;

T es -C(O)-, -O-C(O)-, -NHC(O)-, -C(O)C(O)-, o -SO₂-;

50

R es H, un alifático opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

55

R_5 es H, un alifático, un cicloalifático, un heterocicloalifático, un arilo, o un heteroarilo; cada uno de los cuales, excepto para H, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el Grupo J, donde el Grupo J incluye halo, cicloalifático, arilo, heteroarilo, alcoxi, aroílo, heteroaróilo, acilo, nitro, ciano, amido, amino, sulfonilo, sulfinilo, sulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoílo, sulfamida, oxo, carboxi, carbamoílo, cicloalifáticooxi, heterocicloalifáticooxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroarilalcoxi, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, e hidroxilo;

60

R_6 es un alifático opcionalmente sustituido, un heteroalquilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido; o R_5 y R_6 , junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 7 miembros o un heterociclo bicíclico opcionalmente sustituido de 6 a 12 miembros, en el que cada anillo del heterociclo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre -O-, -S-, o -NR^X-;

65

Cada uno de R_7 y R_7' es independientemente H, un alifático opcionalmente sustituido, un heteroalquilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, o un fenilo opcionalmente sustituido; o R_7 y R_7' , junto con el átomo al que están unidos, pueden formar un anillo cicloalifático o heterocicloalifático de 3 a 7 miembros; o R_7 y R_6 , junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido

ES 2 344 156 T3

de 5 a 7 miembros, un arilo monocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 7 miembros, un heterociclo bicíclico opcionalmente sustituido de 6 a 12 miembros, o un arilo bicíclico opcionalmente sustituido de 6 a 12 miembros, en los que cada anillo del heterociclo o arilo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre -O-, -S-, o -NR^X-; o

5 Cuando R₅ y R₆ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo, R₇ y el sistema de anillo formado por R₅ y R₆ pueden formar un sistema de anillo condensado bicíclico opcionalmente sustituido de 8 a 14 miembros, en el que el sistema de anillo condensado bicíclico puede condensarse adicionalmente con un fenilo opcionalmente sustituido para formar un sistema de anillo condensado tricíclico de 10 a 16 miembros opcionalmente sustituido;

10 R₈ es H o un grupo protector;

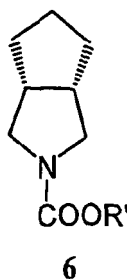
15 R^X es H, alifático, cicloalifático, (cicloalifático)alifático, arilo, aralifático, heterocicloalifático, (heterocicloalifático)alifático, heteroarilo, carboxi, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo, (alifático)carbonilo, (cicloalifático)carbonilo, ((cicloalifático)alifático)carbonilo, arilcarbonilo, (aralifático)carbonilo, (heterocicloalifático)carbonilo, ((heterocicloalifático)alifático)carbonilo, (heteroaril)carbonilo, o (heteroaralifático)carbonilo;

R₂ es -(NH-CR₄'R₅'-C(O)-C(O))-NHR₄ o -(NH-CR₄'R₅'-CH(OH)-C(O))-NHR₄;

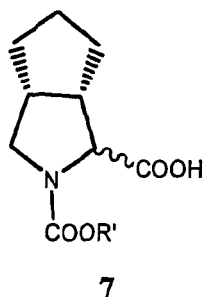
20 R₄ es H, un alifático opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido; y

25 Cada uno de R'₄ y R'₅ es independientemente H, un alifático opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido; o R'₄ y R'₅, junto con el átomo al que están unidos, pueden formar un anillo cicloalifático opcionalmente sustituido de 3 a 7 miembros.

30 En algunas realizaciones, el procedimiento para preparar compuestos de Fórmula 3 incluye la etapa de carboxilación de un azabiciclooctano de fórmula 6.



45 en la que R' es un alquilo C₁₋₅, para dar una mezcla racémica de ácidos cis- y trans-octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxílico de fórmula 7.



55

60 En algunas realizaciones, cada uno de P₂, P₃ y P₄ es independientemente un enlace, H, un alifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un alcoxi opcionalmente sustituido, un alquilsufanilo opcionalmente sustituido, un aralcoxi opcionalmente sustituido, un aralquilsufanilo opcionalmente sustituido, un mono- o dialquilamino opcionalmente sustituido, un mono- o diarilamino opcionalmente sustituido, o un mono- o diheteroarilamino opcionalmente sustituido.

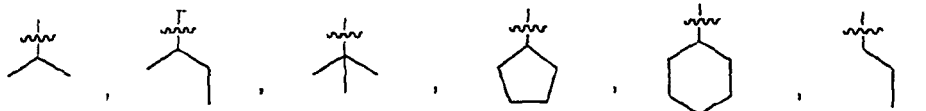
En algunas realizaciones, cada uno de L₂ y L₃ es independientemente un enlace, -C(O)-, o -SO₂-.

ES 2 344 156 T3

En algunas realizaciones, R_5 es un alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-12} , arilo C_{6-10} , aril C_{6-10} -alquilo C_{1-6} , heterociclilo C_{3-10} , heterocicil C_{6-10} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo C_{5-10} , o heteroaril C_{5-10} -alquilo C_{1-6} ; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el Grupo J; y hasta tres átomos de carbono alifáticos en R_5 pueden sustituirse independientemente por un heteroátomo o grupo seleccionado entre O, NH, S, SO, o SO_2 , en una disposición químicamente estable.

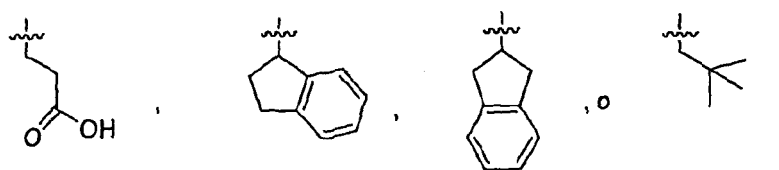
En algunas otras realizaciones, R_5 es

10



15

20



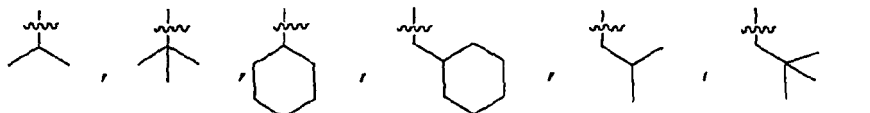
25

En algunas realizaciones, R_7' es H; R_7 es un alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquil C_{3-10} -alquilo C_{1-12} , arilo C_{6-10} , aril C_{6-10} -alquilo C_{1-6} , heterociclilo C_{3-10} , heterocicil C_{6-10} -alquilo C_{1-6} , heteroarilo C_{5-10} , o heteroaril C_{5-10} -alquilo C_{1-6} ; y R_1 está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el Grupo J; y hasta tres átomos de carbono alifáticos en R_1 pueden sustituirse por un heteroátomo o grupo seleccionado entre O, NH, S, SO, o SO_2 en una disposición químicamente estable.

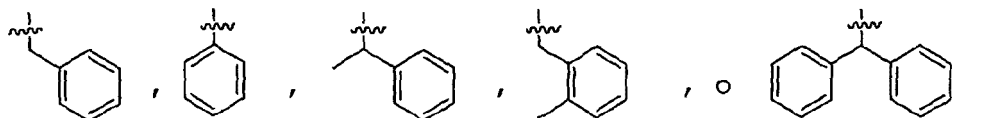
En algunas otras realizaciones, R_7 es

35

40



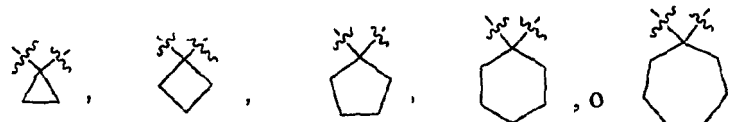
45



50

En algunas otras realizaciones más, R_7 y R_7' , junto con el átomo al que están unidos, forman

55



60

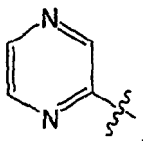
En algunas realizaciones, R es un arilo C_{6-10} , aril C_{6-10} -alifático C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquenilo C_{3-10} , cicloalquil C_{3-10} -alifático C_{1-12} , cicloalquenil C_{3-10} -alifático C_{1-12} , heterociclilo C_{3-10} , heterocicil C_{3-10} -alifático C_{1-12} , heteroarilo C_{5-10} , o heteroaril C_{5-10} -alifático C_{1-12} ; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el Grupo J.

65

ES 2 344 156 T3

En algunas otras realizaciones, R es

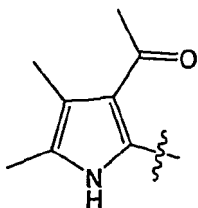
5



10

En algunas otras realizaciones más, R es

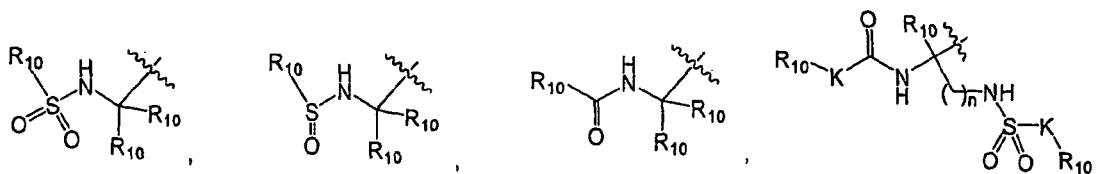
15



20

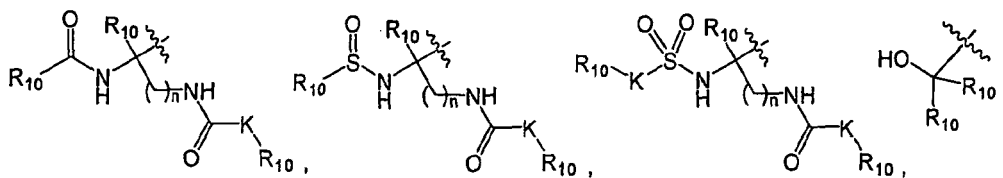
En aún otras realizaciones adicionales más, R es

25



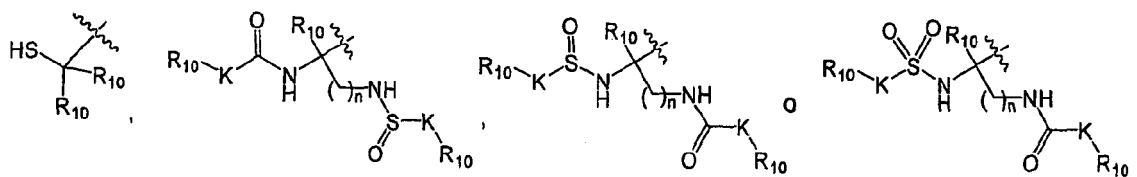
30

35



40

45

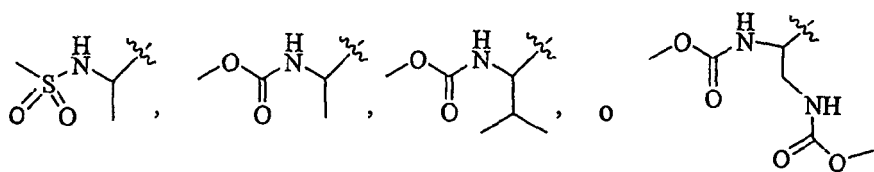


50

55 y R₁₀ es H, alifático C₁₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alifático C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalqueno C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alifático C₁₋₁₂, cicloalqueno C₃₋₁₀-alifático C₁₋₁₂, heterociclilo C₃₋₁₀, heterociclil C₃₋₁₀-alifático C₁₋₁₂, heteroarilo C₅₋₁₀, o heteroaril C₅₋₁₀-alifático C₁₋₁₂.

En algunas otras realizaciones más, R es

60

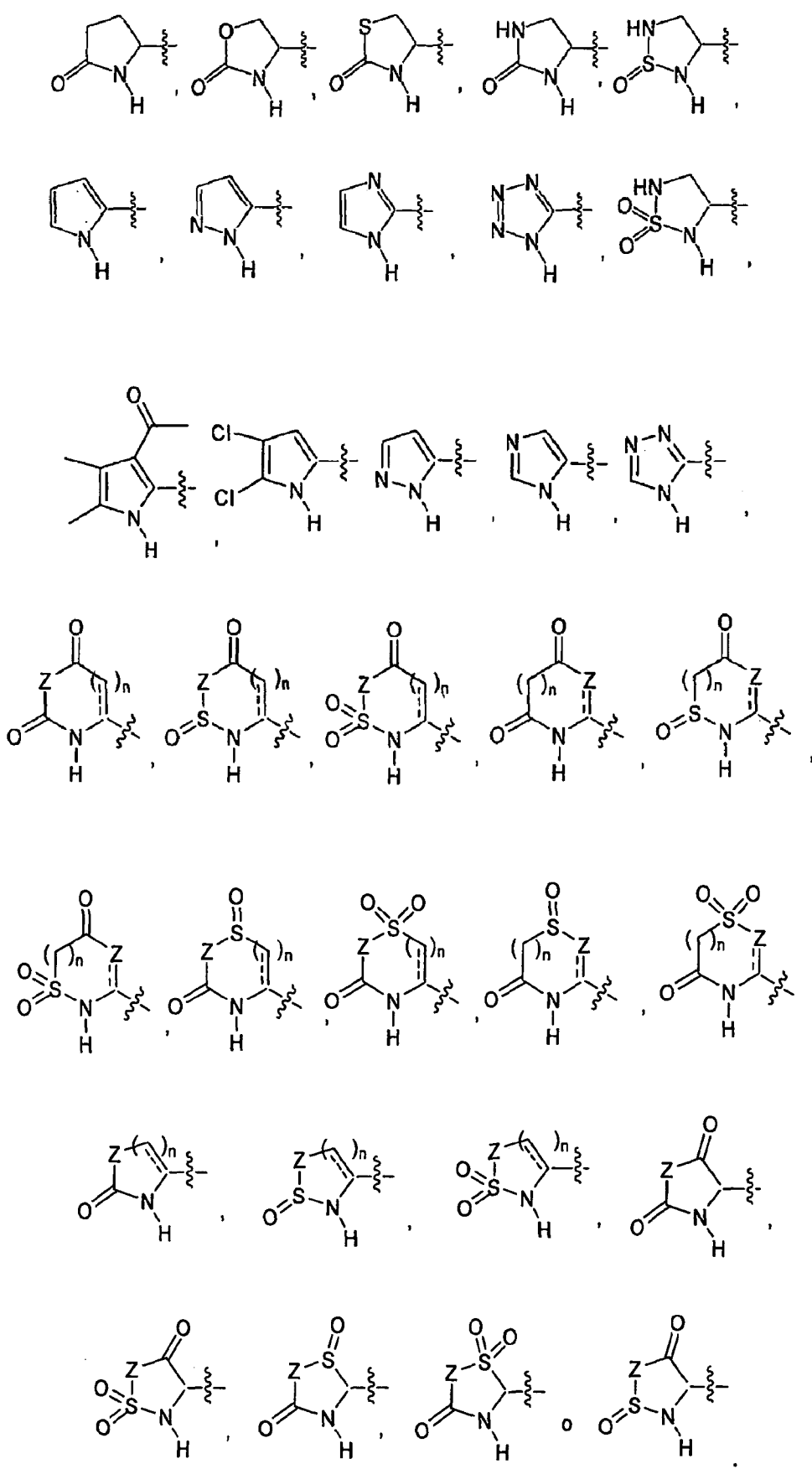


65

ES 2 344 156 T3

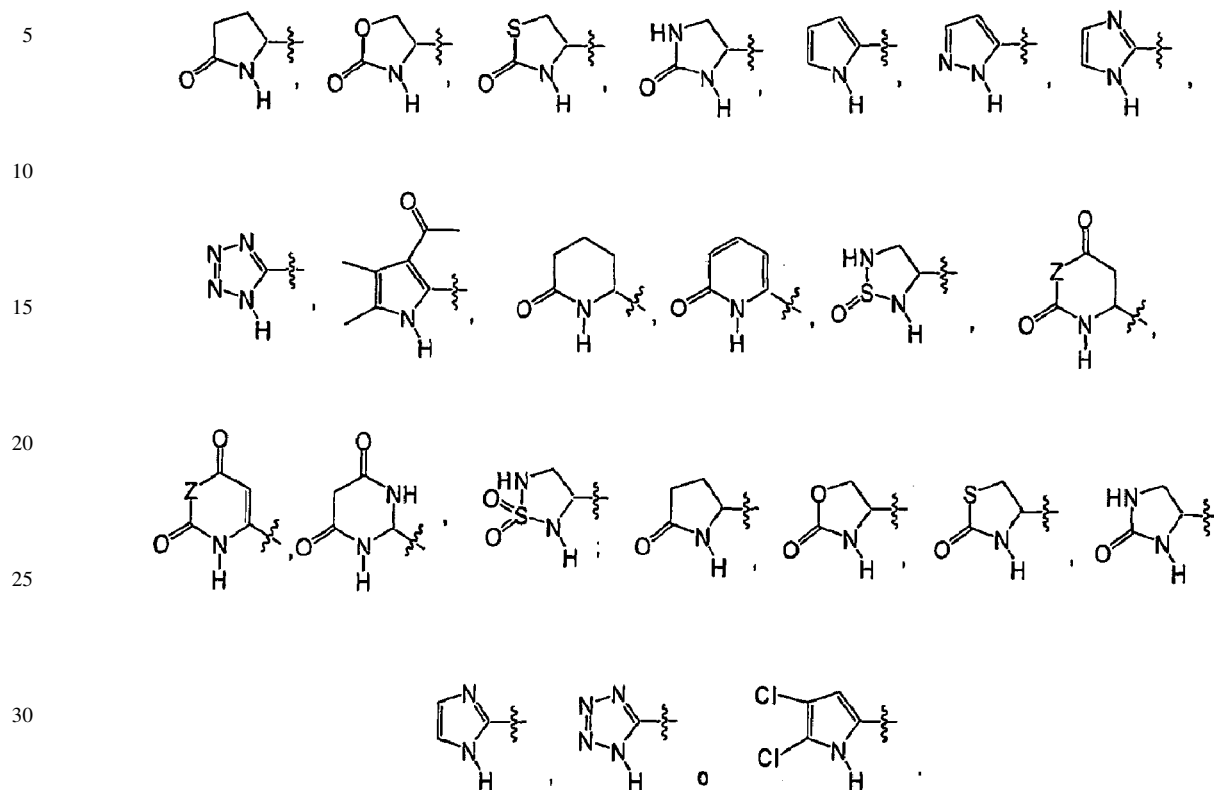
En aún otras realizaciones adicionales más, R es

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



ES 2 344 156 T3

En algunas otras realizaciones, R es



35 En algunas realizaciones, la etapa de carboxilación en el procedimiento para preparar compuestos de Fórmula 3 incluye formar un 2-anión del compuesto de fórmula 6



50 en presencia de un agente complejante, y después tratar el 2-anión con dióxido de carbono para producir una mezcla racémica de ácidos trans-/cis-octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxílico de fórmula 7



65 En algunas otras realizaciones, el 2-anión del compuesto de fórmula 6 se prepara tratando el compuesto de fórmula 6 con una base fuerte de litio en presencia de un agente complejante y un disolvente aprótico.

En algunas otras realizaciones más, la base usada para preparar el 2-anión es sec-butillitio.

ES 2 344 156 T3

En algunas otras realizaciones más, el agente complejante usado para preparar el 2-anión es tetrametiletilendiamina, tetraetiletilendiamina, tetrametil-1,2-ciclohexildiamina, esparteína, o un 3,7-di(alquil C₁₋₆)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano tal como, por ejemplo, 3,7-di(n-propil)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano.

5 En algunas otras realizaciones más, el agente complejante es tetrametiletilendiamina, tetraetiletilendiamina, tetrametil-1,2-ciclohexildiamina, o 3,7-di(alquil C₁₋₆)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano.

En algunas otras realizaciones más, el agente complejante es D-esparteína.

10 En algunas realizaciones, la proporción trans-/cis- en la mezcla racémica de compuestos de fórmula 7 es de 1 a 2.

En algunas realizaciones, la proporción trans-/cis- en la mezcla racémica de compuestos de fórmula 7 es de 40 a 60.

15 En algunas otras realizaciones más, la proporción trans-/cis- en la mezcla racémica de compuestos de fórmula 7 es de 1 a 1.

En algunas otras realizaciones más, la proporción trans-/cis- es de 60 a 40.

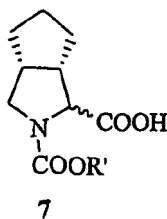
20 En algunas otras realizaciones más, la proporción trans-/cis- es de 80 a 20.

En algunas otras realizaciones más, la proporción trans-/cis- es de 90 a 10.

25 En algunas otras realizaciones más, la proporción trans-/cis- es mayor de 98 a 2.

En otras realizaciones, el procedimiento para preparar compuestos de Fórmula 3 incluye adicionalmente equilibrar una mezcla trans-/cis- de los compuestos de fórmula 7

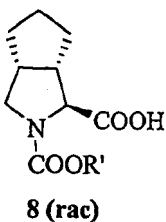
30



35

en presencia de una base adecuada para producir un ácido racémico predominantemente trans-/cis de fórmula 8

40



45

50

en el que la proporción trans-/cis- es mayor de 80 a 20.

55 En otras realizaciones, el procedimiento para preparar compuestos de Fórmula 3 incluye adicionalmente equilibrar una mezcla trans-/cis- de los compuestos de fórmula 7 en presencia de una base adecuada para producir un ácido racémico predominantemente trans-/cis de fórmula 8 en el que la proporción trans-/cis- es mayor de 90 a 10.

En otras realizaciones, el procedimiento para preparar compuestos de Fórmula 3 incluye adicionalmente equilibrar una mezcla trans-/cis- de fórmula 7 en presencia de una base adecuada para producir un ácido racémico predominantemente trans-/cis de fórmula 8 en el que la proporción trans-/cis- es mayor de 98 a 2.

60

En algunas otras realizaciones, la base usada para equilibrar la mezcla trans-/cis- de fórmula 7 es hexametildisilazida de litio, diisopropilamiduro de litio, o 2,2,6,6-tetrametilpiperiduro de litio.

En algunas otras realizaciones, la base es hexametildisilazida de litio.

65

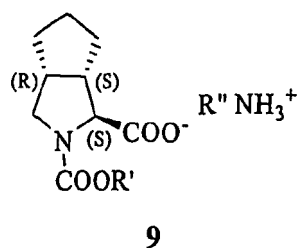
En algunas otras realizaciones, la base es sec-butillitio y el agente complejante es 3,7-dipropil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano dando una mezcla de ácidos trans-/cis-N-alcoxycarbonil-octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxílico racémico de fórmula 7, en el que la proporción trans-/cis- es mayor de 90 a 10.

ES 2 344 156 T3

En algunas otras realizaciones, el ácido trans-N-alcoxycarbonil-octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxílico es ácido trans-N-*t*-butoxicarbonil-octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxílico.

En otras realizaciones, el procedimiento para preparar compuestos de Fórmula 3 incluye adicionalmente resolver el ácido trans-N-alcoxycarbonil-octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxílico racémico para producir un ácido (1S,2S,3R) trans-N-alcoxycarbonil-octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxílico.

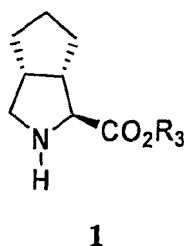
En algunas otras realizaciones, la resolución de una mezcla racémica de compuestos incluye las etapas de i) formar una sal con una base ópticamente activa; y ii) cristalizar la sal formada en la etapa i) proporcionando una sal ópticamente activa de fórmula 9.



En algunas otras realizaciones, la base ópticamente activa usada para resolver una mezcla racémica de compuestos es (R) α -aminoetilbenceno.

En algunas otras realizaciones, la base ópticamente activa es (S) 1,2,3,4-tetrahydro-1-naftilamina.

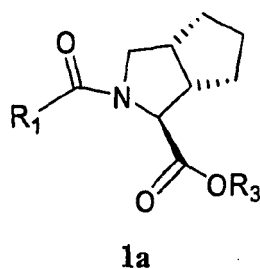
En algunas otras realizaciones, el procedimiento para preparar compuestos de Fórmula 3 incluye adicionalmente las etapas de esterificar el ácido carboxílico de fórmula 9 con un compuesto que contiene el grupo R₃; y retirar el grupo protector -COOR' para producir un compuesto de Fórmula 1.



en la que R₃ es un alquilo o aralquilo opcionalmente sustituido.

En algunas otras realizaciones más, R₃ es *t*-butilo.

En algunas realizaciones, el procedimiento para preparar compuestos de Fórmula 3 incluye adicionalmente hacer reaccionar el amino-éster de Fórmula 1 con R₁COOH en presencia de un reactivo de acoplamiento para producir un compuesto de Fórmula 1a.



En algunas realizaciones, la reacción entre el amino-éster de Fórmula 1 y R₁COOH puede realizarse adicionalmente en presencia de histamina, glicina, o lisina, además de un agente de acoplamiento.

En algunas otras realizaciones, R₁ es P₂-.

ES 2 344 156 T3

En algunas otras realizaciones, R_1 es $P_3-L_2-P_2$ -.

En algunas otras realizaciones, R_1 es $P_4-L_3-P_3-L_2-P_2$ -.

5 En algunas otras realizaciones, R_1 es RW-.

En algunas realizaciones, el procedimiento para preparar compuestos de Fórmula 3 incluye adicionalmente las etapas de hidrolizar el éster de un compuesto de Fórmula 1a; proporcionar un ácido carboxílico y hacer reaccionar el ácido carboxílico obtenido de esta manera con un compuesto que contiene el grupo R_2 , en el que R_2 es $-(NH-CR_4'R_5'-CH(OH)C(O))-NHR_4$, en presencia de un reactivo de acoplamiento para producir el compuesto de Fórmula 3.

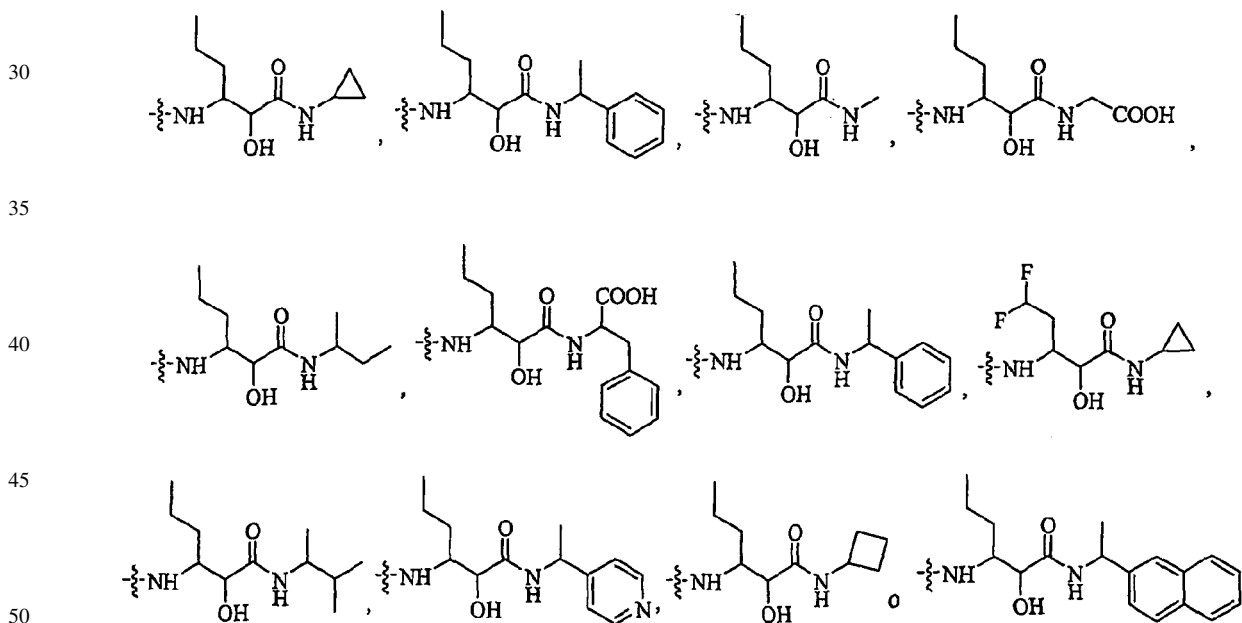
15 En algunas otras realizaciones, R_4 es H, un alifático opcionalmente sustituido, cicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

R_4' es H, un alifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido; y

20 R_5' es H, un alifático opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido; o

R_4' y R_5' , junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo cicloalifático opcionalmente sustituido de 3 a 7 miembros.

25 En algunas otras realizaciones, R_2 es

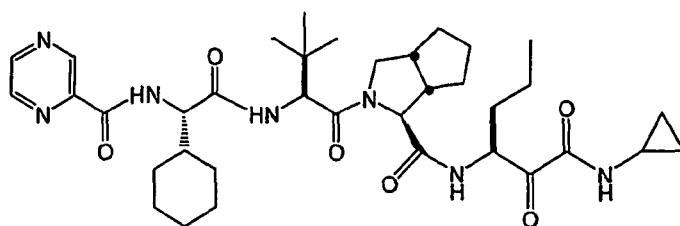


55 La invención se refiere adicionalmente a un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula 4

55

60

65



4

ES 2 344 156 T3

En algunas realizaciones, el procedimiento para preparar compuestos de Fórmula 4 incluye las etapas de:

i) proporcionar un N-alcoxicarbonil-3-azabicyclo[3.3.0]octano;

ii) formar un 2-anión del N-alcoxicarbonil-3-azabicyclo[3.3.0]octano en presencia de un agente quelante;

iii) tratar el anión de la etapa ii) con dióxido de carbono para producir una mezcla ácidos cis-/trans- de N-alcoxicarbonil-octahidro-ciclopenta[c]pirrol-1-carboxílico;

iv) tratar la mezcla de la etapa iii) con una base fuerte para producir un ácido trans-N-alcoxicarbonil-octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxílico esencialmente puro;

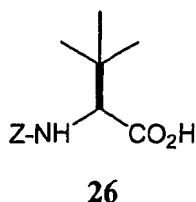
v) formar una sal del ácido carboxílico con una amina ópticamente activa;

vi) cristalizar la sal;

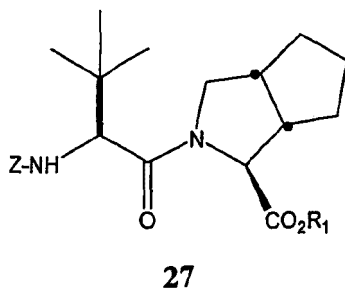
vii) esterificar la sal proporcionada en etapa vi);

viii) retirar el grupo N-alcoxicarbonilo para producir (1S,3aR,6aS)-*t*-butil-octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxilato, *t*-butil éster;

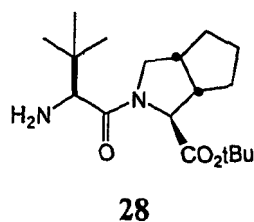
ix) hacer reaccionar el bicyclico de la etapa viii) con un amino ácido protegido de fórmula 26,



en la que Z es un grupo protector de amina, en presencia de un reactivo de acoplamiento, para producir un éster de amida de fórmula 27;



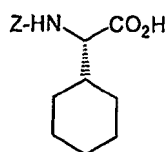
x) retirar el grupo protector Z del éster de amida de etapa ix) para producir el compuesto de amino de fórmula 28;



ES 2 344 156 T3

xi) hacer reaccionar el compuesto de amino de fórmula 28 con un amino ácido protegido de fórmula 29

5

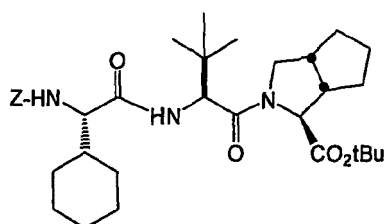


10

29

en presencia de un reactivo de acoplamiento para producir un tripéptido de fórmula 30;

15



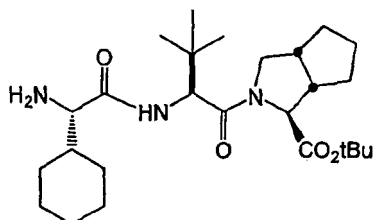
20

25

30

xii) retirar el grupo protector Z en el tripéptido de Fórmula 30 para producir un amino-tripéptido libre de fórmula 31;

35



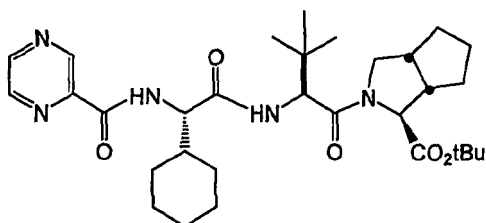
40

45

31

xiii) hacer reaccionar el amino-tripéptido de fórmula 31 con ácido pirazin-2-carboxílico en presencia de un reactivo de acoplamiento para producir un éster de amida-tripéptido de fórmula 33;

50



55

60

33

65

En algunas realizaciones, la oxidación del reactivo usado en la etapa xvi) descrita anteriormente es hipoclorito sódico, y la oxidación se realiza en presencia del radical libre 2,2,6,6-tetrametilpiperidiniloxi (TEMPO).

En otras realizaciones, la oxidación del reactivo usado en la etapa xvi) descrita anteriormente es 1,1-dihidro-1,1,1-triacetoxi-1,2-benzoiodooxol-3(1H)-ona.

En algunas otras realizaciones, el procedimiento incluye adicionalmente disolver el compuesto de Fórmula 4 en un disolvente orgánico para obtener su solución, y después añadir un ácido a la solución. Un disolvente orgánico adecuado puede ser cualquier disolvente en el que el compuesto de Fórmula 4 se disuelve, por ejemplo, cloruro de metileno. El ácido puede ser cualquier ácido, inorgánico u orgánico, por ejemplo, ácido acético o ácido propiónico.

En algunas otras realizaciones más, el procedimiento incluye adicionalmente concentrar la solución del compuesto de Fórmula 4 para obtener el compuesto en una forma sólida. Dicho procedimiento de concentración puede ser, por ejemplo, destilación del disolvente a presión reducida (por ejemplo, al vacío) o por evaporación natural del disolvente. La forma sólida en la que se obtiene el compuesto de Fórmula 4 puede ser, por ejemplo, cristalina o semicristalina, y puede ser de mayor pureza que antes de disolverlo en un disolvente orgánico y después concentrarlo en condiciones ácidas.

20 Descripción de la invención

I. Definiciones

Para los propósitos de la presente invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed. Además, los principios generales de la química orgánica se describen por Thomas Sorrell en Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito (1999), y por M.B. Smith y J. March en Advanced Organic Chemistry, 5ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York (2001), cuyos contenidos completos se incorporan en el presente documento por referencia.

Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, tales como los ilustrados de forma general anteriormente, o como se ejemplifica por las clases, subclases, y especies particulares de la invención.

Como se usa en este documento, el término “alifático” abarca los términos alquilo, alqueno, y alquino, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se expone más adelante.

Como se usa en este documento, un grupo “alquilo” se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado que contiene 1-8 (por ejemplo, 1-6 o 1-4) átomos de carbono. Un grupo alquilo puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, aunque sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *tert*-butilo, n-pentilo, n-heptilo, o 2-etilhexilo. Un grupo alquilo puede estar sustituido (es decir, opcionalmente sustituido) con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo J (“Grupo J”) que está constituido por halo, cicloalifático (por ejemplo, cicloalquilo o cicloalqueno), heterocicloalifático (por ejemplo, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno), arilo, heteroarilo, alcoxi, aroilo, heteroarilo, acilo (por ejemplo, (alifático)carbonilo, (cicloalifático)carbonilo, o (heterocicloalifático)carbonilo), nitro, ciano, amido (por ejemplo, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino alquilaminocarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo, heterocicloalquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, o heteroarilaminocarbonilo), amino (por ejemplo, alifáticoamino, cicloalifáticoamino, o heterocicloalifáticoamino), sulfonilo (por ejemplo, alifático-SO₂-) sulfino, sulfano, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, carboxi, carbamoilo, cicloalifáticooxi, heterocicloalifáticooxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquilo, heteroarilalcoxi, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, e hidroxilo. Sin limitación, algunos ejemplos de alquilos sustituidos incluyen carboxialquilo (tal como HOOC-alquilo, alcocarbonilalquilo, y alquilcarbonilalquilo), cianoalquilo, hidroxialquilo, alcocalquilo, acilalquilo, aralquilo, (alcoxiaril)alquilo, (sulfonilamino)alquilo (tal como (alquil-SO₂-amino)alquilo), aminoalquilo, amidoalquilo, (cicloalifático)alquilo, o haloalquilo.

Como se usa en este documento, un grupo “alqueno” se refiere a un grupo de carbonos alifático que contiene 2-8 (por ejemplo, 2-6 o 2-4) átomos de carbono y al menos un doble enlace. Como un grupo alquilo, un grupo alqueno puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de un grupo alqueno incluyen, aunque sin limitación, alilo, isoprenilo, 2-butenilo, y 2-hexenilo. Un grupo alqueno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo J tales como halo, cicloalifático (por ejemplo, cicloalquilo o cicloalqueno), heterocicloalifático (por ejemplo, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno), arilo, heteroarilo, alcoxi, aroilo, heteroarilo, acilo (por ejemplo, (alifático)carbonilo, (cicloalifático)carbonilo, o (heterocicloalifático)carbonilo), nitro, ciano, amido (por ejemplo, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino alquilaminocarbonilo, cicloalquilaminocarbonilo, heterocicloalquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, o heteroarilaminocarbonilo), amino (por ejemplo, alifáticoamino, cicloalifáticoamino, heterocicloalifáticoamino, o alifáticosulfonilamino), sulfonilo (por ejemplo, alquil-SO₂-, cicloalifático-SO₂- o aril-SO₂-) sulfino, sulfano, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, carboxi, carbamoilo, cicloalifáticooxi, heterocicloalifáticooxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquilo, heteroaralcoxi, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, o hidroxilo. Sin limitación, algunos ejemplos de alquenos

ES 2 344 156 T3

sustituidos incluyen cianoalquenilo, alcoxialquenilo, acilalquenilo, hidroxialquenilo, aralquenilo, (alcoxiaril)alquenilo, (sulfonilamino)alquenilo (tal como (alquil-SO₂-amino)alquenilo), aminoalquenilo, amidoalquenilo, (cicloalifático)alquenilo, o haloalquenilo.

5 Como se usa en este documento, un grupo “alquinilo” se refiere a un grupo de carbonos alifático que contiene 2-8 (por ejemplo, 2-6 o 2-4) átomos de carbono y tiene al menos un triple enlace. Un grupo alquinilo puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de un grupo alquinilo incluyen, aunque sin limitación, propargilo y butinilo. Un grupo alquinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo J tales como aroflo, heteroaroflo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, nitro, carboxi, ciano, halo, hidroxilo, sulfo, mercapto, sulfanilo (por ejemplo, alifáticosulfanilo o cicloalifáticosulfanilo), sulfínilo (por ejemplo, alifáticosulfínilo o cicloalifáticosulfínilo), sulfonilo (por ejemplo, alifático-SO₂-, alifáticoamino-SO₂-, o cicloalifático-SO₂-), amido (por ejemplo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilaminocarbonilo, heterocicloalquilaminocarbonilo, cicloalquilcarbonilamino, arilaminocarbonilo, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (cicloalquilalquil)carbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino o heteroarilaminocarbonilo), urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, cicloalifático, heterocicloalifático, arilo, heteroarilo, acilo (por ejemplo, (cicloalifático)carbonilo o (heterocicloalifático)carbonilo), amino (por ejemplo, alifáticoamino), sulfoxi, oxo, carboxi, carbamoilo, (cicloalifático)oxi, (heterocicloalifático)oxi, o (heteroaril)alcoxi.

20 Como se usa en este documento, un “amido” abarca tanto “aminocarbonilo” como “carbonilamino”. Estos términos, cuando se usan solos o en relación con otro grupo, se refieren a un grupo amido tal como -N(R^X)-C(O)-R^Y o -C(O)-N(R^X)₂, cuando se usan terminalmente; y se refieren a un grupo amida tal como -C(O)-N(R^X)- o N(R^X)-C(O)- cuando se usan internamente, en las que R^X y R^Y se definen más adelante. Los ejemplos de grupos amido incluyen alquilamido (tal como alquilcarbonilamino o alquilaminocarbonilo), (heterocicloalifático)amido, (heteroaralquil)amido, (heteroaril)amido, (heterocicloalquil)alquilamido, arilamido, aralquilamido, (cicloalquil)alquilamido, o cicloalquilamido.

30 Como se usa en este documento, un grupo “amino” se refiere a -NR^XR^Y, en la que cada uno de R^X y R^Y es independientemente hidrógeno, alifático, cicloalifático, (cicloalifático)alifático, arilo, aralifático, heterocicloalifático, (heterocicloalifático)alifático, heteroarilo, carboxi, sulfanilo, sulfínilo, sulfonilo, (alifático)carbonilo, (cicloalifático)carbonilo, ((cicloalifático)alifático)carbonilo, arilcarbonilo, (aralifático)carbonilo, (heterocicloalifático)carbonilo, ((heterocicloalifático)alifático)carbonilo, (heteroaril)carbonilo, o (heteroaralifático)carbonilo, cada uno de los cuales se define en el presente documento y está opcionalmente sustituido. Los ejemplos de grupos amino incluyen alquilamino, dialquilamino, o arilamino. Cuando el término “amino” no es el grupo terminal (por ejemplo, alquilcarbonilamino), está representado por -NR^X-. R^X tiene el mismo significado que el definido anteriormente.

40 Como se usa en este documento, un grupo “arilo”, usado solo o como parte de un resto más grande como en “aralquilo”, “aralcoxi”, o “ariloxialquilo” se refiere a sistemas de anillo monocíclicos (por ejemplo, fenilo); bicíclicos (por ejemplo, indenilo, naftalenilo, tetrahidronaftilo, tetrahidroindenilo); y tricíclicos (por ejemplo, fluorenilo, tetrahidrofluorenilo, o tetrahidroantraceno, antraceno) en el que el sistema de anillo monocíclico es aromático o al menos uno de los anillos en un sistema de anillo bicíclico o tricíclico es aromático. Los grupos bicíclicos y tricíclicos incluyen anillos carbocíclicos benzocondensados de 2 a 3 miembros. Por ejemplo, un grupo benzocondensado incluye fenilo condensado con dos o más restos carbocíclicos C₄₋₈. Un arilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como alifático (por ejemplo, alquilo, alquenilo, o alquinilo); cicloalifático; (cicloalifático)alifático; heterocicloalifático; (heterocicloalifático)alifático; arilo; heteroarilo; alcoxi; (cicloalifático)oxi; (heterocicloalifático)oxi; ariloxi; heteroariloxi; (aralifático)oxi; (heteroaralifático)oxi; aroflo; heteroaroflo; amino; oxo (o un anillo carbocíclico no aromático de un arilo bicíclico o tricíclico benzocondensado); nitro; carboxi; amido; acilo (por ejemplo, alifático-carbonilo; (cicloalifático)carbonilo; ((cicloalifático)alifático)carbonilo; (aralifático)carbonilo; (heterocicloalifático)carbonilo; ((heterocicloalifático)alifático)carbonilo; o (heteroaralifático)carbonilo); sulfonilo (por ejemplo, alifático-SO₂- o amino-SO₂-); sulfínilo (por ejemplo, alifático-S(O)- o cicloalifático-S(O)-); sulfanilo (por ejemplo, alifático-S-); ciano; halo; hidroxilo; mercapto; sulfoxi; urea; tiourea; sulfamoilo; sulfamida; o carbamoilo. Como alternativa, un arilo puede estar no sustituido.

50 Los ejemplos no limitantes de arilos sustituidos incluyen haloarilo (por ejemplo, mono-, di- (tal como p,m-dihaloarilo), o (trihalo) arilo); (carboxi)arilo (por ejemplo, (alcoxicarbonil)arilo, ((aralquil)carboniloxi)arilo, o (alcoxicarbonil)arilo); (amido)arilo (por ejemplo, (aminocarbonil)arilo, (((alquilamino)alquil)aminocarbonil)arilo, (alquilcarbonil)aminoarilo, (arilaminocarbonil)arilo, o ((heteroaril)amino)carbonil)arilo); aminoarilo (por ejemplo, ((alquilsulfonil)amino)arilo o ((dialquil)amino)arilo); (cianoalquil)arilo; (alcoxi)arilo; (sulfamoil)arilo (por ejemplo, (aminosulfonil)arilo); (alquilsulfonil)arilo; (ciano)arilo; (hidroxialquil)arilo; ((alcoxi)alquil)arilo; (hidroxil)arilo, ((carboxi)alquil)arilo; ((dialquil)amino)alquil)arilo; (nitroalquil)arilo; (((alquilsulfonil)amino)alquil)arilo; ((heterocicloalifático)carbonil)arilo; ((alquilsulfonil)alquil)arilo; (cianoalquil)arilo; (hidroxialquil)arilo; (alquilcarbonil)arilo; alquilarilo; (trihaloalquil)arilo; p-amino-m-alcoxicarbonilarilo; p-amino-m-cianoarilo; p-halo-m-aminoarilo; o (m-(heterocicloalifático)-o-(alquil)arilo).

65 Como se usa en este documento, un grupo “aralifático”, tal como “aralquilo”, se refiere a un grupo alifático (por ejemplo, un grupo alquilo C₁₋₄) que está sustituido con un grupo arilo. “Alifático”, “alquilo” y “arilo” se definen en el presente documento. Un ejemplo de aralifático tal como un grupo aralquilo es bencilo.

ES 2 344 156 T3

Como se usa en este documento, un grupo “aralquilo” se refiere a un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-4}) que está sustituido con un grupo arilo. Tanto “alquilo” como “arilo” se han definido anteriormente. Un ejemplo de un grupo aralquilo es bencilo. Un aralquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como alifático (por ejemplo, alquilo, alquenilo, o alquinilo sustituido o no sustituido, incluyendo carboxialquilo, hidroxialquilo, o haloalquilo, tal como trifluorometilo), cicloalifático (por ejemplo, cicloalquilo o cicloalquenilo sustituido o no sustituido), (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroaralquiloxi, aroflo, heteroaroflo, nitro, carboxi, alcocarbonilo, alquilcarboniloxi, amido (por ejemplo, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, o heteroaralquilcarbonilamino), ciano, halo, hidroxilo, acilo, mercapto, alquilsulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamofilo, sulfamida, oxo, o carbamofilo.

Como se usa en este documento, un “sistema de anillo bicíclico” incluye estructuras de 8 a 12 (por ejemplo, 9, 10, u 11) miembros que forman dos anillos, en las que los dos anillos tienen al menos un átomo en común (por ejemplo, 2 átomos en común). Los sistemas de anillo bicíclico incluyen bicicloalifáticos (por ejemplo, bicicloalquilo o bicicloalquenilo), bicicloheteroalifáticos, arilos bicíclicos, y heteroarilos bicíclicos.

Como se usa en este documento, un grupo “cicloalifático” abarca un grupo “cicloalquilo” y un grupo “cicloalquenilo”, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se expone más adelante.

Como se usa en este documento, un grupo “cicloalquilo” se refiere a un anillo carbocíclico saturado, mono- o bicíclico, (condensado o enlazado) de 3-10 (por ejemplo, 5-10) átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, norbornilo, cubilo, octahidroindenilo, decahidro-naftilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[3.3.2]decilo, biciclo[2.2.2]octilo, adamantilo, azacicloalquilo, o ((aminocarbonil)cicloalquil)cicloalquilo. Un grupo “cicloalquenilo”, como se usa en este documento, se refiere a un anillo carbocíclico de 3-10 (por ejemplo, 4-8) átomos de carbono que tiene uno o más dobles enlaces. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen ciclopentenilo, 1,4-ciclohexadienilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, hexahidro-indenilo, octahidro-naftilo, ciclohexenilo, ciclopentenilo, biciclo[2.2.2]octenilo, o biciclo[3.3.1]nonenilo. Un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo J tales como alifático (por ejemplo, alquilo, alquenilo, o alquinilo), cicloalifático, (cicloalifático) alifático, heterocicloalifático, (heterocicloalifático) alifático, arilo, heteroarilo, alcoxi, (cicloalifático)oxi, (heterocicloalifático)oxi, ariloxi, heteroariloxi, (aralifático)oxi, (heteroaralifático)oxi, aroflo, heteroaroflo, amino, amido (por ejemplo, (alifático)carbonilamino, (cicloalifático)carbonilamino, ((cicloalifático) alifático)carbonilamino, (aril)carbonilamino, (aralifático)carbonilamino, (heterocicloalifático)carbonilamino, ((heterocicloalifático)alifático)carbonilamino, (heteroarilcarbonilamino, o ((heteroaralifático)carbonilamino), nitro, carboxi (por ejemplo, HOOC-, alcocarbonilo, o alquilcarboniloxi), acilo ((por ejemplo, (cicloalifático)carbonilo, (cicloalifático)alifático)carbonilo, (aralifático)carbonilo, (heterocicloalifático)carbonilo, ((heterocicloalifático)alifático)carbonilo, o (heteroaralifático)carbonilo), ciano, halo, hidroxilo, mercapto, sulfonilo (por ejemplo, alquil-SO₂- y aril-SO₂-), sulfínilo ((por ejemplo, alquil-S(O)-), sulfanilo (por ejemplo, alquil-S-), sulfoxi, urea, tiourea, sulfamofilo, sulfamida, oxo, o carbamofilo.

Como se usa en este documento, “resto cíclico” incluye cicloalifático, heterocicloalifático, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales se ha definido previamente.

Como se usa en este documento, el término “heterocicloalifático” abarca un grupo heterocicloalquilo y un grupo heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se expone más adelante.

Como se usa en este documento, un grupo “heterocicloalquilo” se refiere a una estructura de anillo saturado, de 3-10 miembros, mono- o bicíclico (condensado o enlazado) (por ejemplo; de 5 a 10 miembros mono- o bicíclico), en la que uno o más de los átomos en el anillo es un heteroátomo (por ejemplo, N, O, S, o combinaciones de los mismos). Los ejemplos de un grupo heterocicloalquilo incluyen piperidilo, piperazilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrofurilo, 1,4-dioxolanilo, 1,4-ditianilo, 1,3-dioxolanilo, oxazolidilo, isoxazolidilo, morfolinilo, tiomorfolilo, octahidrobenzofurilo, octahidrocromenilo, octahidrotiocromenilo, octahidroindolilo, octahidropirindinilo, decahidro-quinolinilo, octahidrobenczo[*b*]tiofenilo, 2-oxa-biciclo[2.2.2]octilo, 1-aza-biciclo[2.2.2]octilo, 3-aza-biciclo[3.2.1]octilo, y 2,6-dioxa-triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonilo. Un grupo heterocicloalquilo monocíclico puede estar condensado con un resto fenilo tal como tetrahidroisoquinolina. Un grupo “heterocicloalquenilo”, como se usa en este documento, se refiere a una estructura de anillo no aromático, mono- o bicíclico (por ejemplo, de 5 a 10 miembros, mono- o bicíclico) que tiene uno o más dobles enlaces, y en la que uno o más de los átomos en el anillo es un heteroátomo (por ejemplo, N, O, o S). Los heteroalifáticos monocíclicos y bicíclicos se numeran de acuerdo con la nomenclatura química convencional.

Un grupo heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo J tales como alifático (por ejemplo, alquilo, alquenilo, o alquinilo), cicloalifático, (cicloalifático)alifático, heterocicloalifático, (heterocicloalifático)alifático, arilo, heteroarilo, alcoxi, (cicloalifático)oxi, (heterocicloalifático)oxi, ariloxi, heteroariloxi, (aralifático)oxi, (heteroaralifático)oxi, aroflo, heteroaroflo, amino, amido (por ejemplo, (alifático)carbonilamino, (cicloalifático)carbonilamino, ((cicloalifático) alifático)carbonilamino, (aril)carbonilamino, (aralifático)carbonilamino, (heterocicloalifático)carbonilamino, ((heterocicloalifático) alifático)carbonilamino, (heteroaril)carbonilamino, o (heteroaralifático)carbonilamino), nitro, carboxi (por ejemplo, HOOC-, alcocarbonilo, o alquilcarboniloxi), acilo ((por ejemplo, (cicloalifático)carbonilo, ((cicloalifático) alifático)carboni-

lo, (aralifático)carbonilo, (heterocicloalifático)carbonilo, ((heterocicloalifático)alifático)carbonilo, o (heteroaralifático)carbonilo), nitro, ciano, halo, hidroxilo, mercapto, sulfonilo (por ejemplo, alquilsulfonilo o arilosulfonilo), sulfínico (por ejemplo, alquilsulfínico), sulfanilo (por ejemplo, alquilsulfanilo), sulfoxilo, urea, tiourea, sulfamilo, sulfamida, oxo, o carbamilo).

5 Un grupo “heteroarilo”, como se usa en este documento, se refiere a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, o tricíclico que tiene de 4 a 15 átomos en el anillo, en el que uno o más de los átomos en el anillo es un heteroátomo (por ejemplo, N, O, S, o combinaciones de los mismos) y en el que el sistema de anillo monocíclico es aromático o al menos uno de los anillos en los sistemas de anillo bicíclico o tricíclico es aromático. Un grupo heteroarilo incluye
10 un sistema de anillo benzocondensado que tiene de 2 a 3 anillos. Por ejemplo, un grupo benzocondensado incluye benzo condensado con uno o dos restos heterocicloalifático de 4 a 8 miembros (por ejemplo, indolizilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolinilo, benzo[b]furilo, benzo[b]tiofenilo, quinolinilo, o isoquinolinilo). Algunos ejemplos de heteroarilo son azetidino, piridilo, 1H-indazolilo, furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzofurilo, isoquinolinilo, benzotiazolilo, xanteno, tioxanteno, fenotiazina, dihidroindol, benzo[1,3]dioxol,
15 benzo[b]furilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, purilo, cinnolilo, quinolilo, quinazolilo, cinnolilo, ftalazilo, quinazolilo, quinoxalilo, isoquinolilo, 4 H-quinolizilo, benzo-1,2,5-tiadiazolilo, o 1,8-naftiridilo.

Sin limitación, los heteroarilos monocíclicos incluyen furilo, tiofenilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 2H-pirano, 4H-pirano, piridilo, piridazilo, pirimidilo, pirazolilo, pirazilo, o 1,3,5-triazilo. Los heteroarilos monocíclicos se numeran de acuerdo con la nomenclatura química convencional.

Sin limitación, los heteroarilos bicíclicos incluyen indolizilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolinilo, benzo[b]furilo, benzo[b]tiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolizilo, isoindolilo, indolilo, benzo[b]furilo, benzo[b]tiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, 4H-quinolizilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolilo, ftalazilo, quinazolilo, quinoxalilo, 1,8-naftiridilo, o pteridilo. Los heteroarilos bicíclicos se numeran de acuerdo con la nomenclatura química convencional.

Un heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como alifático (por ejemplo, alquilo, alqueno, o alquino); cicloalifático; (cicloalifático)alifático; heterocicloalifático; (heterocicloalifático)alifático; arilo; heteroarilo; alcoxi; (cicloalifático)oxi; (heterocicloalifático)oxi; ariloxi; heteroariloxi; (aralifático)oxi; (heteroaralifático)oxi; aroilo; heteroaróilo; amino; oxo (o un anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático de un heteroarilo bicíclico o tricíclico); carboxi; amido; acilo (por ejemplo, alifáticocarbonilo; (cicloalifático)carbonilo; ((cicloalifático)alifático)carbonilo; (aralifático)carbonilo; (heterocicloalifático)carbonilo; ((heterocicloalifático)alifático)carbonilo; o (heteroaralifático)carbonilo); sulfonilo (por ejemplo, alifáticosulfonilo o aminosulfonilo); sulfínico (por ejemplo, alifáticosulfínico); sulfanilo (por ejemplo, alifáticosulfanilo); nitro; ciano; halo; hidroxilo; mercapto; sulfoxilo; urea; tiourea; sulfamilo; sulfamida; o carbamilo. Como alternativa, un heteroarilo puede estar no sustituido.

Los ejemplos no limitantes de heteroarilos sustituidos incluyen (halo)heteroarilo (por ejemplo, mono- y di-(halo)heteroarilo); (carboxi)heteroarilo (por ejemplo, (alcoxycarbonil)heteroarilo); cianoheteroarilo; aminoheteroarilo (por ejemplo, ((alquilsulfonil)amino) heteroarilo y ((dialquil)amino)heteroarilo); (amido)heteroarilo (por ejemplo, aminocarbonilheteroarilo, ((alquilcarbonil)amino)heteroarilo, (((alquil)amino)alquil)aminocarbonil)heteroarilo, (((heteroaril)amino)carbonil)heteroarilo, ((heterocicloalifático)carbonil)heteroarilo, o ((alquilcarbonil)amino)heteroarilo); (cianoalquil)heteroarilo; (alcoxi)heteroarilo; (sulfamilo)heteroarilo (por ejemplo, (aminosulfonil)heteroarilo); (sulfonil)heteroarilo ((por ejemplo, (alquilsulfonil)heteroarilo); (hidroxialquil)heteroarilo; (alcoxialquil)heteroarilo; (hidroxial)heteroarilo; ((carboxi)alquil)heteroarilo; (((alquil)amino)alquil)heteroarilo; (heterocicloalifático)heteroarilo; (cicloalifático)heteroarilo; (nitroalquil)heteroarilo; (((alquilsulfonil)amino)alquil)heteroarilo; ((alquilsulfonil)alquil)heteroarilo; (cianoalquil)heteroarilo; (acil)heteroarilo (por ejemplo, (alquilcarbonil)heteroarilo); (alquil)heteroarilo; y (haloalquil)heteroarilo (por ejemplo, trihaloalquilheteroarilo).

Un “heteroaralifático” (tal como un grupo heteroaralquilo) como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alifático (por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-4}) que está sustituido con un grupo heteroarilo. “Alifático”, “alquilo” y “heteroarilo” se han definido anteriormente.

Un grupo “heteroaralquilo”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-4}) que está sustituido con un grupo heteroarilo. Tanto “alquilo” como “heteroarilo” se han definido anteriormente. Un heteroaralquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como alquilo (incluyendo carboxialquilo, hidroxialquilo, y haloalquilo tal como trifluorometilo), alqueno, alquino, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroaralquiloxi, aroilo, heteroaróilo, nitro, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, ciano, halo, hidroxilo, acilo, mercapto, alquilsulfanilo, sulfoxilo, urea, tiourea, sulfamilo, sulfamida, oxo, o carbamilo.

Como se usa en este documento, un grupo “acilo” se refiere a un grupo formilo o $R^X-C(O)-$ (tal como alquil- $C(O)-$), también denominado “alquilcarbonilo”) en la que R^X y “alquilo” se han definido previamente. Acetilo y pivalilo son ejemplos de grupos acilo.

ES 2 344 156 T3

Como se usa en este documento, un “aroflo” o “heteroaroflo” se refieren a un aril-C(O)- o un heteroaril-C(O)-. La parte arilo y heteroarilo del aroflo o heteroaroflo está opcionalmente sustituido como se ha definido previamente.

5 Como se usa en este documento, un grupo “alcoxi” se refiere a un grupo alquil-O- en el que “alquilo” se ha definido previamente.

10 Como se usa en este documento, un grupo “carbamoilo” se refiere a un grupo que tiene la estructura -O-CO-NR^XR^Y o -NR^X-CO-O-R^Z en la que R^X y R^Y se han definido anteriormente y R^Z puede ser alifático, arilo, aralifático, heterocicloalifático, heteroarilo, o heteroaralifático.

10 Como se usa en este documento, un grupo “carboxi” se refiere a -COOH, -COOR^X, -OC(O)H, -OC(O)R^X cuando se usa como un grupo terminal; o -OC(O)- o -C(O)O- cuando se usa como un grupo interno.

15 Como se usa en este documento, un grupo “haloalifático” se refiere a un grupo alifático sustituido con 1-3 halógenos. Por ejemplo, el término haloalquilo incluye el grupo -CF₃.

Como se usa en este documento, un grupo “mercapto” se refiere a -SH.

20 Como se usa en este documento, un grupo “sulfo” se refiere a -SO₃H o -SO₃R^X cuando se usan terminalmente o a -S(O)₃- cuando se usan internamente.

25 Como se usa en este documento, un grupo “sulfamida” se refiere a la estructura -NR^X-S(O)₂-NR^YR^Z cuando se usan terminalmente y a -NR^X-S(O)₂-NR^Y- cuando se usan internamente, en la que R^X, R^Y, y R^Z se han definido anteriormente.

25 Como se usa en este documento, un grupo “sulfonamida” se refiere a la estructura -S(O)₂-NR^XR^Y o -NR^X-S(O)₂-R^Z cuando se usan terminalmente; o a -S(O)₂-NR^X- o -NR^X-S(O)₂- cuando se usan internamente, en la que R^X, R^Y, y R^Z se han definido anteriormente.

30 Como se usa en este documento un grupo “sulfanilo” se refiere a -S-R^X cuando se usan terminalmente y a -S- cuando se usan internamente, en la que R^X se ha definido anteriormente. Los ejemplos de sulfanilo incluyen alifático-S-, cicloalifático-S-, aril-S-, o similares.

35 Como se usa en este documento un grupo “sulfinito” se refiere a -S(O)-R^X cuando se usa terminalmente y a -S(O)- cuando se usa internamente, en la que R^X se ha definido anteriormente. Los grupos sulfinito ejemplares incluyen alifático-S(O)-, aril-S(O)-, (cicloalifático(alifático)) -S(O)-, cicloalquil-S(O)-, heterocicloalifático-S(O)-, heteroaril-S(O)-, o similares.

40 Como se usa en este documento, un grupo “sulfonilo” se refiere a -S(O)₂-R^X cuando se usa terminalmente y a -S(O)₂- cuando se usa internamente, en la que R^X se ha definido anteriormente. Los grupos sulfonilo ejemplares incluyen alifático-S(O)₂-, aril-S(O)₂-, ((cicloalifático (alifático))-S(O)₂-, cicloalifático-S(O)₂-, heterocicloalifático-S(O)₂-, heteroaril-S(O)₂-, (cicloalifático(amido(alifático)))-S(O)₂- o similares.

45 Como se usa en este documento, un grupo “sulfoxi” se refiere a -O-SO-R^X o -SO-O-R^X, cuando se usa terminalmente y a -O-S(O)- o -S(O)- cuando se usa internamente, en la que R^X se ha definido anteriormente.

Como se usa en este documento, un “halógeno” o grupo “halo” se refiere a flúor, cloro, bromo, o yodo.

50 Como se usa en este documento, un grupo “alcoxicarbonilo”, que está abarcado por “carboxi,” usado solo o junto con otro grupo, se refiere a un grupo tal como alquil-O-C(O)-.

Como se usa en este documento, un grupo “alcoxialquilo” se refiere a un grupo alquilo tal como alquil-O-alquil-, en el que alquilo se ha definido anteriormente.

55 Como se usa en este documento, un grupo “carbonilo” se refiere a -C(O)-.

Como se usa en este documento, un grupo “oxo” se refiere a =O.

60 Como se usa en este documento, un grupo “aminoalquilo” se refiere a la estructura (R^X)₂N-alquil-.

Como se usa en este documento, un grupo “cianoalquilo” se refiere a la estructura (NC)-alquil-.

65 Como se usa en este documento, un grupo “urea” se refiere a la estructura -NR^X-CO-NR^YR^Z y un grupo “tiourea” se refiere a la estructura -NR^X-CS-NR^YR^Z cuando se usa terminalmente y a -NR^X-CO-NR^Y- o -NR^X-CS-NR^Y- cuando se usa internamente, en la que R^X, R^Y, y R^Z se han definido anteriormente.

Como se usa en este documento, un grupo “guanidina” se refiere a la estructura -N=C(N(R^XR^Y))N(R^XR^Y) o -NR^X-C(=NR^X)NR^XR^Y, en la que R^X y R^Y se han definido anteriormente.

ES 2 344 156 T3

Como se usa en este documento, un grupo “amidino” se refiere a la estructura $-C=(NR^X)N(R^X R^Y)$, en la que R^X y R^Y se han definido anteriormente.

En general, el término “vecinal” se refiere a la colocación de los sustituyentes en un grupo que incluye dos o más átomos de carbono, en la que los sustituyentes están unidos a átomos de carbono adyacentes.

En general, el término “geminal” se refiere a la colocación de los sustituyentes en un grupo que incluye dos o más átomos de carbono, en la que los sustituyentes están unidos al mismo átomo de carbono.

Las expresiones “terminalmente” e “internamente” se refieren a la localización de un grupo dentro de un sustituyente. Un grupo es terminal cuando el grupo está presente en el extremo del sustituyente sin enlazarse adicionalmente al resto de la estructura química. Carboxialquilo, es decir, $R^X O(O)C$ -alquilo es un ejemplo de un grupo carboxi usado terminalmente. Un grupo es interno cuando el grupo está presente en el medio de un sustituyente en el extremo del sustituyente enlazado al resto de la estructura química. Alquilarboxi (por ejemplo, alquil-C(O)-O- o alquil-O-C(O)-) y alquilarboxiarilo (por ejemplo, alquil-C(O)-O-aril- o alquil-O-C(O)-aril-) son ejemplos de grupos carboxi usados internamente.

Como se usa en este documento, un grupo “cíclico” incluye un sistema de anillo mono-, bi-, y tri-cíclico, tal como cicloalifático, heterocicloalifático, arilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales se ha definido anteriormente.

Como se usa en este documento, un “sistema de anillo bicíclico enlazado” se refiere a un sistema de anillo bicíclico heterocíclico alifático o sistema de anillo bicíclico cicloalifático en el que los anillos están enlazado. Los ejemplos de sistemas de anillo bicíclico enlazado incluyen, aunque sin limitación, adamantanilo, norbornanilo, biciclo[3.2.1]octilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[3.2.3]nonilo, 2-oxabicyclo[2.2.2]octilo, 1-azabicyclo[2.2.2]octilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octilo, y 2,6-dioxatriciclo [3.3.1,0^{3,7}]nonilo. Un sistema de anillo bicíclico enlazado puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como alquilo (incluyendo carboxialquilo, hidroxialquilo, y haloalquilo tal como trifluorometilo), alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, cicloalquiloxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroaralquiloxi, aroilo, heteroaróilo, nitro, carboxi, alcocarbonilo, alquilarcarboniloxi, aminocarbonilo, alquilarcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, (cicloalquilalquil)carbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, (heterocicloalquil)carbonilamino, (heterocicloalquilalquil)carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, ciano, halo, hidroxilo, acilo, mercapto, alquilsulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamóilo, sulfamida, oxo, o carbamóilo.

Como se usa en este documento, una “cadena alifática” se refiere a un grupo alifático ramificado o lineal (por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquenilo, o grupos alquinilo). Una cadena alifática lineal tiene la estructura $-(CH_2)_v-$, donde v es 1-6. Una cadena alifática ramificada es una cadena alifática lineal que está sustituida con uno o más grupo alifáticos. Una cadena alifática ramificada tiene la estructura $-(CHQ)_v-$ donde Q es hidrógeno o un grupo alifático; sin embargo, Q será un grupo alifático en al menos un caso. El término cadena alifática incluye cadenas de alquilo, cadenas de alquenilo, y cadenas de alquinilo, donde alquilo, alquenilo, y alquinilo se han definido anteriormente.

La expresión “opcionalmente sustituido” se usa de forma intercambiable con la expresión “sustituido o no sustituido”. Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tales como los ilustrados de forma general anteriormente, o como se ejemplifica mediante las clases, subclases, y especies particulares de la invención. Como se describe en el presente documento, las variables R_1 , R_2 , y R_3 , así como otras variables, abarcan grupos específicos, tales como alquilo y arilo. A menos que se indique otra cosa, cada uno de los grupos específicos para las variables R_1 , R_2 , y R_3 , y otras variables contenidas en los mismos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes descritos en el presente documento. Cada sustituyente de un grupo específico está opcionalmente sustituido adicionalmente con de uno a tres de halo, ciano, oxo, alcoxi, hidroxilo, amino, nitro, arilo, cicloalifático, heterocicloalifático, heteroarilo, haloalquilo, y alquilo. Por ejemplo, un grupo alquilo puede estar sustituido con alquilsulfanilo y el alquilsulfanilo puede estar opcionalmente sustituido con de uno a tres de halo, ciano, oxo, alcoxi, hidroxilo, amino, nitro, arilo, haloalquilo, y alquilo. Como un ejemplo adicional, la parte cicloalquilo de un (cicloalquil)carbonilamino puede estar opcionalmente sustituida con de uno a tres de halo, ciano, alcoxi, hidroxilo, nitro, haloalquilo, y alquilo. Cuando dos grupos alcoxi se unen al mismo átomo o a átomos adyacentes, los dos grupos alcoxi pueden formar un anillo junto con el átomo o átomos a los que están unidos.

En general, el término “sustituido”, vaya precedido o no por el término “opcionalmente”, se refiere a la sustitución de radicales hidrógeno en una estructura dada por el radical de un sustituyente especificado. Los sustituyentes específicos se han descrito anteriormente en las definiciones y más adelante en la descripción de los compuestos y ejemplos de los mismos. A menos que se indique otra cosa, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado entre un grupo especificado, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Un sustituyente en el anillo, tal como un heterocicloalquilo, puede unirse a otro anillo, tal como un cicloalquilo, para formar un sistema de anillo espiro-bicíclico, por ejemplo, ambos anillos comparten un átomo común. Las combinaciones de sustituyentes previstas por la presente invención son aquellas combinaciones que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles.

La expresión “estable o químicamente factible”, como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección, y preferentemente su recuperación, purificación, y uso para uno o más de los propósitos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, un compuesto estable o compuesto químicamente factible es uno que no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de 40°C o menor, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

Como se usa en este documento, una cantidad eficaz se define como la cantidad requerida para conferir un efecto terapéutico sobre el paciente tratado, y se determina típicamente basándose en la edad, área superficial, peso, y estado del paciente. Las relaciones internas de las dosificaciones para animales y seres humanos (basadas en miligramos por metro cuadrado de superficie corporal) se describen por Freireich *et al.*, Cancer Chemother. Rep., 50: 219 (1966). El área superficial corporal puede determinarse aproximadamente a partir de la altura y el peso del paciente. Véase, por ejemplo, Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, Nueva York, 537 (1970). Como se usa en este documento, “paciente” se refiere a un mamífero, incluyendo un ser humano.

A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento pretenden incluir también todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas, y geométricas (o conformacionales)), de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, los isómeros de doble enlace (Z) y (E), y los isómeros conformacionales (Z) y (E). Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas, y geométricas (o conformacional) de los compuestos de la presente invención están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique otra cosa, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Además, a menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento pretenden incluir también compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, compuestos que tienen las estructuras de la presente invención excepto por la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ¹³C o ¹⁴C están dentro del alcance de la presente invención. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos.

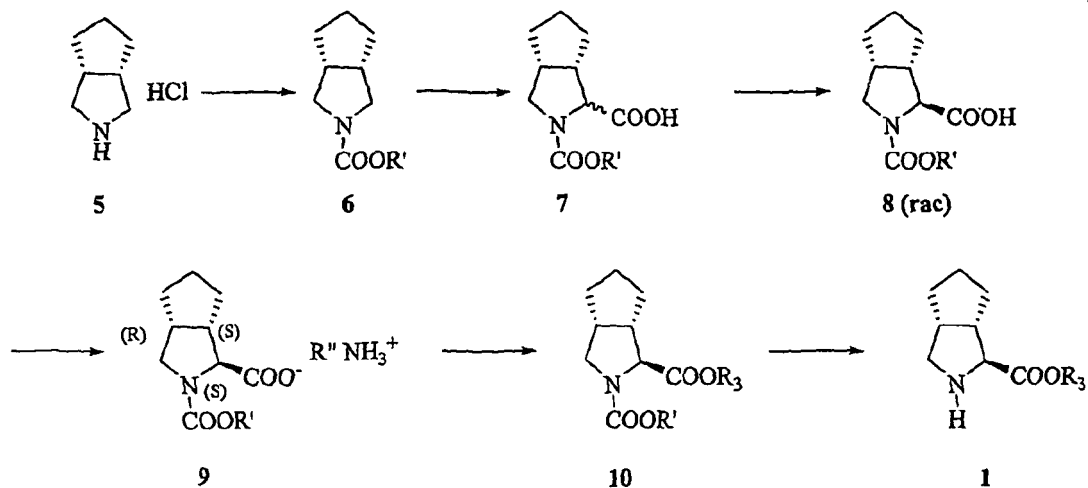
Como se usa en este documento, EDC es 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, HOBT es 1-hidroxibenzotriazol, HO-Suc es N-hidroxisuccinimida, THF es tetrahydrofurano, TFA es ácido trifluoroacético, DCM es diclorometano, DMAP es 4-dimetilaminopiridina, DIPEA es diisopropiltilamina, DMF es dimetilformamida, TFA es ácido trifluoroacético, y CBZ es benciloxicarbonilo, y TEMPO es 2,2,6,6-tetrametilpiperidiniloxi.

Como se usa en este documento, ¹H RMN se refiere a resonancia magnética nuclear, y TLC se refiere a cromatografía en fase fina.

II. Procedimientos e Intermedios

En una realización, la invención proporciona un procedimiento e intermedios para preparar un compuesto de fórmula 1 como se muestra en el Esquema I.

Esquema I



ES 2 344 156 T3

Con respecto al Esquema I, 3-azabicyclo[3.3.0]octano de fórmula 5 (R. Griot, Helv. Chim. Acta., 42, 67, (1959) se convierte en un carbamato de alquilo adecuado de fórmula 6 en la que R' es, por ejemplo, *t*-butilo o isobutilo, usando procedimientos conocidos. Véase, por ejemplo, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Grups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley and Sons, Inc. (1999).

La carboxilación del N-alcoxicarbonil-3-azabicyclo[3.3.0]octano de fórmula 6 se consigue formando en primer lugar un 2-anión de fórmula 6 en presencia de un agente quelante (para la formación de aniones similares. Véase, por ejemplo, Daniel. J. Pippel, *et al.*, J. Org. Chem., 1998, 63, 2; Donald J. Gallagher *et al.*, J. Org. Chem., 1995, 60(22), 7092-7093; Shawn T. Kerrick *et al.*, T. Am. Chem. Soc, 1991,113(25), 9708-9710; Donald J. Gallagher *et al.*, J. Org. Chem., 1995, 60(25), 8148-8154; y Peter Beak *et al.*, J. Am. Chem. Soc, 1994, 116(8), 3231-3239. El 2-anión del carbamato de alquilo de fórmula 6 (no mostrado en el Esquema I) se prepara por tratamiento del compuesto de fórmula 6 con una base fuerte de litio (por ejemplo, *t*-butillitio o sec-butillitio) en presencia de un agente complejante (por ejemplo, tetrametiletildiamina, tetraetiletildiamina, tetrametil-1,2-ciclohexildiamina, o 3,7-dipropil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano) en un disolvente aprótico adecuado. Los disolventes apróticos adecuados incluyen, por ejemplo, *t*-butilmetil éter, tetrahidrofurano, y dimetoxietano. Posteriormente, el 2-anión de fórmula 6 puede tratarse con dióxido de carbono dando una mezcla racémica de ácidos trans-/cis-2-carboxílico de fórmula 7 en la que la proporción trans-/cis- es de 30 a 70, de 40 a 60, de 50 a 50, de 60 a 40, de 80 a 20, de 90 a 10, de 95 a 5, o mayor de 98 a 2.

En algunas realizaciones, el agente complejante puede ser ópticamente activo, tal como, por ejemplo, un isómero óptico de esparteína. Un agente complejante ópticamente activo puede inducir la carboxilación asimétrica, dando un producto que tiene un exceso enantiomérico (e.e.) de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 95% (véase, por ejemplo, Beak *et al.*, J. Org. Chem., 1995, 60, 8148-8154). La mezcla trans-/cis- se equilibra para dar un ácido predominantemente trans de fórmula 8 en la que la proporción trans/cis- es de 80 a 20, de 90 a 10, de 95 a 5, o mayor de 98 a 2, en presencia de una base adecuada. Las bases adecuadas incluyen, por ejemplo, hexametildisilazida de litio, diisopropilamiduro de litio, o litio 2,2,6,6-tetrametilpiperidina.

En otra realización, el uso de 3,7-dipropil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano como la diamina complejante proporciona el ácido carboxílico de fórmula 8 con una proporción trans-/cis- de isómeros de 90 a 10, de 95 a 5, o mayor de 98 a 2 directamente y evita la etapa de equilibrado.

La mezcla racémica del compuesto de fórmula 8 puede resolverse proporcionando un solo enantiómero de fórmula 9. Pueden usarse los procedimientos conocidos para resolver aminoácidos racémicos, e incluyen, aunque sin limitación, cristalización de una sal de amina ópticamente activa, preparación de un 2-carboxilato éster con un alcohol ópticamente activo seguido de cristalización o separación cromatográfica, y preparación de un derivado de N-alcoxicarbonilo ópticamente activo seguido de cristalización o cromatografía. En una realización, la sal de (R) α -aminoetilbenceno o sal de (S) 1-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno del compuesto de fórmula 8 se cristaliza para producir la sal de amina de fórmula 9.

El ácido libre de la sal de fórmula 9, obtenido mediante la extracción de, por ejemplo, una solución acuosa bisulfato sódico se esterifica con, por ejemplo, di-*t*-butil-dicarbonato (Boc₂O) dando el éster de fórmula 10. La retirada del grupo protector -COOR' en condiciones conocidas, por ejemplo, ácido metanosulfónico en un disolvente orgánico tal como, por ejemplo, *t*-butilmetil éter o tetrahidrofurano, proporciona los compuestos de fórmula 1.

(Esquema pasa a página siguiente)

ES 2 344 156 T3

En otra realización, pueden prepararse compuestos de pirrolidinilo bicíclico de Fórmula 3 (como se ejemplifica con los compuestos 17 mostrados más adelante) como se muestra en el Esquema II.

5

Esquema II

10

15

20

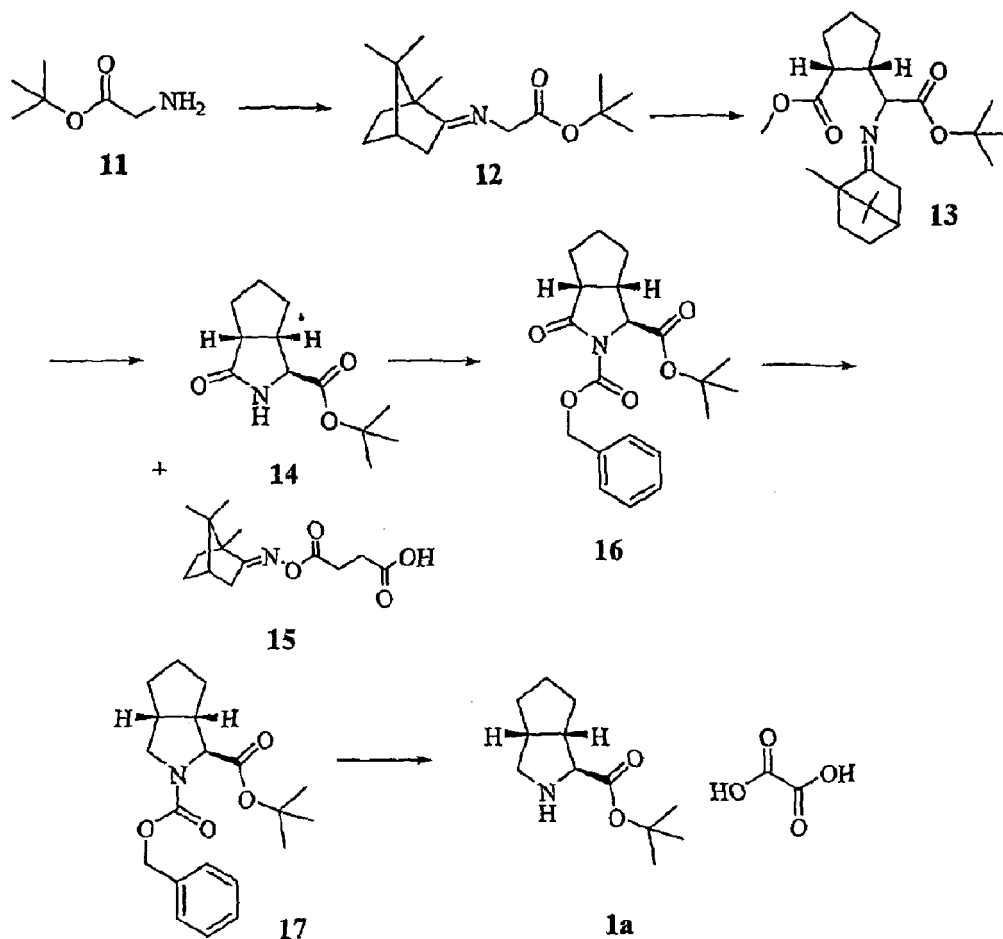
25

30

35

40

45



65

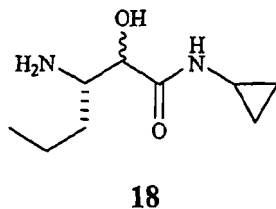
Con respecto al Esquema II, la alcanfor imina de fórmula 12 se prepara por reacción de *t*-butil éster de glicina de fórmula 11 con (1 S)-(-)alcanfor en presencia de un ácido de Lewis tal como, por ejemplo, eterato de trifluoruro de boro. La adición de Michael de la amina de fórmula 12 a ciclopentenocarboxilato de metilo da un aducto de fórmula 13. El isómero individual del compuesto 13 mostrado se obtiene por recristalización del producto bruto en una mezcla de isopropanol y agua. La retirada del alcanfor imina con hidroxilamina en presencia de acetato sódico y la posterior ciclación produce el éster de lactama de fórmula 14. Opcionalmente, la mezcla de reacción puede tratarse con anhídrido succínico para facilitar la recuperación del producto deseado de fórmula 14 y el derivado de alcanfor de fórmula 15. La lactama de fórmula 14 se convierte en su derivado de benciloxycarbonilo de fórmula 16 por tratamiento con una base tal como, por ejemplo, hidruro sódico, seguido de cloroformiato de bencilo. La reducción de la lactama de fórmula 16 con un agente reductor de hidruro tal como, por ejemplo, borano-dimetilsulfuro-piperidina proporciona el éster de carbamato de fórmula 17. La retirada del grupo protector benciloxycarbonilo puede conseguirse en condiciones reductoras tales como, por ejemplo, hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio tal como, por ejemplo, hidróxido de paladio, dando el éster de pirrolidina bicíclica deseado de fórmula 17. El aislamiento del éster de fórmula 17 se consigue opcionalmente mediante la formación de una sal tal como, por ejemplo, una sal oxalato de fórmula 1a.

ES 2 344 156 T3

La invención proporciona adicionalmente procedimientos para la preparación de compuestos de Fórmula 2. Un ejemplo específico de un compuesto de Fórmula 2, en la que R₄ es H, R₅ es n-propilo, y R₄ es ciclopropilo, se muestra a continuación en la fórmula 18.

5

10



15

En un aspecto, el compuesto 18 puede prepararse como se muestra en el Esquema III.

20

Esquema III

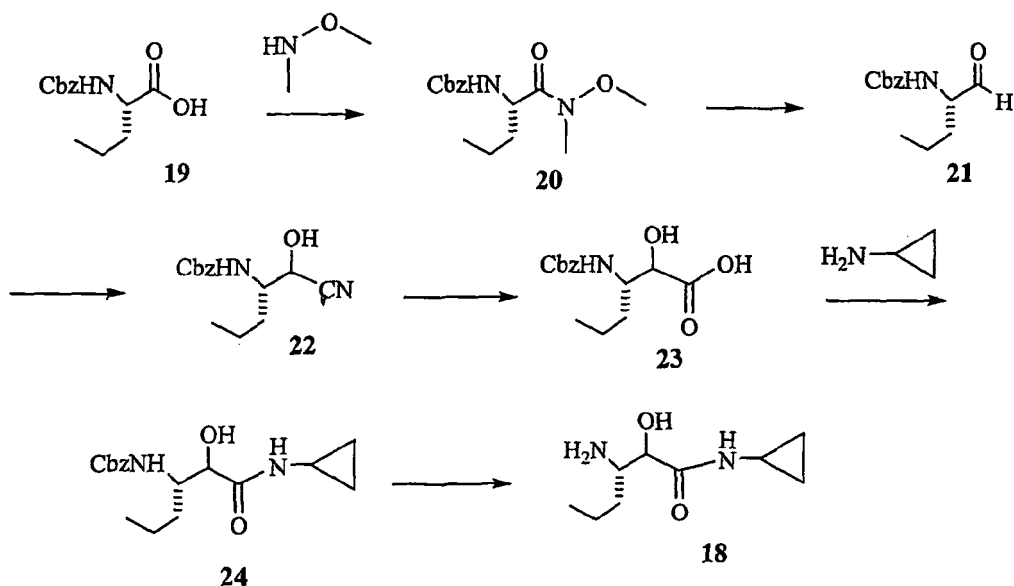
25

30

35

40

45



50

55

60

65

En el Esquema III, la metoximetilamida de Cbz-norvalina de fórmula 20 se prepara por reacción de Cbz-norvalina de fórmula 19 con metoximetilamina en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como, por ejemplo, EDC. La reducción del compuesto de fórmula 20 con un reactivo de tipo hidruro tal como, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio o hidruro de diisobutilaluminio a una temperatura entre -20°C y 10°C proporciona un compuesto norvalinal de fórmula 21. La preparación de la cianohidrina correspondiente de fórmula 22 se consigue haciendo reaccionar un compuesto de fórmula 21 con un cianuro de metal alcalino tal como, por ejemplo, cianuro potásico, en presencia de un tiosulfito de metal alcalino tal como, por ejemplo, tiosulfito sódico. La hidrólisis del compuesto de fórmula 22 en presencia de HCl en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, dioxano, y a una temperatura elevada de aproximadamente 50°C a 110°C conduce al ácido 3-amino-2-hidroxihexanoico correspondiente (no mostrado) que se convierte en el derivado de Cbz de fórmula 23 por reacción con Cbz-hidroxisuccinimida. La ciclopropilamida de fórmula 24 se prepara a partir del compuesto 23 por reacción con ciclopropilamina en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como, por ejemplo, EDC. La retirada del grupo Cbz para dar un compuesto de fórmula 18 se consigue en condiciones reductoras conocidas tales como, por ejemplo, hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio.

ES 2 344 156 T3

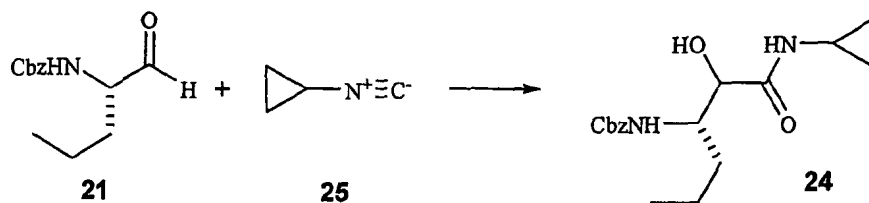
En otra realización, como se ilustra en el Esquema IV a continuación, una ciclopropilamida de Fórmula 18 se prepara usando la reacción de Passerini (véase, por ejemplo, A. Doemling *et al.*, *Angew. Chem.*, 2000, 112, 3300-3344).

5

Esquema IV

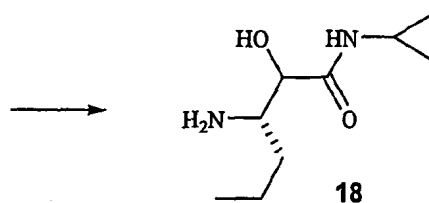
10

15



20

25



30

Con respecto al Esquema IV, la reacción de Cbz-valinal 21 con isocianuro de ciclopropilo de fórmula 25 (disponible en Oakwood Products, Inc., West Columbia, SC 29172, EE.UU.) en presencia de ácido trifluoroacético, opcionalmente en presencia de un catalizador asimétrico proporciona la ciclopropilamida de fórmula 24. Véase, por ejemplo, Schreiber, *et al.*, *Org. Lett.*, 2004, 6, 4231. El intermedio trifluoroacetato (no mostrado) se hidroliza durante el aislamiento produciendo el compuesto 24 directamente. La renovación del grupo protector Cbz para dar el compuesto de fórmula 18 se consigue en condiciones reductoras como se ha descrito previamente.

35

40

En otra realización, los compuestos de hidroxi-ácido de fórmula 23 pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en las Patentes de Estados Unidos N° 6.020.518; 6.087.530 y 6.639.094, cada una de las cuales se incorpora en este documento por referencia en su totalidad.

45

Aunque los procedimientos mostrados en los esquemas III y IV anteriores ilustran la síntesis de un compuesto específico (de fórmula 18), los procedimientos en los esquemas III y IV pueden usarse para producir otros compuestos de Fórmula 2.

50

(Esquema pasa a página siguiente)

55

60

65

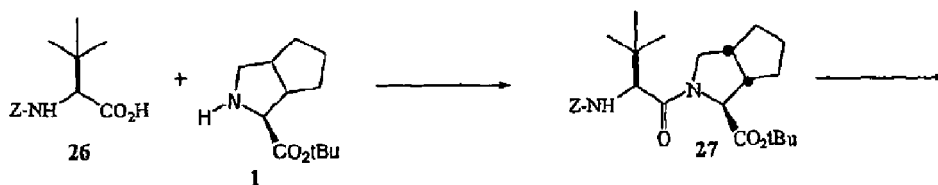
ES 2 344 156 T3

En otra realización, como se ilustra en el Esquema V, la presente invención proporciona adicionalmente un procedimiento e intermedios para preparar un compuesto de Fórmula 4.

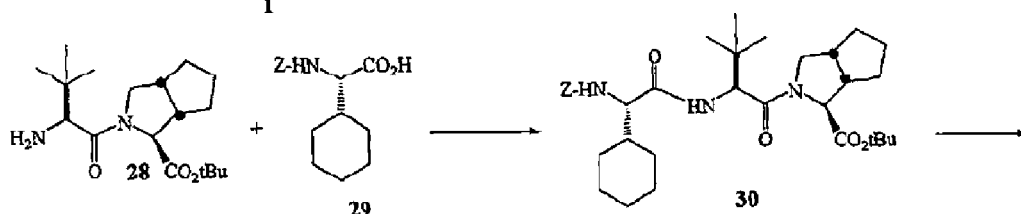
5

Esquema V

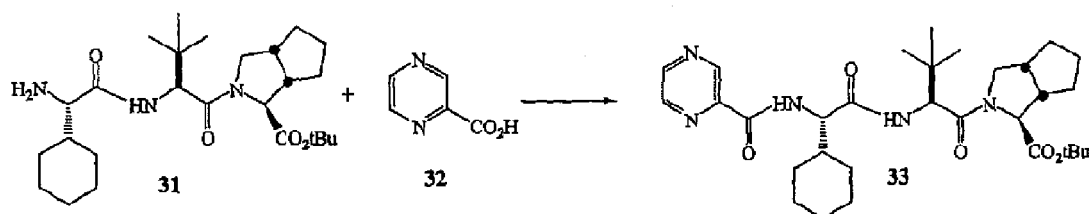
10



15

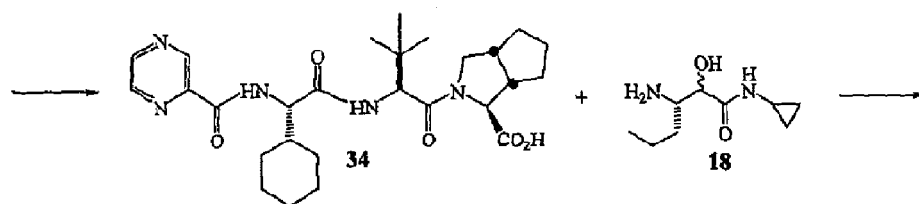


20



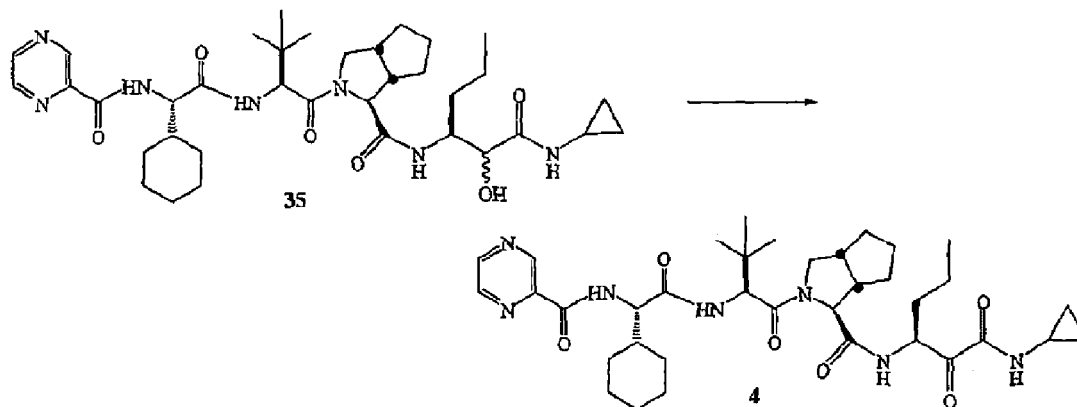
25

30



35

40



45

50

55

60 Con respecto al Esquema V, un aminoéster bicíclico de Fórmula 1, en la que R₃ es *t*-butilo, se hace reaccionar con un amino ácido protegido de fórmula 26 (en la que Z es un grupo protector de amina y puede retirarse en condiciones ácidas, básicas o de hidrogenación diferentes de las usadas para retirar el grupo protector de R₃) en presencia de un reactivo de acoplamiento dando un éster de amida de fórmula 27. El grupo protector Z se retira del éster de amida de fórmula 27 dando el compuesto de éster de amina de fórmula 28.

65 La reacción del compuesto que contiene amino de fórmula 28 con el amino ácido protegido 29 en presencia de un reactivo de acoplamiento da un tripéptido de fórmula 30.

ES 2 344 156 T3

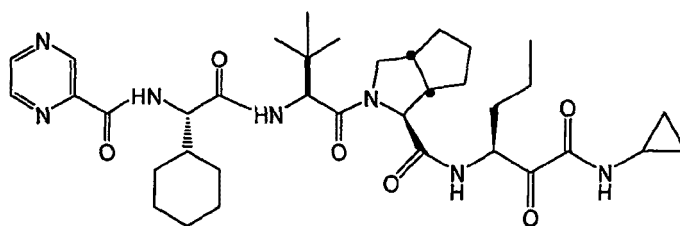
La retirada del grupo protector Z en el tripéptido de fórmula 30 proporciona un amino-tripéptido libre de fórmula 31.

La reacción del amino-tripéptido de fórmula 31 con el ácido pirazin-2-carboxílico, de fórmula 32, en presencia de un reactivo de acoplamiento da el éster de amida-tripéptido de fórmula 33.

La hidrólisis del éster del éster de amida-tripéptido de fórmula 33 proporciona el ácido amido-tripéptido de fórmula 34;

Hacer reaccionar el ácido amido-tripéptido de fórmula 34 con la amino-hidroxi amida de fórmula 18 en presencia de un reactivo de acoplamiento da el hidroxipéptido de fórmula 35.

En la etapa final, la oxidación del grupo hidroxilo del compuesto de fórmula 35 proporciona el compuesto de Fórmula 4.



4

La oxidación del compuesto 35 puede conseguirse con diversos reactivos oxidantes conocidos, tales como, por ejemplo: ácido crómico en acetona; peryodinato de Dess-Martin (1,1-dihidro-1,1,1-triacetoxi-1,2-benziodoxol-3 (1H)-ona); hipoclorito sódico en presencia de TEMPO y, opcionalmente, un haluro de metal alcalino tal como bromuro sódico.

En algunas realizaciones, la configuración del grupo hidroxilo de 35 es una mezcla de isómeros *R* y *S* en la proporción de aproximadamente 90 a 10 a aproximadamente 10 a 90, típicamente en una proporción de aproximadamente 60 a 40 a aproximadamente 40 a 60. En otra realización, el grupo hidroxilo del compuesto 35 tiene la configuración *R* con un exceso enantiomérico de aproximadamente el 90% ee.

En una realización más, el grupo hidroxilo del compuesto 35 tiene la configuración *S* con un exceso enantiomérico de aproximadamente el 90% ee.

Cualquier de los intermedios obtenidos como se describe en el presente documento, puede usarse con o sin aislamiento de la mezcla de reacción. El inhibidor de proteasa deseado puede obtenerse fijando el resto RW-, P₂-, P₃-L₂-P₂, o P₄-L₃-P₃-L₂-P₂- apropiado. Un acoplamiento de una amina con dicho resto puede realizarse usando el ácido carboxílico correspondiente, o un equivalente reactivo del mismo, en condiciones de formación de enlace amida o de acoplamiento convencionales. Una reacción de acoplamiento típica incluye un disolvente adecuado, la amina en una concentración que varía de aproximadamente 0,01 a 10 M, preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 4,0 M, el ácido carboxílico requerido, una base y un reactivo de acoplamiento peptídico.

Si se usa una amina sin aislamiento, el acoplamiento puede realizarse *in situ* en el disolvente de la mezcla de reacción usado en la preparación de la amina, o en un disolvente diferente. A esta mezcla de reacción, se le puede añadir el ácido carboxílico necesario y la reacción mantenerse a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a 100°C, preferentemente entre aproximadamente 20°C a aproximadamente 40°C. La base y el reactivo de acoplamiento peptídico se añaden después a la mezcla, que se mantiene a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C, preferentemente entre aproximadamente 20°C a aproximadamente 40°C. La base es típicamente una base de amina terciaria, tal como trietilamina, di-iso-propiletilamina, N-metilmorfolina, DBU, DBN, N-metilimidazol, preferentemente trietilamina o diisopropiletilamina. La cantidad de base usada es generalmente de hasta aproximadamente 20 equivalentes por equivalente de la amina, preferentemente al menos aproximadamente 3 equivalentes de base. Los ejemplos de reactivos de acoplamiento peptídico incluyen DCC (diciclohexilcarbodiimida), DIC (diisopropilcarbodiimida), di-p-toluoilcarbodiimida, BDP (1-benzotriazol dietilfosfato-1-ciclohexil-3-(2-morfoliniletíl)carbodiimida), EDC (clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida), fluoruro cianúrico, cloruro cianúrico, TFFH (hexafluorofosfato de tetrametil fluoroforformamidinio), DPPA (difenilfosforazidato), BOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio), HBTU (hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio), TBTU (tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio), TSTU (tetrafluoroborato de O-(N-succinimidil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio), HATU (N-óxido de hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)-1-H-1,2,3-triazolo[4,5,6]-piridin-1-ilmetil]-N-metilmetanaminio), BOP-Cl (cloru-

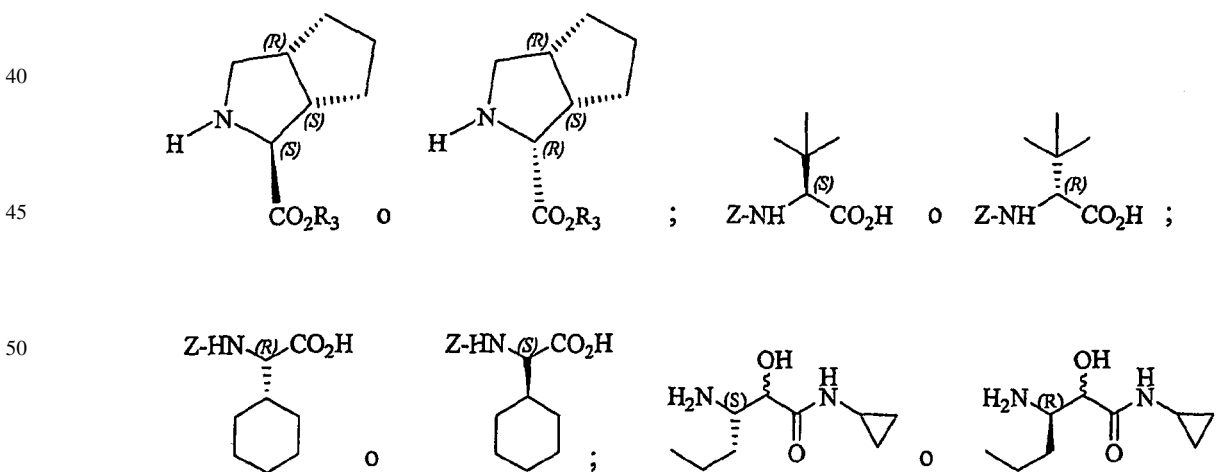
ES 2 344 156 T3

ro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico), PyBOP (tetrafluorofosfato de (1-H-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)-tris(pirrolidino) fosfonio), BrOP (hexafluorofosfato de bromotris(dimetilamino)fosfonio), DEPBT (3-(di-*o*-tioxifosforiloxi)-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona), o PyBrOP (hexafluorofosfato de bromotris(pirrolidino)fosfonio). EDC, HOAT, BOP-Cl y PyBrOP son los reactivos de acoplamiento peptídico preferidos. La cantidad de reactivo de acoplamiento peptídico está en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10,0 equivalentes. Los reactivos opcionales que pueden usarse en la reacción de formación de enlace de amida incluyen DMAP (4-dimetilaminopiridina) o reactivos de éster activo, tales como HOBt (1-hidroxibenzotriazol), HOAT (hidroxiazabenzotriazol), HOSu (hidroxisuccinimida), HONB (endo-N-hidroxi-5-norbornen-2,3-dicarboxamida), en cantidades que varían de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10,0 equivalentes.

Como alternativa, puede tratarse una amina con un equivalente reactivo del ácido carboxílico R₁, tal como RW-C(=O)X¹, P₂-C(=O)X¹, P₃-L₂-P₂-C(=O)X¹, o P₄-L₃-P₃-L₂-P₂-C(=O)X¹, en la que C(=O)X¹ es un grupo que es más reactivo que COOH en la reacción de acoplamiento. Los ejemplos de grupos -C(=O)X¹ incluyen grupos en los que X¹ es Cl, F, OC(=O)R (R es, por ejemplo, alifático o arilo), -SH, -SR, -SAr, o -SeAr.

Los grupos protectores de ácido y amina como se usa en el presente documento se conocen en la técnica (véase, por ejemplo, T.W. Greene & P.G.M Wutz, "Protective Grups in Organic Synthesis", 3ª Edición, John Wiley & Sons, Inc. (1999), y las ediciones anteriores de este libro. Los ejemplos de grupos protectores adecuado para los ácidos incluyen *t*-butoxi, benciloxi, aliloxi y metoximetoxi. Los ejemplos de grupos protectores adecuados para las aminas incluyen carbamato de 9-fluorenilmetilo, carbamato de *t*-butilo, carbamato de bencilo, trifluoroacetamida y *p*-toluenosulfonamida. Se conocen numerosos grupos químicos que pueden usarse como la parte RW-, P₂-, P₃-L₂-P₂-, o P₄-L₃-P₃-L₂-P₂- del inhibidor de proteasa. Los ejemplos de dichos grupos se presentan en las siguientes publicaciones: WO 97/43310, US 20020016294, WO 01/81325, WO 02/08198, WO 01/77113, WO 02/08187, WO 02/08256, WO 02/08244, WO 03/006490, WO 01/74768, WO 99/50230, WO 98/17679, WO 02/48157, US 20020177725, WO 02/060926, US 20030008828, WO 02/48116, WO 01/64678, WO 01/07407, WO 98/46630, WO 00/59929, WO 99/07733, WO 00/09588, US 20020016442, WO 00/09543, WO 99/07734, US 6,018,020, US 6,265,380, US 6,608,027, US 20020032175, US 20050080017, WO 98/22496, US 5,866,684, WO 02/079234, WO 00/31129, WO 99/38888, WO 99/64442, WO 2004072243, y WO 02/18369, que se incorporan en el presente documento por referencia en sus totalidades.

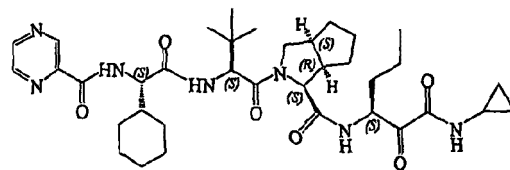
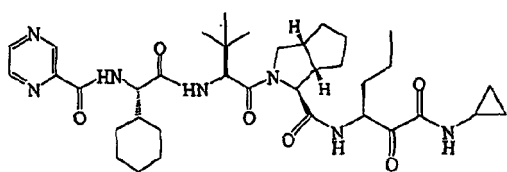
Aunque en el Esquema V sólo de ilustra un único estereoisómero para el compuesto de Fórmula 4, la presente invención, sin embargo, pretende incluir todos los estereoisómeros de Fórmula 4 que se representan en la Tabla I. Todos estos estereoisómeros pueden prepararse en el mismo procedimiento usando reactivo(s) que contiene(n) átomo(s) de carbono de una configuración estérica diferente, por ejemplo,



ES 2 344 156 T3

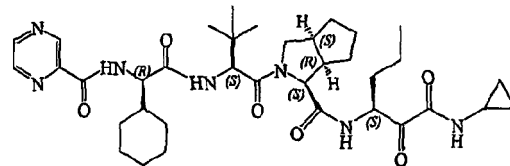
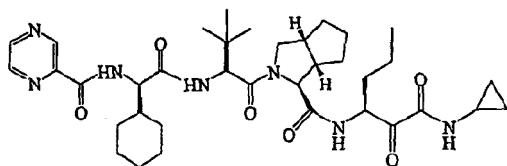
TABLE I

5



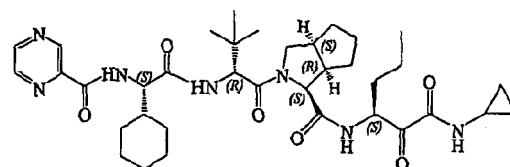
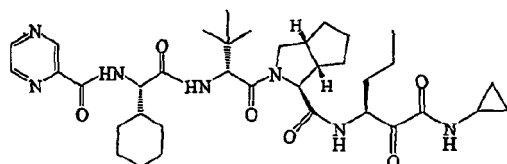
10

15



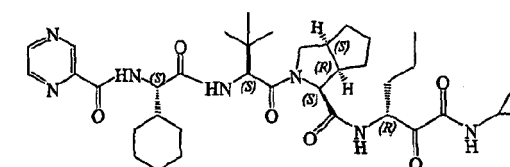
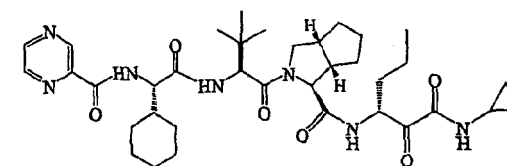
20

25



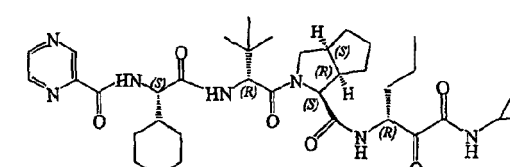
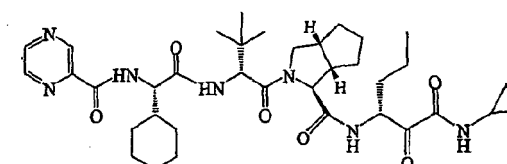
30

35



40

45



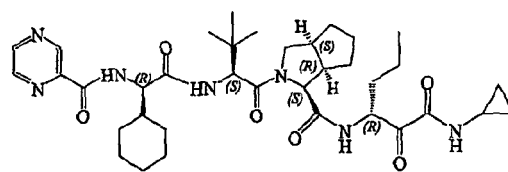
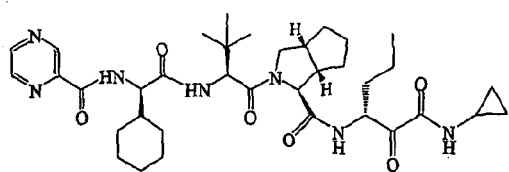
50

55

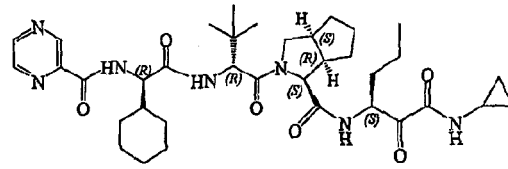
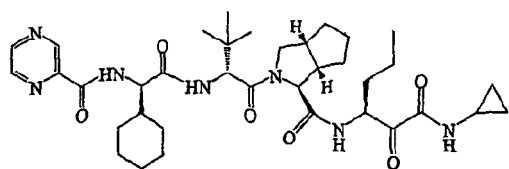
60

65

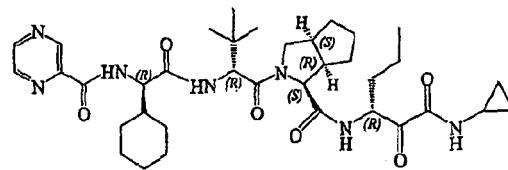
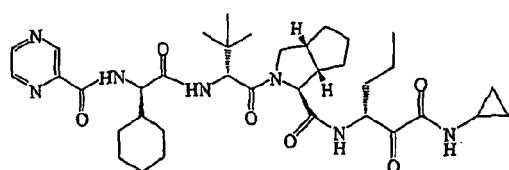
5



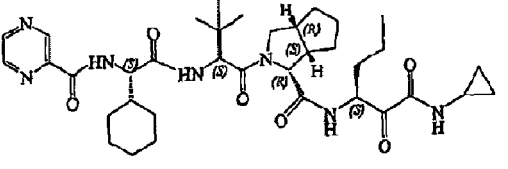
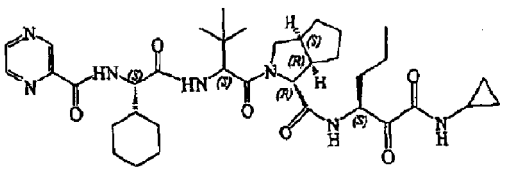
10



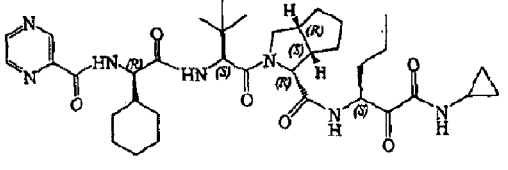
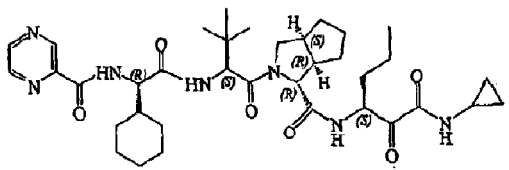
15



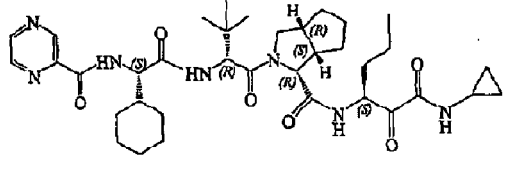
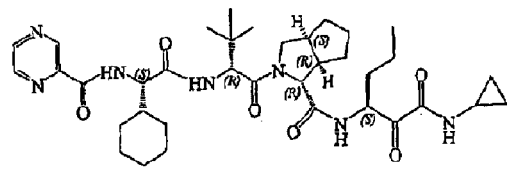
20



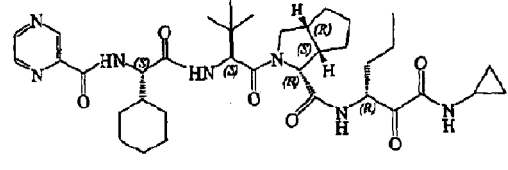
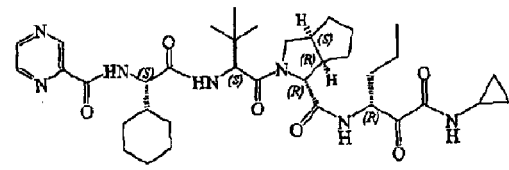
25



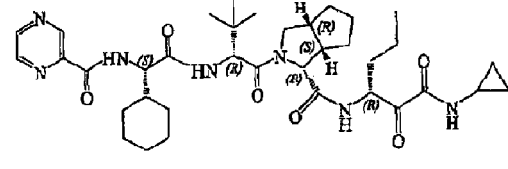
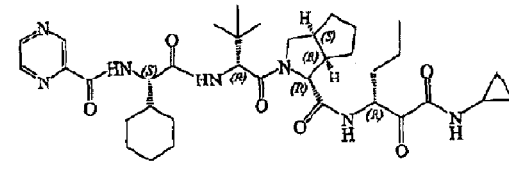
30



35



40



45



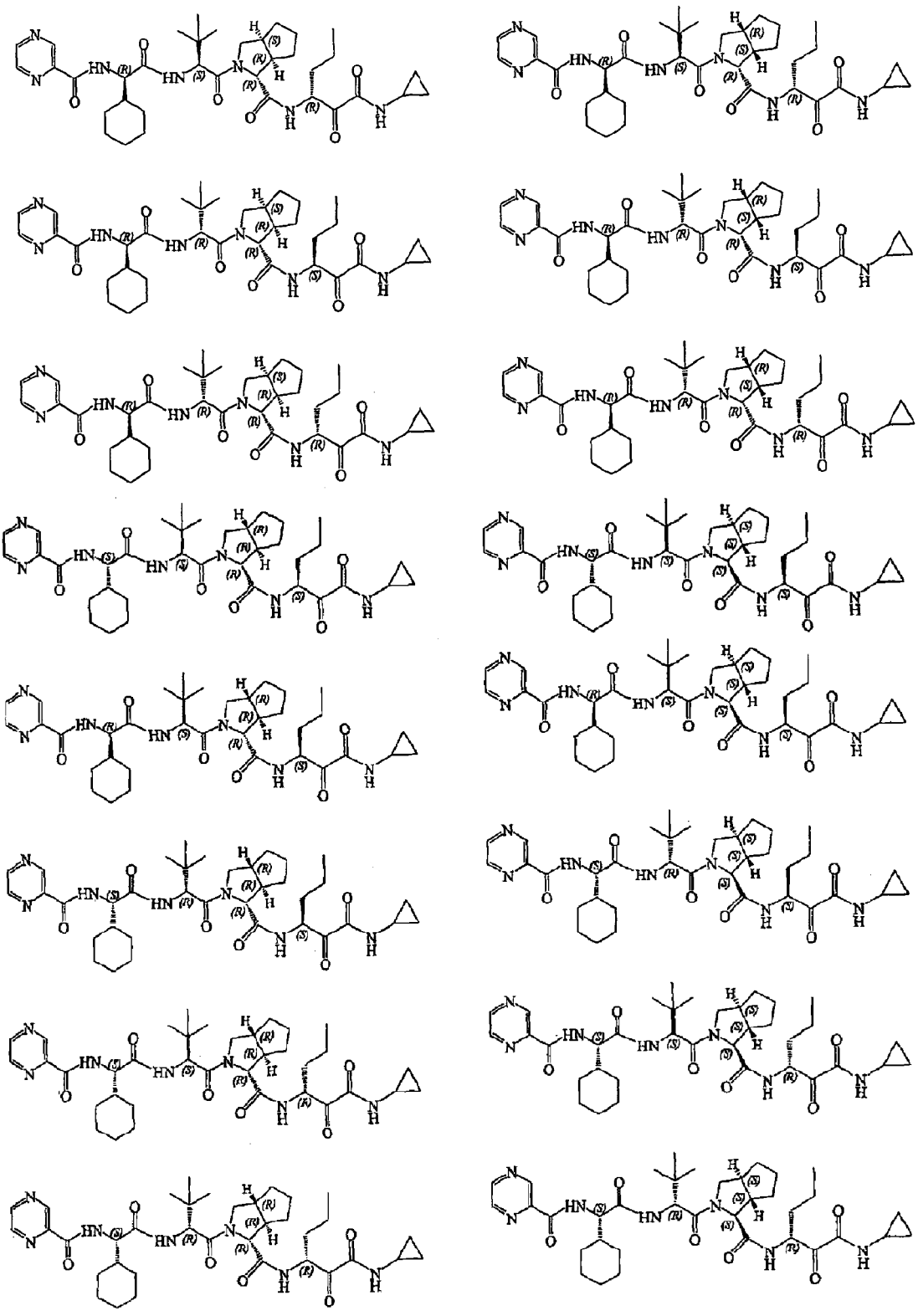
50

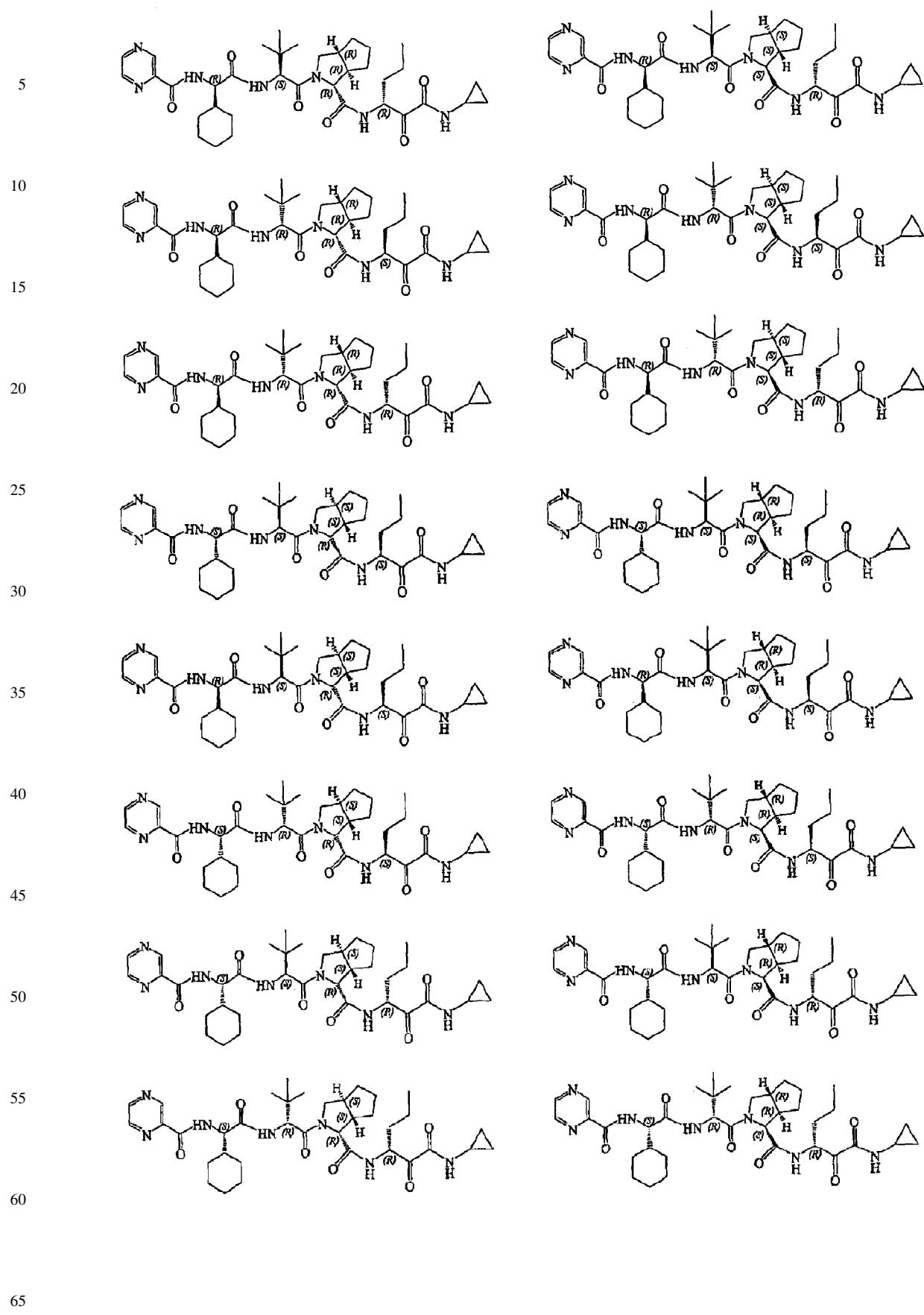
55

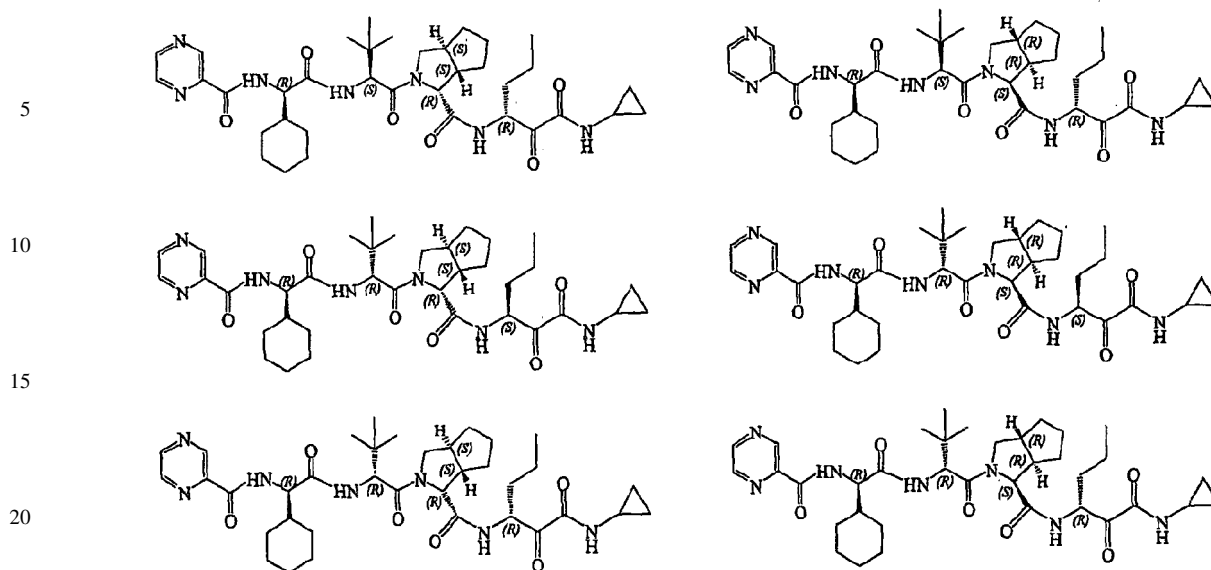
60

65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65





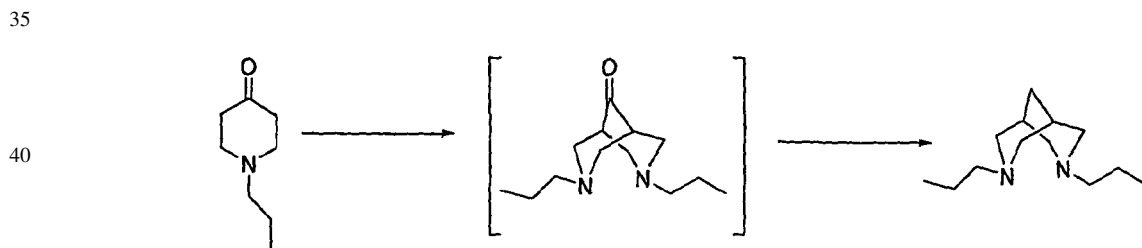


25 III. Ejemplos

Los siguientes ejemplos preparativos se exponen para que la presente invención se entienda mejor. Estos ejemplos son con propósito de ilustración únicamente y, por lo tanto, no deben considerarse limitantes del ámbito de la invención de ninguna manera.

Preparación 1

3,7-dipropil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano



45 Procedimiento 1

50 A un matraz de 5 l de tres bocas equipado con un agitador mecánico, termopar, condensador, y embudo de adición, en una atmósfera de nitrógeno, se le cargó 1-propil-4-piperidona (100 g, 0,71 mol), paraformaldehído (50 g, 1,67 mol), y alcohol etílico (2,0 l) con agitación. Se cargó ácido acético (90 ml, 1,56 mol) y la mezcla se calentó a 40°C. En un matraz diferente se disolvió propilamina (64 ml, 0,78 mol) en alcohol etílico (500 ml). Esta solución se añadió a la mezcla anterior durante 7-8 horas. La mezcla se agitó durante 1,5 horas más a 40°C, después se refrigeró a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®, y el Celite® se enjuagó con alcohol etílico (dos veces, 100 ml cada vez). La solución se concentró al vacío y se añadió dietilenglicol (1,0 l). En un matraz diferente se disolvió hidróxido potásico (160 g) en agua (190 ml). La solución se añadió a la mezcla de dietilenglicol, con agitación, después la mezcla se calentó a 85°C. Se añadió hidrazina monohidrato (96 ml) durante 2 horas, y la mezcla resultante se agitó a 85°C durante 1 hora más. Rociando con nitrógeno, la mezcla se calentó a una temperatura del baño de 160°C mientras se recogía el destilado en un purgador Dean-Stark. La fase acuosa inferior se devolvió al matraz de reacción mientras se recogía la fase de producto superior. El procedimiento se repitió hasta que el producto ya no se destiló más como un azeótropo con agua. La temperatura del recipiente varió de 135 a 160°C durante el procedimiento. Las fracciones de la fase superior recogidas se combinaron y disolvieron en heptano (160 ml). La solución se lavó con agua (dos veces, 120 ml cada vez), y las fases acuosas combinadas se extrajeron con heptano (dos veces, 100 ml cada vez). Las fases orgánicas combinadas se concentraron dando el compuesto del título (85,3 g, rendimiento del 57%).

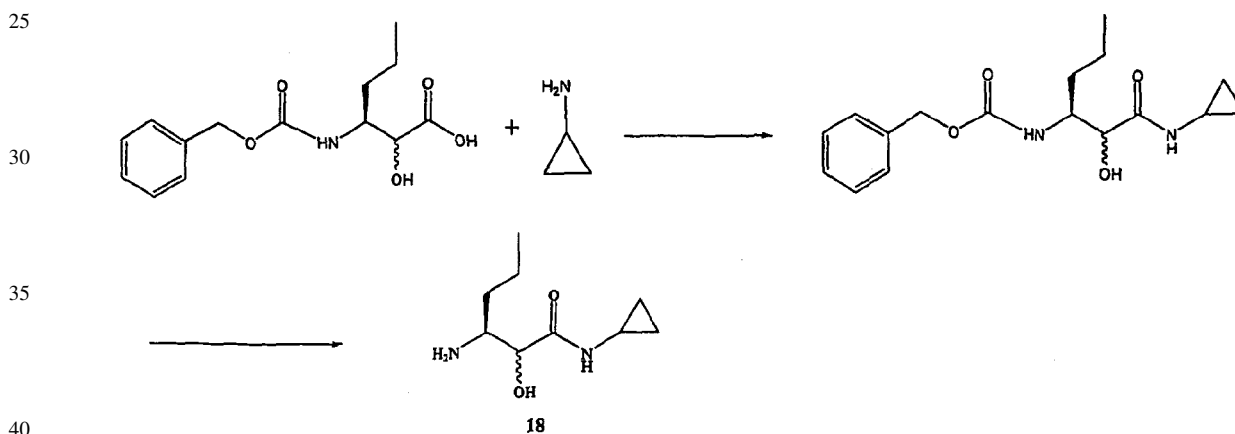
65 ¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 2,60 (dd, J=10,88, 2,04 Hz, 4 H), 2,23 (dd, J = 10,88, 4,58 Hz, 4 H), 2,12 (t, J = 7,74 Hz, 4 H), 1,91-1,84 (m, 2 H), 1,44 -1,35 (m, 6 H), 0,85 (t, J = 7,25 Hz, 6 H).

Procedimiento 2

En una atmósfera de nitrógeno, se añadió ácido acético (260 ml, 4,67 mol) a una mezcla de 1-propil-4-piperidona (300 g, 2,12 mol), paraformaldehído (150 g, 5,00 mol), y alcohol etílico (6,00 l) en a matraz de 12 l de cuatro bocas
 5 equipado con un agitador mecánico, un termopar, y un condensador. La mezcla heterogénea se calentó a 40°C y una solución de propilamina (192 ml, 2,34 mol) en alcohol etílico (1,50 l) se añadió durante un periodo de 7,5 horas. La mezcla se mantuvo a 40°C durante 1,5 horas una vez finalizada la adición. La mezcla se enfrió a de 22 a 25°C y se filtró. Los sólidos recogidos se lavaron con alcohol etílico (dos veces, 200 ml cada vez) y los filtrados combinados se concentraron a aproximadamente 1,0 l por destilación al vacío (12 kPa (90 mmHg), de 50 a 55°C). Se añadió
 10 dietilenglicol (2,60 l), seguido de una solución de hidróxido potásico (477 g) en agua (570 ml). La mezcla de reacción se calentó a 85°C y se añadió hidrazina monohidrato (279 ml) durante 2 horas. El calentamiento a 85°C continuó durante 1 hora una vez finalizada la adición, después la mezcla se calentó a 155°C mientras se recogía el destilado que formó dos fases. La fase inferior se devolvió periódicamente a la mezcla de reacción. El calentamiento a 155-165°C continuó hasta que cesó la destilación de la fase superior. La fase de producto superior se diluyó con heptano (480 ml)
 15 y se lavó con agua (dos veces, 240 ml cada vez). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con heptano (dos veces, 300 ml cada vez). Los extractos de heptano combinados se concentraron proporcionando el compuesto del título (233 g, rendimiento del 52%) en forma de un líquido de color pajizo.

20 Preparación 2

(S)-3-amino-N-ciclopropil-2-hidroxihexanamida (18)



Un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un agitador superior, embudo de adición, termopar, y entrada de nitrógeno/hidrógeno se purgó con nitrógeno durante varios minutos. El amino-hidroxi ácido protegido (10,0 g, 0,035 mol) y N-hidroxisuccinimida (9,0 g, 0,078 mol, 2,2 equiv. molares) se añadieron al matraz seguido de 105 ml de DMF. La mezcla se agitó a 20±5°C hasta que se obtuvo una solución transparente (aproximadamente 15 minutos). El matraz se enfrió a -9,8°C (baño de hielo/acetona). Se añadió EDC-HCl (13,6 g, 0,071 mol), 2,0 equiv. molares) al matraz en una porción. Se permitió que los contenidos del matraz se agitaran a -5±5°C durante 3 horas. Los contenidos del matraz de reacción se enfriaron a -10±3°C y se añadió ciclopropil amina (4,89 g, 0,085 mol, 2,4 equiv. molares) mediante un embudo de adición mientras se mantenía un intervalo de temperatura de 5±3°C. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 5±5°C durante 60 minutos y después se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz de fondo redondo más grande y se inactivó con la adición de agua (270 ml) a temperatura ambiente. La fase de DMF/agua se extrajo con tres porciones de EtOAc (150 ml) a 35-40°C, los extractos de EtOAc combinados se lavaron con agua (dos veces, 300 ml cada vez), seguido de solución al 10% de NaHCO₃ (300 ml), y finalmente agua (300 ml). La fase de EtOAc se concentró a presión atmosférica y se añadió heptano (100 ml). La destilación a 80±5°C continuó y se añadió más heptano (50 ml) para cristalizar el producto en la solución. La mezcla se mantuvo a 85°C durante 2 horas, se refrigeró lentamente a temperatura ambiente, y se mantuvo durante 1 hora. El producto se filtró al vacío y se secó a 3,3 kPa (25 mmHg) durante una noche a 30°C dando un producto bruto (12,86 g). Una porción de 11,44 g del producto bruto se puso en un matraz de fondo redondo de 250 ml, se añadieron 50 ml de MTBE, y la suspensión espesa se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El producto se filtró y la torta se lavó con MTBE (50 ml). Se tomaron muestras del producto secado (6,4 g) para el ensayo del % en peso (92,2% en peso) y HPLC A% (100 A%).

Un recipiente de hidrogenación Buchi de 1 l equipado con un agitador superior, tanque de lastre, termopar, y entrada de nitrógeno/hidrógeno se purgó con nitrógeno durante varios minutos. La amino-hidroxi amida protegida (49,9 g, 0,156 mol, preparada como se ha descrito anteriormente), y Pd(OH)₂ al 20% sobre carbono (2,85 g, 0,002 mol, 50% de agua en peso) se cargaron al recipiente seguido de 700 ml de MeOH. La mezcla se agitó a 40°C hasta que el material de partida se disolvió (aproximadamente 15 minutos). El recipiente y el tanque de lastre se purgaron

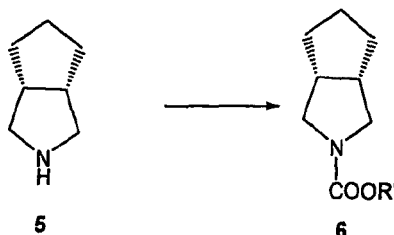
ES 2 344 156 T3

2 veces a 0,28 MPa (40 psig) con nitrógeno, se descargó a presión atmosférica con nitrógeno, y se presurizó a 0,28 MPa (40 psig) con hidrógeno 2 veces, descargando a la atmósfera cada vez. El tanque de lastre se presurizó finalmente a 2,8 MPa (400 psig) y el recipiente se presurizó a 0,21 MPa (30 psig) a través del tanque de lastre. El recipiente de hidrogenación se mantuvo a 40°C y 0,21 MPa (30 psig) de hidrógeno (por regulación a través del tanque de lastre) durante 2 horas. El recipiente se descargó a presión atmosférica con nitrógeno y la suspensión se muestreó para análisis HPLC para el material de partida residual (1,8%; límite = 0,5% de ambos diastereómeros). El recipiente se volvió a purgar y re-presurizar a 0,21 MPa (30 psig) con hidrógeno y se mantuvo a 40°C durante 30 minutos más. El recipiente se descargó a presión atmosférica con nitrógeno y una muestra de la suspensión se sometió a análisis HPLC para la amino-amida residual (1,1%; límite = 0,5% de ambos diastereómeros). El recipiente se volvió a purgar y re-presurizar con hidrógeno y se mantuvo a 40°C durante 40 min más. El recipiente se descargó a presión atmosférica y se mantuvo durante una noche en una atmósfera de nitrógeno.

Una muestra se sometió a análisis HPLC para la amino-hidroxi amida protegida residual (no se detectó nada; límite $\leq 0,5\%$ de ambos diastereómeros). Una porción del producto cristalizó en la solución durante la agitación durante una noche y se añadieron 300 ml más de MeOH para disolver el producto. La suspensión se calentó a 45°C para asegurar la disolución, después se filtró sobre un lecho de Celite® a 45°C. La torta de filtrado húmeda se enjuagó con MeOH (250 ml) y el filtrado se destiló a presión atmosférica hasta un volumen de aproximadamente 150 ml. Se añadió acetato de etilo (300 ml) y la destilación se continuó a presión atmosférica, de nuevo hasta un volumen de 150 ml. Este procedimiento se repitió dos veces más. Se añadió heptano (150 ml) al matraz a 75°C y los contenidos se enfriaron a temperatura ambiente y finalmente a 5°C en un baño de hielo/agua. El producto cristalizado se recogió, la torta húmeda se lavó con heptano (75 ml) y se secó a 40°C a presión reducida durante una noche. La amino-amida libre se aisló en forma de un sólido blanquecino (21,2 g, 0,114 mol, rendimiento del 73,1%) con una pureza HPLC del 98,5 A% y un ensayo p/p del 94,2% en peso.

Ejemplo 1

N-t-butiloxicarbonil-3-azabicyclo[3.3.0]octano (6)



Procedimiento 1

A un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 2 l en atmósfera de nitrógeno equipado con un agitador mecánico, un embudo de adición de 500 ml, y un termómetro se cargó clorhidrato de 3-azabicyclo[3.3.0]nonano (100 g, 0,677 mol), carbonato potásico (187 g, 1,35 mol), *t*-butil metil éter (220 ml) y agua (160 ml), con agitación. La mezcla se enfrió a 14-16°C. En un matraz erlenmeyer de 500 ml diferente se cargó Boc₂O (dicarbonato de di-*t*-butilo) (145 g, 0,644 mol) y *t*-butil metil éter (190 ml). La mezcla se agitó hasta que se obtuvo una disolución completa. La solución se vertió en el embudo de adición y se añadió a la mezcla de reacción anterior, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 25°C. Se añadió agua (290 ml) para disolver los sólidos, y la mezcla se agitó durante 10-15 minutos. Después de separar la fase acuosa inferior, la fase orgánica se lavó con NaHSO₄ ac. al 5% (dos veces, 145 ml cada vez), después con agua (145 ml). La fase orgánica se concentró y se añadió metil *t*-butil éter (1,3 l) dando una solución del compuesto del título en *t*-butil metil éter. Véase, por ejemplo, R. Griot, Helv. Chim. Acta., 42, 67 (1959).

Procedimiento 2

Una solución de carbonato potásico (187 g, 1,35 mol) en agua (160 ml) se añadió a una mezcla de clorhidrato de 3-azabicyclo[3.3.0]octano (100 g, 0,677 mol) y *t*-butil metil éter (220 ml), y la mezcla resultante se enfrió a 14-16°C. Una solución de Boc₂O (145 g, 0,644 mol) en *t*-butil metil éter (190 ml) se añadió mientras se mantenía una temperatura por debajo de 35°C. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 1 hora y después se filtró. Los sólidos se lavaron con MTBE (50 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con NaHSO₄ ac. al 5% (dos veces, 145 ml cada vez) y agua (145 ml) y se concentró a 300 ml al vacío. Se añadió MTBE (300 ml) y la mezcla se concentró para retirar agua a menos de 550 ppm. El concentrado se diluyó con MTBE (400 ml) proporcionando una solución del compuesto del título en MTBE.

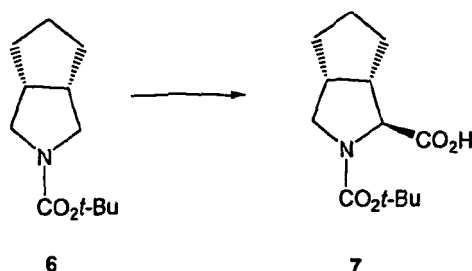
Ejemplo 2

Ácido *rac*-2-(*t*-butoxicarbonil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-1-carboxílico (7)

5

10

15



Procedimiento 1

20

25

30

La solución del Ejemplo 1, Procedimiento 1, se cargó a un matraz de 4 bocas de 5 l equipado con un agitador mecánico, un embudo de adición, una sonda ReactIR, y un termómetro. Se cargó 3,7-dipropil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano (183 g, 0,88 mol) al matraz. La recogida de datos se inició en el instrumento ReactIR, y la solución se enfrió a de -72 a -75°C. Se añadió sec-butillitio (600 ml, 1,6 M en ciclohexano) lentamente a la mezcla de reacción, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de -69°C. La adición se controló con el instrumento ReactIR, y la adición se detuvo después de que la absorbancia a 1698 cm⁻¹ hubo desaparecido y la absorbancia a 1654 cm⁻¹ dejara de aumentar durante tres exploraciones consecutivas (intervalos de 2 minutos). La solución se agitó durante 3 horas a de -75 a -72°C. Una mezcla al 10% de CO₂ en nitrógeno se roció cuidadosamente en la mezcla de reacción, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de -70°C. El rociado se detuvo después de que la absorbancia para CO₂ apareciera en el espectro del ReactIR (2350 cm⁻¹). La mezcla se calentó a 0-5°C, y se añadió una solución de NaHSO₄ al 30% en peso (1,4 l). La mezcla se calentó a 22-25°C y se agitó durante 30 minutos. La fase acuosa se separó y la fase orgánica se lavó con agua (700 ml). La fase acuosa se decantó y la fase orgánica se concentró proporcionando el compuesto del título.

Procedimiento 2

35

40

45

Una solución de 3,7-dipropil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano (183 g, 0,87 mol) en MTBE se añadió (300 ml) a la solución de *N*-*t*-butiloxycarbonil-3-azabicyclo[3.3.0]octano del Ejemplo 1, Procedimiento 2 en un matraz equipado con un agitador mecánico, un embudo de adición, una sonda ReactIR, y un termómetro y la mezcla se enfrió a de -75 a -72°C. Se añadió una solución de sec-butillitio (510 ml, 1,6 M), manteniendo la temperatura de reacción por debajo de -70°C, hasta que la absorbancia a 1698 cm⁻¹ hubo desaparecido y la absorbancia a 1654 cm⁻¹ dejara de aumentar. La solución se agitó durante 3 horas a de -75 a -72°C. La mezcla de reacción se roció con CO₂ al 10% en N₂ manteniendo la temperatura de reacción por debajo de -70°C. El rociado se detuvo cuando la absorbancia para CO₂ aparece en el espectro del ReactIR (2339 cm⁻¹). La mezcla se calentó a 0-5°C y se añadió una solución de NaHSO₄ al 30% en peso (1,4 l) y la mezcla se calentó a 22-25°C y después se agitó 30 minutos. Las fases se separaron y la fase acuosa se comprobó para asegurar que el pH era menor de 3. La fase orgánica se lavó con agua (700 ml) después se concentró a 300 ml. Se añadió acetato de etilo (1,7 l) y la mezcla se concentró a 300 ml dos veces dando una solución del compuesto del título en acetato de etilo.

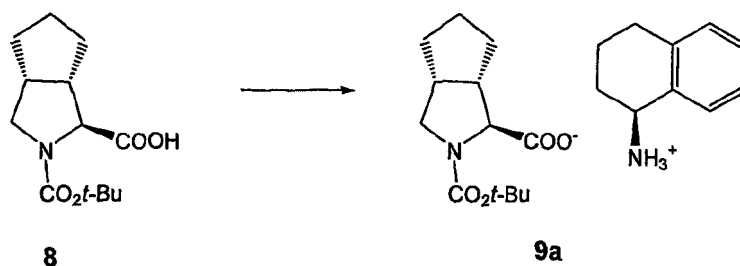
Ejemplo 3

(1*S*,3*aR*,6*aS*)-2-(*t*-butoxicarbonil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-1-carboxilato de (*S*)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amino (9*a*)

55

60

65



ES 2 344 156 T3

Procedimiento 1

Se añadió acetato de etilo (2,3 l) al residuo del Ejemplo 2, procedimiento 1, y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite®. Se añadió (S)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina (56,7 g, 0,385 mol) y la solución se agitó durante 3-4 horas a 22-25°C. La mezcla se filtró y los sólidos se enjuagaron con acetato de etilo (200 ml). Los sólidos se secaron a 20-30°C al vacío durante 4 horas dando 99,02 g de producto (rendimiento del 73%, 90% ee por HPLC quiral).

A un RBF de 3 bocas equipado con un controlador de temperatura, un agitador mecánico, un condensador de reflujo, y un burbujeador de nitrógeno, se le cargó la sal (S)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamonio (88,98 g, 0,22 mol), acetato de etilo (712 ml), y 2-propanol (666 ml). La mezcla se calentó a 70-75°C con agitación. La mezcla se agitó durante 15-30 minutos, después se refrigeró a de -5 a -10°C durante 1 hora. La suspensión resultante se filtró y los sólidos se enjuagaron con acetato de etilo frío (180 ml). Los sólidos se secaron al vacío a 35-40°C dando 7,37 g de un sólido blanco (rendimiento del 83%, 98% ee).

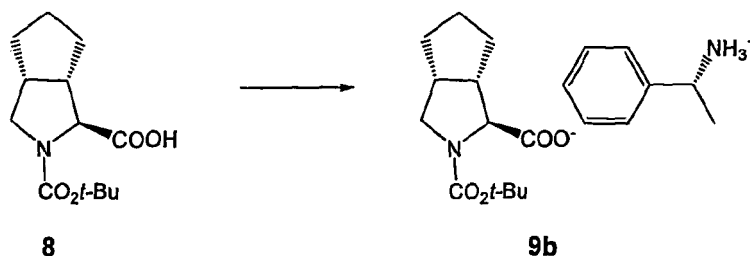
Procedimiento 2

La solución en acetato de etilo de ácido N-*t*-butiloxicarbonil-3-azabicyclo[3.3.0]octano-2-carboxílico racémico del Ejemplo 2, Procedimiento 2, se añadió a una solución de (S)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina (56,7 g, 0,385 mol) en acetato de etilo (300 ml). La mezcla se agitó durante 3-4 horas a 22-25°C, y después se filtró, y los sólidos se lavaron con acetato de etilo (200 ml). El producto se secó a 20-30°C al vacío durante 4 horas dando el compuesto del título (99,02 g, rendimiento del 36%) con una proporción de diastereómeros de 95 a 5.

Una mezcla de la sal como se ha preparado anteriormente (89,0 g), acetato de etilo, y 2-propanol se calentó a 70-75°C hasta su disolución completa. La mezcla se enfrió a de -5 a -10°C durante dos horas y se agitó durante 3-4 horas. La mezcla se filtró y el producto se secó a 35-40°C dando el compuesto del título (73,7 g, rendimiento del 83%, >99,5% ee).

Ejemplo 4

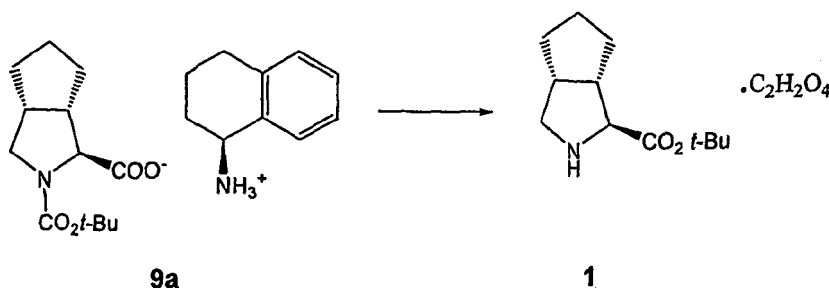
(1*S*,3*aR*,6*aS*)-2-(*t*-butoxicarbonil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-1-carboxilato de (*R*)-1-feniletanaminio (9*b*)



A una solución de ácido N-*t*-butiloxicarbonil-3-azabicyclo[3.3.0]octano-2-carboxílico racémico (4,66 g) en acetato de etilo (100 ml) se le añadió (*R*)- α -metilbencilamina (56,7 g) y la solución se agitó durante 16 h a 22-25°C. La mezcla se filtró y los sólidos se enjuagaron con acetato de etilo. Los sólidos se secaron a 20-30°C al vacío durante 4 horas dando 1,47 g de producto (43%, 82% ee, proporción de diastereómeros exo:endo 92:8).

Ejemplo 5

Oxalato de éster *t*-butílico de octahidrociclopenta[*c*]pirrol-1-carboxilato de (1*S*,3*aR*,6*aS*)-*t*-butilo



Procedimiento 1

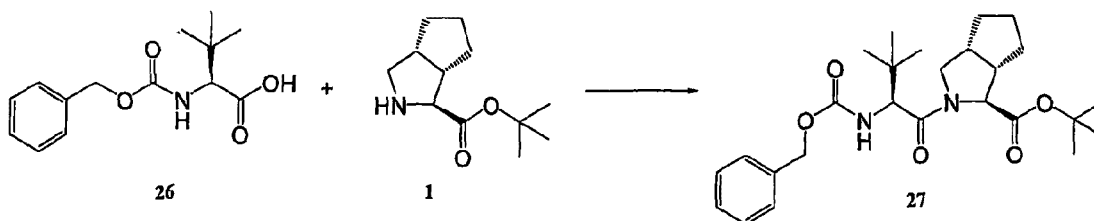
Una mezcla de la sal (S)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftilamonio preparada como en el Ejemplo 3, Procedimiento 1 (81,7 g, 0,203 mol), *t*-butil metil éter (400 ml) y NaHSO₄-H₂O al 5% (867 ml, 0,304 mol) se agitó durante 30 minutos hasta que todos los sólidos se disolvieron. La fase orgánica se lavó con agua (334 ml) después se concentró a 259 ml. Se añadió *t*-butil metil éter (334 ml) y la solución se concentró de nuevo a 259 ml. El procedimiento de adición-concentración se repitió dos veces más. Después de la concentración final, se añadieron *t*-BuOH (158 ml) y dimetilaminopiridina (5,04 g, 41,3 mmol). Se añadió una solución de Boc₂O (67,6 g, 0,31 mol) en *t*-butilmetil éter (52,0 ml). Después de agitar durante 5 horas a temperatura ambiente, se añadieron *t*-butil metil éter (158 ml) y NaHSO₄-H₂O acuoso al 5% (260 ml) y la mezcla resultante se agitó. La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso al 5% (dos veces, 260 ml cada vez). La fase orgánica se concentró a 320 ml, y se añadió tetrahidrofurano (320 ml). La fase orgánica se concentró de nuevo a 320 ml, y se añadió tetrahidrofurano (320 ml). Después de concentrar a 320 ml una vez más, se añadió ácido metanosulfónico (80,1 g, 0,62 mol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa al 30% de K₂CO₃ (571 ml) y se agitó. La fase acuosa se extrajo con acetato de isopropilo (320 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a 320 ml, y se añadió acetato de isopropilo (320 ml). La solución orgánica se concentró de nuevo a 320 ml. La fase orgánica se lavó con agua (320 ml). Se añadió acetato de isopropilo (320 ml) a la fase orgánica y la solución se concentró a 192 ml. Se añadió acetato de isopropilo (320 ml) una segunda vez, y la solución orgánica se concentró a 192 ml. Una solución de ácido oxálico (24,1 g, 267 mmol) en acetato de isopropilo (448 ml) se añadió a la solución orgánica durante 2 horas. La mezcla se agitó durante 2-4 horas, y la suspensión se filtró. Los sólidos blancos se enjuagaron con acetato de isopropilo (100 ml) y se secaron a 35-40°C al vacío produciendo 52,6 g del compuesto del título (rendimiento del 85%).

Procedimiento 2

Una mezcla de la sal (S)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftilamonio preparada como en el procedimiento del Ejemplo 3, Procedimiento 2 (148 g, 0,609 mol), *t*-butil metil éter (726 ml) y NaHSO₄-H₂O al 5% (1,58 L, 0,913 mol) se agitó hasta que todos los sólidos se hubieron disueltos. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (726 ml). La fase orgánica se concentró a aproximadamente 400 ml. Se añadió *t*-butil metil éter (726 ml) y la mezcla se concentró a 590 ml. La adición de *t*-butil metil éter y concentración se repitió dando un volumen final de 350 ml. Se añadieron dimetilaminopiridina (8,42 g, 68,9 mmol) y alcohol *t*-butílico (260 ml), seguido de la adición de una solución de Boc₂O (112 g, 0,52 mol) en MTBE (88 ml) durante 0,5 hora. La mezcla se agitó durante 5 horas a 22-25°C. Se añadió una solución de bisulfato sódico al 5% en agua y la mezcla se agitó durante 0,5 hora. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico al 5% (dos veces, 440 ml cada vez) y se concentró a 270 ml. Se añadió tetrahidrofurano (540 ml) y la mezcla se concentró a 270 ml; este procedimiento se repitió dos veces más dando un volumen final de 270 ml. Se añadió ácido metanosulfónico (67 ml) durante 0,5 horas mientras se mantenía una temperatura menor de 30°C y la mezcla se agitó a 22-25°C durante 12 horas. La mezcla se añadió a una solución acuosa al 30% de carbonato potásico (478 ml) mientras se mantenía una temperatura de 22-25°C. La mezcla se filtró, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de isopropilo (dos veces, 540 ml cada). La fase orgánica se concentró a 270 ml, después se evaporó dos veces con acetato de isopropilo (540 ml) dando un volumen final de 540 ml. La fase orgánica se lavó con agua (dos veces, 540 ml), después se evaporó dos veces con acetato de isopropilo (320 ml) dando un volumen final de 320 ml. Se añadió más acetato de isopropilo (429 ml) seguido de la adición de una solución de ácido oxálico (40,4 g, 0,448 mol) en *t*-butil metil éter (321 ml) durante 2 horas manteniendo una temperatura de 22-25°C. La mezcla se agitó durante 3 horas a 22-25°C y después se filtró. La torta de filtrado se lavó con acetato de isopropilo (100 ml) y el producto se secó a 35-40°C al vacío dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (88,4 g, 81%).

Ejemplo 6

2-((S)-2-(benciloxycarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoil)octahidrociclopenta[*c*] pirrol-1-carboxilato de (1S,3aR,6aS)-*t*-butilo (27)



Procedimiento 1

Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 3 l equipado con un agitador superior, condensador, termopar, y salida de nitrógeno se purgó con nitrógeno durante varios minutos. En un matraz diferente, se diluyó ácido sulfúrico (46,2 ml, 0,867 mol) con 442 ml de agua. La solución se dejó enfriar ligeramente. Se cargó la sal Cbz-L-*terc*-leucina diciclohexilamina (330,0 g, 0,739 mol) al matraz de reacción. Se añadió *t*-butil metil éter (1620 ml) al reactor, y la mezcla se agitó para suspender la sal. La solución ácida preparada anteriormente se añadió al reactor durante aproximadamente

ES 2 344 156 T3

10 minutos, manteniendo la temperatura a $20\pm 5^{\circ}\text{C}$. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora, después se diluyó lentamente con agua (455 ml). La agitación se detuvo, y se permitió que las fases sedimentaran. La fase inferior (acuosa) se extrajo proporcionando 1100 ml de una solución incolora de pH 1. A la fase orgánica que quedaba en el matraz se cargó más agua (200 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante
5 aproximadamente 1 hora. La agitación se detuvo, y se permitió que las fases sedimentaran. La fase inferior (acuosa) se extrajo proporcionando 500 ml de una solución incolora de pH 2 La fase orgánica se calentó a aproximadamente 35°C , se diluyó con DMF (300 ml), y se concentró a presión reducida hasta el punto en el que la destilación se ralentizó significativamente, dejando un concentrado de aproximadamente 500 ml. El concentrado se transfirió sin enjuagar a un frasco Schott de 1 l. El concentrado, una solución incolora transparente, pesaba 511,6 g. Basándose en el análisis
10 de ensayo de la solución y el peso de la solución, la solución contenía 187,2 g (0,706 mol) de Cbz-*L-terc*-leucina.

A un matraz de fondo redondo de 4 bocas de 5 l equipado con un agitador superior, termopar, embudo de adición y entrada de nitrógeno se cargaron HOBt- H_2O (103,73 g, 0,678 mol, 1,20 equiv. molares), EDC-HCl (129,48 g, 0,675 mol, 1,20 equiv. molares) y DMF (480 ml). La suspensión se enfrió a $0-5^{\circ}\text{C}$. Una solución al 6,6% en peso del ácido
15 de Cbz-*L-terc*-leucina en DMF (491,3 g, 0,745 mol, 1,32 equiv. molares) se añadió durante 47 minutos a la mezcla de reacción mientras se mantenía la temperatura a $0-5^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y 27 minutos. Una solución de éster *t*-butílico del ácido 3-azabicyclo[3.3.0]octano-2-carboxílico en acetato de isopropilo (28,8% en peso, 414,3 g, 0,564 mol) se añadió durante 53 minutos mientras se mantenía la temperatura de reacción a $0-5,1^{\circ}\text{C}$. La
20 mezcla de reacción se calentó a $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ durante aproximadamente 1 hora. Se añadió 4-metilmorfolina (34,29 g, 0,339 mol, 0,60 equiv. molares) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas y después se añadió acetato de isopropilo (980 ml) a la solución de reacción. Una solución de histamina-2HCl (41,58 g, 0,226 mol, 0,40 equiv. molares) en agua (53,02 g) se añadió a la mezcla de reacción en 4 minutos, seguido de 4-metilmorfolina (45,69 g, 0,45 mol, 0,80 equiv. molares). La mezcla de reacción se muestreó después de 3,5 horas. Se añadió agua (758 ml), la
25 mezcla se agitó durante aproximadamente 20 minutos, después se permitió que sedimentara durante 11 minutos. Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de isopropilo (716 ml) y las fases orgánicas se combinaron. Se preparó HCl ac. 1 N añadiendo ácido clorhídrico al 37% en peso (128,3 ml) a agua (1435 ml). La fase orgánica se lavó durante aproximadamente 20 minutos con el ácido clorhídrico 1 N. Se preparó una solución ac. al 10% en peso de K_2CO_3 disolviendo K_2CO_3 (171 g, 1,23 mol, 2,19 equiv. molares) en agua (1540 ml). La fase orgánica se lavó
30 con la solución ac. de K_2CO_3 al 10% en peso durante aproximadamente 20 minutos. La solución orgánica final muy ligeramente amarilla, transparente, que pesaba 1862,1 g, se muestreó y sometió al ensayo de la solución. Basándose en el ensayo de la solución y el peso de la solución, la solución contenía 238,3 g (0,520 mol) de producto del compuesto del título.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 7,37 ppm (5 H, s), 7,25-7,33 ppm (1 H, m), 5,03 ppm (2 H, s), 4,17 ppm (1 H, d), 3,98 ppm (1 H, d), 3,67-3,75 ppm (2 H, m), 2,62-2,74 ppm (1 H, m), 2,48-2,56 ppm (1 H, m), 1,72-1,89 ppm (2 H, m), 1,60-1,69 ppm (1 H, m), 1,45-1,58 ppm (2 H, m), 1,38 ppm (9 H, s), 1,36-1,42 ppm (1 H, m), 0,97 ppm (9 H, s).

Procedimiento 2

Una solución de carbonato potásico (73,3 g) en agua (220 ml) se añadió a una suspensión de (1S,2S,5R) *t*-butil éster 3-azabicyclo[3.3.0]octano-2-carboxílico, oxalato (80,0 g.) en acetato de isopropilo (400 ml) mientras se mantenía una temperatura de aproximadamente 20°C . La mezcla se agitó durante 0,5 horas, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con carbonato potásico acuoso al 25% p/p (80 ml) dando una solución de la base libre. En un matraz diferente, se añadió ácido sulfúrico acuoso (400 ml, 0,863 M) a una suspensión de sal Cbz-*t*-leucina diciclohexilamina
45 (118,4 g) en *t*-butil-metil éter (640 ml) mientras se mantenía una temperatura de aproximadamente 20°C . La mezcla se agitó durante 0,5 horas, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (200 ml). Las fases se separaron y se añadió N-metilmorfolina (80 ml) a la fase orgánica que se concentró a presión reducida a 40°C a 80 ml dando el ácido libre en forma de una solución en N-metil morfolina. Esta solución se añadió a una mezcla de EDC-HCl (50,8 g) HOBt hidrato (40,6 g) en N-metilmorfolina (280 ml) a $0-10^{\circ}\text{C}$. La mezcla se agitó durante 1 hora a aproximadamente
50 5°C . La solución de *t*-butil éster 3-azabicyclo[3.3.0]octano-2-carboxílico anterior se añadió a $0-20^{\circ}\text{C}$ seguido de N-metilmorfolina (32 ml). La mezcla se agitó durante 6 horas después se diluyó con acetato de isopropilo (600 ml) seguido de HCl 1 N (400 ml). Después de agitar 0,5 horas, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con carbonato potásico acuoso al 25% p/p (400 ml) y agua (80 ml). La mezcla se agitó durante aproximadamente 1 hora y las fases se separaron dando una solución del compuesto del título en acetato de isopropilo.

Procedimiento 3

Se suspendió *t*-butil éster (1S,2S,5R)3-azabicyclo[3.3.0]octano-2-carboxílico, oxalato (1,0 equiv.) en acetato de isopropilo (6 vol.) y una solución de carbonato potásico (3,0 equiv.) en agua (3,5 vol.) se añadió a $20-25^{\circ}\text{C}$. La mezcla se agitó durante 3 horas y después las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (2 vol.).

Se suspendió la sal Cbz-*t*-leucina diciclohexilamina (1,05 equiv.) en acetato de isopropilo (6 vol.) y se añadió ácido sulfúrico (1,3 equiv.) en agua (5 vol.) a $20-25^{\circ}\text{C}$. La mezcla se agitó durante 30 minutos, las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó dos veces con agua (2,5 vol cada vez).

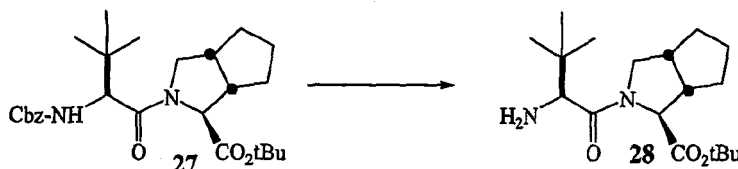
Las dos soluciones anteriores se combinaron y después se enfriaron a $0-5^{\circ}\text{C}$. Se suspendieron HOBt hidrato (1,1 equiv.) y EDC (1,1 equiv.) en la mezcla y la mezcla se agitó durante 6 horas. La mezcla se lavó con agua (5 vol.) y la fase orgánica resultante se trató con L-lisina (1 equiv.) y N-metilmorfolina (NMM) (2 equiv.) a $20-25^{\circ}\text{C}$ para destruir

ES 2 344 156 T3

el exceso de éster activado. Después, la mezcla se lavó con carbonato potásico al 5% (5 vol.), ácido clorhídrico 1 N (5 vol.), carbonato potásico al 5% (5 vol.) y dos veces con agua (5 vol. cada vez) dando una solución del compuesto del título en acetato de isopropilo.

5 Ejemplo 7

2-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxilato de (1S,3aR,6aS)-*t*-butilo (28)



Procedimiento 1

Un hidrogenador Buchi de 1 l se purgó con nitrógeno tres veces. Una porción de 307,8 g de una solución al 12,8% en peso de 2-((S)-2-(benciloxicarbonilamino)-3,3-dimetilbutanoil)octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxilato de (1S,3aR,6aS)-*t*-butilo (preparada como en el procedimiento del Ejemplo 6, Procedimiento 1) en acetato de isopropilo (39,39 g, 0,086 mol) se cargó al reactor. Se añadió acetato de isopropilo (100 ml) al reactor. Una suspensión de 50% agua y Pd(OH)₂ húmedo al 20%/carbono (3,97 g) en acetato de isopropilo (168 ml) se preparó y se cargó al reactor y se inició la agitación. El reactor se presurizó a 0,21 MPa (30 psig) con gas nitrógeno y se descargó a presión atmosférica. Esto se repitió dos veces. El reactor se presurizó a 0,21 MPa (30 psig) con hidrógeno y se descargó a presión atmosférica. Esto se repitió dos veces. El reactor se presurizó a 0,21 MPa (30 psig) con hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró usando un embudo Buchner con un papel de filtro Whatman del N° 1 para retirar el catalizador. La torta de filtrado se lavó con acetato de isopropilo (80 ml). El procedimiento se repitió dos veces más usando 617 g y 290,6 g de la solución al 12,8% en peso del compuesto de Cbz de partida. El material de las tres hidrogenaciones se combinó y destiló a presión reducida (94,6 kPa (28" Hg)). La solución resultante (468,68 g) se ensayó para el compuesto del título (23,2%, pureza del 98,9%).

¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 3,96 ppm (1 H, d), 3,67 ppm (1 H, dd), 3,53 ppm (1 H, dd), 3,19 ppm (1 H, s), 2,66-2,75 ppm (1 H, m), 2,49-2,53 ppm (1 H, m), 1,75-1,92 ppm (2 H, m), 1,66-1,74 ppm (1 H, m), 1,48-1,60 ppm (4 H, m), 1,38 ppm (9 H, s), 1,36-1,42 ppm (1 H, m), 0,91 ppm (9 H, s).

Procedimiento 2

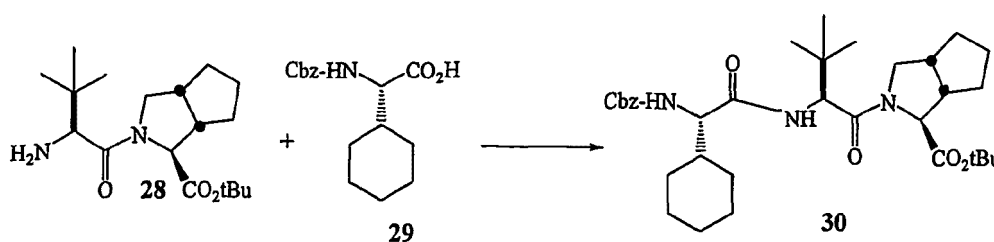
La solución del derivado de Cbz 27 del Ejemplo 6, Procedimiento 2, se añadió a Pd(OH)₂ al 20%/agua (50%, 12,2 g) en un aparato de hidrogenación. El aparato se presurizó a 0,21 MPa (30 psi) con hidrógeno después se agitó durante 2 h a aproximadamente 20°C. La mezcla se filtró para retirar el catalizador, la torta de filtrado se lavó con acetato de isopropilo (160 ml). Los filtrados combinados se evaporaron con aproximadamente 4 volúmenes de heptano a 40°C de 2 a 3 veces para retirar el acetato de isopropilo. La suspensión resultante se enfrió a 0°C, se filtró y el producto se secó al vacío dando el compuesto del título (78,8 g, pureza del 98,3%).

Procedimiento 3

Una solución de 2-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxilato de (1S,3aR,6aS)-*t*-butilo en acetato de isopropilo del Ejemplo 6, Procedimiento 3, se añadió a Pd(OH)₂ al 20% (carga del 2% en peso, 50% húmedo) y la mezcla se hidrogenó a 0,20 MPa (2 bar) y 20-25°C durante 2 horas. El catalizador se retiró por filtración y se lavó con acetato de isopropilo (2 vol.). El filtrado se concentró a 10 vol. a presión reducida a 40°C dando una solución del compuesto del título en acetato de isopropilo.

Ejemplo 8

2-((S)-2-((S)-2-(benciloxicarbonilamino)-2-ciclohexilacetamido)-3,3-dimetilbutanoil)octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxilato de (1S,3aR,6aS)-*t*-butilo (30)



ES 2 344 156 T3

Procedimiento 1

A un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 3 l equipado con un agitador superior, termopar, embudo de adición, salida de nitrógeno y baño de hielo/agua se cargó HOBT·H₂O (51,74 g; 0,338 mol, 1,05 equiv. molares), EDC·HCl (64,8 g; 0,338 mol, 1,05 equiv. molares) seguido de DMF (197,1 g, 208,8 ml) y comenzó la agitación. La suspensión se enfrió a 0-5°C, después una solución del ácido 29 (98,45 g; 0,338 mol, 1,05 equiv. molares) en DMF (172,4 g; 182,9 ml) se preparó y se cargó al embudo de adición. Esta se añadió durante aproximadamente 30 minutos al baño, manteniendo la temperatura a 0-5°C. Una vez completada la adición la mezcla de reacción se agitó a 0-5°C durante 2 horas. La solución de la amina 28 en acetato de isopropilo (450 g solución; que contiene 104,4 g de ácido 29, 0,322 mol) se cargó a un embudo de adición y se añadió gota a gota durante 1 hora manteniendo la temperatura a 0-5°C. El análisis de la muestra indicó una reacción incompleta y se añadió más clorhidrato de EDC (3,89 g). Después de 3 horas, el análisis de una muestra mostró que quedaba un 1,8% de la amina 28. Una suspensión de HOBT·H₂O (2,59 g; 0,0169 mol), y EDC·HCl (3,24 g; 0,0169 mol) se preparó en DMF (10,44 ml) y se enfrió a 0-5°C. Una solución de ácido 29 (4,92 g; 0,169 mol) en DMF (10,44 ml) se preparó y se añadió a la suspensión de EDC·HCl y HOBT en DMF durante 30 minutos, manteniendo la temperatura de reacción a 0-5°C. La mezcla se agitó durante 1 hora a 0-5°C y después se añadió a la mezcla original manteniendo 0-5°C. La mezcla se agitó durante 14 horas a aproximadamente 25°C. Una solución de histamina·2HCl (11,84 g; 0,064 mol) en agua (8,9 ml) se preparó y se añadió a la mezcla de reacción durante 5-10 minutos. Una carga de 4-metilmorfolina (13,01 g; 0,129 mol) se añadió al baño durante aproximadamente 10 minutos, manteniendo la temperatura del baño a 20±5°C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de isopropilo (443 ml), seguido de agua (585 ml). Se añadió una solución de carbonato potásico (57,8 g) en agua (585 ml) y la mezcla se agitó durante 0,5 hora. Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de isopropilo (dos veces, 235 ml cada vez). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso al 18% en agua (585 ml), después con NaHCO₃ (43,25 g) en agua (585 ml). Las fases se separaron dando una solución de color amarillo claro de producto 30 en acetato de isopropilo que pesaba 1159,3 g (1275 ml) que contenía un 16,0 %p/p de 30 en acetato de isopropilo.

¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 7,74 (1 H, d), 7,36 (5 H, m), 7,34-7,26 (1 H, m), 5,01 (2 H, s), 4,51 (1 H, d), 4,02 (1 H, t), 3,96 (1 H, d), 3,73 (1 H, m), 3,66 (1 H, m), 3,68 (1 H, m), 2,53 (1 H, m), 1,86-1,76 (2 H, m), 1,70-1,30 (10 H, m), 1,39 (9 H, s), 1,15-0,85 (5 H, m), 0,96 (9 H, s).

Procedimiento 2

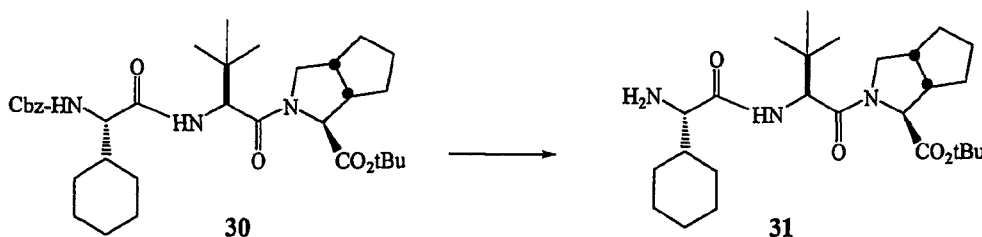
Una solución de ácido Cbz 29 (59,62 g) en N-metilpirrolidona (126 ml) se añadió a una suspensión de EDC·HCl (39,23 g) HOBT hidrato (31,34 g) en N-metilpirrolidona (221 ml) mientras se mantenía una temperatura de aproximadamente 0°C. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 1,5 horas a aproximadamente 0°C. Una solución de la amina 28 (63,24 g, como se preparó en el Ejemplo 7, Procedimiento 2) en acetato de isopropilo (632 ml) se añadió a la mezcla manteniendo una temperatura de aproximadamente 0°C. Después de la adición la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. Se añadió una solución de carbonato potásico (20,17 g) en agua (316 ml) mientras se mantenía una temperatura de aproximadamente 20°C. La mezcla se agitó vigorosamente durante 0,5 horas. Las fases se separaron y la fase orgánica se agitó vigorosamente con carbonato potásico (105,3 g) en agua (316 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con HCl 1 N (316 ml), y después con agua (158 ml) dando una solución al 12,7% p/p del compuesto del título 30 en acetato de isopropilo.

Procedimiento 3

A una solución de 2-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxilato de (1S,3aR,6aS)-*t*-butilo (1 equiv.) en acetato de isopropilo (10 vol) se le añadió NMP (5 vol) seguido de EDC (1,15 equiv.), HOBT hidrato (1,0 equiv.) y ácido (S)-2-(benciloxicarbonilamino)-2-ciclohexilacético (29,1,05 equiv.) y la suspensión se agitó a 20-25°C durante 4 h. La mezcla se lavó con carbonato potásico al 5% (5 vol). Se añadió una mezcla de glicina (1 equiv.), NMM (2 equiv.) y agua (1 vol) y la mezcla se agitó durante 4 h. Después, la mezcla se lavó con carbonato potásico al 5% (5 vol), ácido clorhídrico 1 N (5 vol), carbonato potásico al 5% (5 vol) y dos veces con agua (5 vol cada vez) dando una solución del compuesto del título en acetato de isopropilo.

Ejemplo 9

2-((S)-2-((S)-2-amino-2-ciclohexilacetamido)-3,3-dimetilbutanoil) octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxilato de (1S,3aR,6aS)-*terc*-butilo (31)



ES 2 344 156 T3

Procedimiento 1

Un reactor de hidrogenación de Hasteloy de 0,23 m³ (60 galones) se cargó con una solución del péptido de Cbz 30 (15,1 kg) en acetato de isopropilo (109 kg). Esta solución se redujo al vacío a 50°C a 68 l. Después, la mezcla se enfrió a 25±5°C y se añadió MeOH (15,4 kg). Esta mezcla se drenó en un recipiente y el reactor se secó. Al reactor secado se cargó Pd(OH)₂/C (al 20%, 1,51 kg). La solución que contiene el péptido de Cbz 30 se añadió al reactor y se encamisó con hidrógeno (0,21 MPa (30 psi)). La reacción se agitó a 20±5°C y a 150-220 rpm durante 2 horas. Tras completarse, se añadió una suspensión de carbono activado (0,97 kg) en acetato de isopropilo (6,8 kg) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La mezcla se filtró sobre Celite® (2,0 kg) a través de un filtro Sparkler y a través de un cartucho de filtrado de 0,1 µm. El reactor se enjuagó con acetato de isopropilo (33,0 kg) y el enjuagado se combinó con la mezcla de reacción. El sistema se enjuagó adicionalmente con una mezcla de acetato de isopropilo (25,6 kg) y MeOH (5,73 kg). Los extractos orgánicos combinados se redujeron al vacío a 65°C a 30 l. La solución se enfrió a 20-30°C y se añadió heptano (30,8 kg). La destilación se inició de nuevo y la mezcla se redujo a 30 l. Este procedimiento se repitió para un total de 4 adiciones de heptano (como en el caso anterior) y reducciones del disolvente (como en el caso anterior). La mezcla se enfrió a 0-5°C y el producto se filtró y se lavó con heptano (12,6 kg). El sólido húmedo (14,0 kg) se secó al vacío a 15-20°C hasta peso constante dando el compuesto del título (10,17 kg).

¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 7,97 (1 H, d), 4,49 (1 H, d), 3,96 (1 H, d), 3,76 (1 H, m), 3,67 (1 H, m), 3,05 (1 H, d), 2,70 (1 H, m), 2,53 (1 H, m), 1,87-1,77 (2 H, m), 1,7-1,3 (10 H, m), 1,39 (9 H, s), 1,2-0,85 (5 H, m), 0,96 (9 H, s).

Procedimiento 2

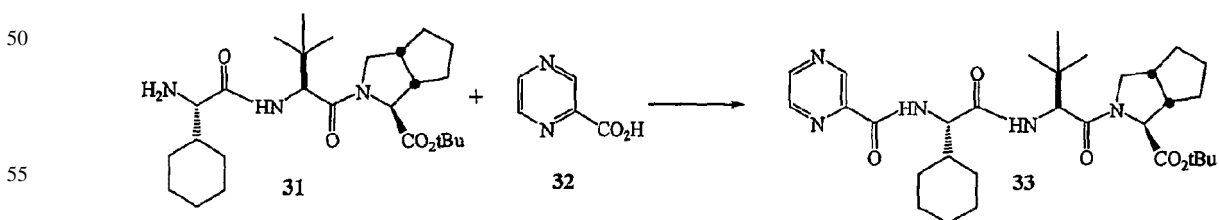
La solución del compuesto 30 del Ejemplo 8, Procedimiento 1, se añadió a Pd(OH)₂ sobre carbono 50% húmedo, al 20% en peso (3,16 g) en un reactor a presión. El reactor se presurizó a 0,21 MPa (30 psi) con hidrógeno y la mezcla se agitó durante aproximadamente 1 hora. El catalizador se filtró, el filtro se lavó con acetato de isopropilo y los componentes orgánicos combinados se destilaron a aproximadamente 65 ml. La mezcla se evaporó con heptano (316 ml) varias veces hasta que el análisis indica < 0,5% de acetato de isopropilo. La suspensión resultante se diluye a aproximadamente 320 ml y después se calienta a reflujo. La solución se refrigeró lentamente a aproximadamente 5°C, la suspensión se agitó durante 1 hora y después se filtró. La torta de filtrado se lavó con aproximadamente 65 ml de heptano y el producto se secó al vacío a 30°C dando el compuesto del título (80,16 g) en forma de un sólido blanco.

Procedimiento 3

La solución de 2-((S)-2-((S)-2-(benciloxicarbonilamino)-2-ciclohexilacetamido)-3,3-dimetilbutanoil)octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxilato de (1S,3aR,6aS)-*t*-butilo en acetato de isopropilo del Ejemplo 9, Procedimiento 3, se añadió a Pd(OH)₂ al 20% (carga al 2% en peso, 50% húmedo) y la mezcla se hidrogenó a 0,20 MPa (2 bar) y 20-25°C durante 2 horas. El catalizador se retiró por filtración y se lavó con acetato de isopropilo (1 vol.). El disolvente se cambió por destilación dos veces con heptano (8,6 vol.) a reflujo. La mezcla se enfrió a 78°C durante 1 hora, después a 22°C durante 2 horas. Después de 1 hora a 22°C la suspensión se filtró y la torta se lavó con heptano (3,2 vol.) y el producto se secó al vacío a 30°C con una purga de nitrógeno dando el compuesto del título.

Ejemplo 10

2-((S)-2-((S)-2-ciclohexil-2-(pirazin-2-carboxamido)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxilato de (1S,3aR,6aS)-*t*-butilo (33)



Procedimiento 1

A un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadió ácido pirazin-2-carboxílico 32 (1,6070 g, 12,95 mmol) y DMF (4 ml). La suspensión se agitó a 20-25°C. Mientras tanto, se preparó una solución de CDI combinando CDI (2,1012 g, 12,96 mmol, 1 equiv. molar) y DMF (8,80 g, 9,3 ml) en un matraz de 25 ml. El calentamiento moderado (30°C) ayudó a la disolución. La solución de CDI se enfrió a 20-25°C y se añadió a la suspensión de ácido pirazin-2-carboxílico. La agitación se continuó durante 1,5 horas para asegurar la activación completa del ácido como dióxido de carbono que se produjo como subproducto. Mientras tanto, la amina 31 (5,0002 g, 10,78 mmol) se disolvió en

ES 2 344 156 T3

DMF (14,15 g, 15 ml) con calentamiento moderado a 30°C para ayudar a la disolución del material. Esta solución se enfrió a 20-25°C. La solución de pirazina activada se refrigeró también a aproximadamente 15°C. La solución del compuesto 31 se añadió al ácido pirazina carboxílico activado mientras se mantenía la temperatura a 30°C durante aproximadamente 1 hora. La solución se dejó enfriar a 20-25°C y después se añadió a una solución de carbonato potásico (0,25 g) en agua (100 ml) a 0°C. La mezcla se filtró y se lavó con agua (cuatro veces, 50 ml cada vez). La torta de filtrado se secó al vacío comenzando a 20-25°C y se calentó a 30°C después de 24 horas hasta que la torta alcanzó un peso constante dando el compuesto del título (5,99 g).

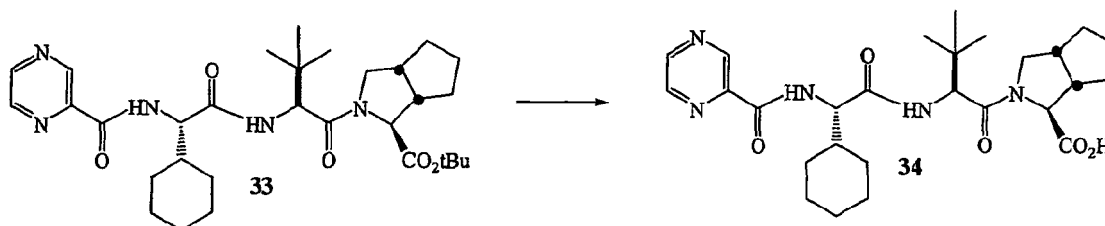
¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 9,19 ppm (1 H, d, J = 1,3 Hz), 8,90 ppm (1 H, d, J = 2,5 Hz), 8,76 ppm (1 H, dd, J = 2,4 Hz, 1,5 Hz), 8,50 ppm (1 H, d, J = 9,2 Hz), 8,22 ppm (1 H, d, J = 9,0 Hz), 4,68 ppm (1 H, dd, J = 9,1 Hz, 6,6 Hz), 4,53 ppm (1 H, d, J = 9,0 Hz), 3,96 ppm (1 H, d, J = 4,2 Hz), 3,73 ppm (1 H, dd, J = 10,5 Hz, 7,5 Hz), 3,68 ppm (1 H, dd, J = 10,6 Hz, 3,4 Hz), 2,68-2,74 ppm (1 H, m), 2,52-2,58 ppm (1 H, m), 1,70-1,88 ppm (3 H, m), 1,51-1,69 ppm (7 H, m), 1,31-1,44 ppm (2 H, m), 1,39 ppm (9 H, s), 1,00-1,19 ppm (4 H, m), 0,97 ppm (9 H, s), 0,91-0,97 ppm (1 H, m).

Procedimiento 2

Se añadió cloruro de oxalilo (11,29 ml) a una solución de ácido pirazin-2-carboxílico 32 y N-metilmorfolina (59,28 ml) en cloruro de metileno (150 ml) a aproximadamente 30°C. La mezcla se agitó durante 0,5 horas, después una solución de la amina 31 (50,0 g) en cloruro de metileno (150 ml) se añadió a aproximadamente 30°C. Después de 0,5 horas, la mezcla se lavó con agua (250 ml). La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (100 ml) dando una solución del compuesto del título en cloruro de metileno que se usó directamente en la siguiente etapa (Ejemplo 11, Procedimiento 2).

Ejemplo 11

Ácido (1S)-2-((S)-2-((S)-2-ciclohexil-2-(pirazin-2-carboxamido)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)octahidrociclopenta [c]pirrol-1-carboxílico (34)



Procedimiento 1

Se añadió HCl concentrado (150 g, 0,015 mol, 1,2 equiv. molares) lentamente a 0°C a una solución agitada del péptido de pirazinilo 33 (50,0 g) en ácido fórmico (100,0 g). Después de 3,3 horas, la mezcla de reacción se diluyó con 166,5 g de agua enfriada con hielo. Se añadió cloruro de metileno (100 ml) y la reacción se agitó durante 10 minutos para disolver el producto. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (75 ml) después se concentraron a un volumen de aproximadamente 1/3 a 50°C, 1 atm. Se añadió tolueno (100 ml) a temperatura ambiente y la solución homogénea se evaporó al vacío a <56°C a aproximadamente 1/3 del volumen. La mezcla se enfrió a 20-25°C a medida que se formaba un precipitado. Se añadió heptano (75 ml) lentamente y la suspensión se agitó durante 10-15 minutos. La suspensión se filtró y la torta de filtrado se lavó con heptano (50 ml). Los sólidos se secaron al vacío a 20-25°C dando el compuesto del título (15,19 g).

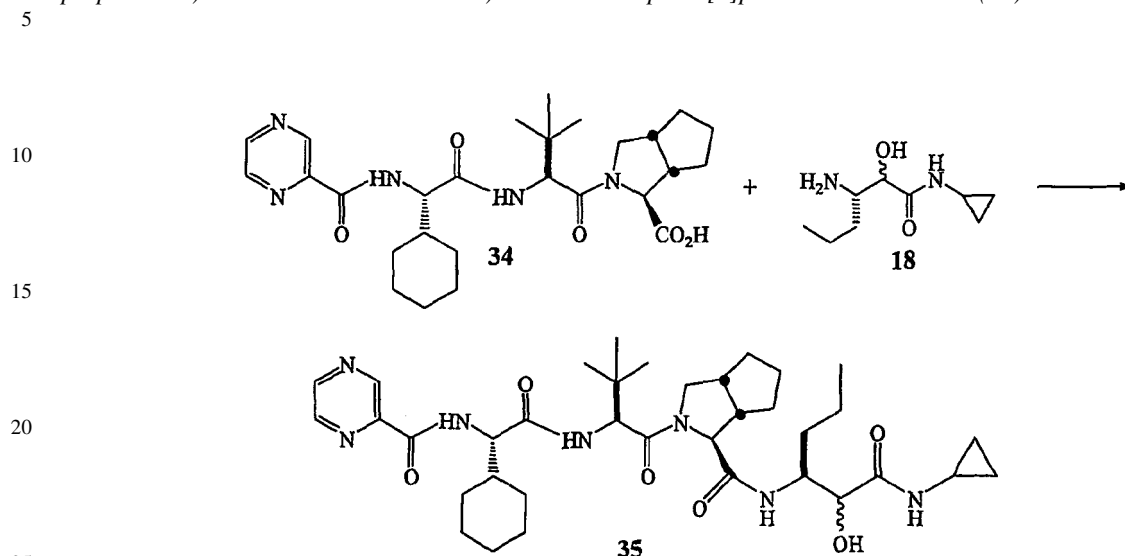
Procedimiento 2

La solución de cloruro de metileno del compuesto de partida 33 del Ejemplo 10, Procedimiento 2, se enfrió a 0-5°C y después se añadió HCl concentrado (200 ml) mientras se mantenía una temperatura de <10°C. La mezcla se agitó durante 3 horas, después se diluyó con agua (200 ml) mientras se mantenía una temperatura de <10°C. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml) y la fase acuosa lavada se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se calentaron a reflujo en un purgador de Dean-Stark inverso para formar un azeótropo con agua. La mezcla se concentró por destilación hasta un volumen mínimo y después se diluyó con tolueno (500 ml), después se concentró por destilación a presión atmosférica hasta 250 ml. La mezcla se refrigeró lentamente a 20°C durante aproximadamente 6 horas. La suspensión resultante se filtró, la torta de filtrado se lavó con tolueno (100 ml), después se secó a aproximadamente 45°C en un horno de vacío proporcionando el compuesto del título (64,7 g) en forma de un polvo amarillo pálido que contenía aproximadamente un 17% de tolueno.

ES 2 344 156 T3

Ejemplo 12

(1*S*,3*aR*,6*aS*)-2-((*S*)-2-((*S*)-2-ciclohexil-2-(pirazin-2-carboxamido)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-*N*-((3*S*)-1-(ciclopropilamino)-2-hidroxi-1-oxohexan-3-il)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-1-carboxamida (35)



Procedimiento 1

30 Un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 500 ml, equipado con un agitador superior, condensador, termopar, y salida de nitrógeno se purgó con nitrógeno durante varios minutos. El péptido-ácido 34 (25,0 g, 0,049 mol), EDC-HCl (10,35 g, 0,054 mol, 1,1 equiv. molares), y HOBt-H₂O (8,27 g, 0,054 mol, 1,1 equiv. molares) se cargaron al matraz seguido de 175 ml de cloruro de metileno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se añadió durante 20 minutos a una suspensión de hidroxiamida-amina 18 (11,1 g, 0,054 mol, 1,1 equiv. molares) en cloruro de metileno (75 ml) mientras se mantenía una temperatura por debajo de 10°C. Una vez completada la adición, se añadió *N*-metilmorfolina (5,94 ml, 0,054 mol, 1,1 equiv. molares) en 2 porciones. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición de NaHCO₃ (8,0 g) en 200 ml de agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (175 ml), HCl ac. 0,5 N (200 ml), agua (tres veces, 200 ml cada vez) y NaCl saturado (200 ml) dando una solución al 16% en peso de cloruro de metileno del compuesto del título 35 con una pureza del 100 A% (rendimiento molar 100%).

Procedimiento 2

45 Se añadió *N*-metilmorfolina (38,19 ml, 347,3 mmol) a una mezcla del péptido-ácido 34 (100,0 g, 89,2% en peso, 173,7 mmol), HOBt hidrato (26,79 g, 87,6% en peso, 173,7 mmol), EDCI (36,62 g, 191,04 mmol), y la hidroxiamida-amina 18 en cloruro de metileno durante 30 minutos mientras se mantenía una temperatura de 0-5°C. Después de la adición, la mezcla se calentó a 20°C y se agitó durante 5 horas. La mezcla se diluyó después con agua (500 ml) y se agitó durante aproximadamente 0,5 horas. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con HCl 1 N (500 ml), bicarbonato sódico acuoso al 5% en peso (500 ml) dando una solución del compuesto del título en cloruro de metileno, pureza AUC del 98,5%, rendimiento de la solución del 95%.

Procedimiento 3

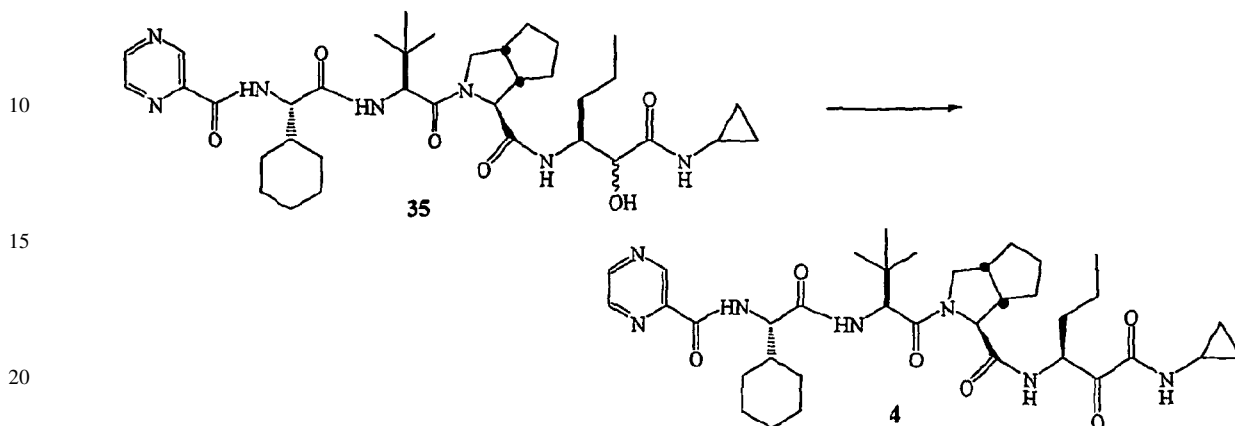
55 El péptido ácido 34 (1,00 equiv.), EDCI (1,10 equiv.), HOBt hidrato (1,00 equiv.), e hidroxiamina 18·HCl (1,05 equiv.) se suspendieron en CH₂Cl₂ (5 vol.) y la mezcla se enfrió a 0-5°C. Se añadió NMM (2,0 equiv.) durante 30-60 minutos mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 5°C. La mezcla de reacción se calentó a 20-25°C durante 30 minutos y se agitó durante 5 horas más. La reacción se lavó con agua (5 vol.), HCl 1 N (5 vol.), y NaHCO₃ acuoso al 5% en peso (5 vol.) proporcionando una solución del compuesto del título en CH₂Cl₂.

65

Ejemplo 13

(1*S*,3*aR*,6*aS*)-2-((*S*)-2-((*S*)-2-ciclohexil-2-(pirazin-2-carboxamido)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-*N*-((*S*)-1-(ciclopropilamino)-1,2-dioxohexan-3-il)octahidrociclopenta [c]pirrol-1-carboxamida (4)

5



15

20

25

Procedimiento 1

Un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 500 ml, equipado con un agitador superior, condensador, termopar, y salida de nitrógeno se purgó con nitrógeno durante varios minutos. Una solución en cloruro de metileno de la amida peptídica hidroxiamida 35 (128,64 g, 16-17% en peso, 20,6 g y 30 mmol de 35) en cloruro de metileno se añadió al matraz de reacción, seguido de la adición de NaBr ac. al 15% p/p (13 ml) y NaHCO₃ ac. al 7,5% p/p (52 ml). La solución se enfrió a 5±3°C en un baño de hielo. Se añadió TEMPO (0,7 g) disuelto en cloruro de metileno (3 ml) a la mezcla de reacción. En un matraz Erlenmeyer diferente, una solución al 10-13% de NaOCl (23,25 ml, título = 108 mg/ml, 2,51 g, 33,7 mmol, 1,12 equiv. molares) se diluyó con agua (70 ml). La solución de NaOCl se cargó a la mezcla de reacción mediante un embudo de adición a una velocidad que mantuvo la temperatura por debajo de 8°C. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 5±3°C durante 1 hora. Las fases se separaron y la fase orgánica se inactivó con Na₂SO₃ ac. la 10% (p/p) (100 ml) y se lavó con agua (100 ml). La fase orgánica se redujo a sequedad a presión reducida y el sólido se trituró con acetato de etilo (100 ml) y se filtró en un embudo Buchner. El sólido se sometió a un análisis de A% (> 99 A%). La torta húmeda aislada pesaba 16,6 g y el rendimiento molar fue del 80% (en húmedo). La torta húmeda no se secó, puesto que no se consideró necesario para los propósitos de ensayo.

40

Procedimiento 2

Se añadió TEMPO (1,09 g, 6,95 mmol) a la solución en cloruro de metileno de 35 del Ejemplo 12, Procedimiento 2, seguido de una solución de bicarbonato sódico (21,89 g, 260,5 mmol) en agua (400 ml) y la mezcla se enfrió a 0-5°C. Se añadió una solución de hipoclorito sódico (122,17 g, 11,64% en peso, 191,04 mmol) durante 2 horas mientras se mantenía una temperatura de 0-5°C. La mezcla se agitó durante 1 hora a 0-5°C, después las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (500 ml), bisulfito sódico acuoso al 1% en peso (500 ml) y agua (500 ml), después se filtró para refinar. La mezcla se destiló a 38-42°C, 0,09 MPa (710 mm de Hg), hasta un volumen de aproximadamente 320 ml. Se añadió acetato de etilo (44 ml) seguido inmediatamente de 1,5 g de cristales de siembra de 4 y la mezcla se agitó durante 15 minutos a 38-42°C. Se añadió acetato de etilo (800 ml) durante 3 horas mientras se mantenía una temperatura de 38-42°C. La mezcla se destiló después a 38-42°C, 200-250 mm de Hg, hasta un volumen de aproximadamente 400 ml. Se añadió más acetato de etilo (200 ml) durante 0,5 horas. La suspensión resultante se enfrió durante 1 hora a 20-25°C y se agitó una hora más a la misma temperatura. La mezcla se filtró y la torta de filtrado se lavó con acetato de etilo (dos veces, 300 ml cada vez) y se secó al vacío con una purga de nitrógeno a 45-55°C dando el compuesto del título 4 en forma de un sólido blanco (102,4 g, pureza AUC del 99,7%, rendimiento del 85%) a partir de la amida peptídica de hidroxiamida 35.

55

Procedimiento 3

Se añadió TEMPO (0,06 equiv.) a la solución en CH₂Cl₂ de 35 del Ejemplo 12, procedimiento 3, y la solución se agitó a 20-25°C hasta que se disolvió todo el TEMPO. A esta solución se le añadió una solución de NaHCO₃ (1,5 equiv.) en agua (4 vol.). La mezcla bifásica resultante se enfrió a 0-5°C. Mientras se mantenía la temperatura de reacción a 0-5°C, se añadió una solución al 10-13% en peso de NaOCl (1,10 equiv.) durante 2-3 horas y la mezcla se agitó durante una hora más. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó a 0-5°C con H₂O (5 vol.), Na₂SO₃ al 1% en peso (5 vol.), y H₂O (5 vol.). Se añadió ácido acético glacial (0,12 equiv.) a la solución de compuesto 4 en CH₂Cl₂ para estabilizar el compuesto 4.

65

ES 2 344 156 T3

Ejemplo 14 [Comparación]

Recristalización del Compuesto de Fórmula 4

5 La solución del Compuesto 4 del Ejemplo 13, Procedimiento 3, se filtró a través de Celite, y la solución de filtrado se redujo a 3,1-3,3 volúmenes por destilación al vacío a menos de 20°C. Después de la destilación, la solución se llevó a 38-42°C antes de añadir EtOAc (0,80 vol.), seguido de la adición de semillas del Compuesto 4 (1,5% en peso respecto a 34, Ejemplo 12). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a 38-42°C. Se añadió EtOAc (8 vol.) durante 3 horas a esta mezcla mientras se mantenía una temperatura de 38-42°C. El volumen total de la suspensión se redujo entonces a 3,9-4,1 volúmenes por destilación al vacío a 38-42°C. A esta mezcla se le añadió EtOAc (2 vol.) durante 30 minutos mientras se mantenía la temperatura del baño a 38-42°C. La suspensión resultante se refrigeró después a 20-25°C durante 1 hora y se agitó a 20-25°C durante 1 hora más. La suspensión se filtró. La torta de filtrado se lavó con EtOAc (dos veces, 3 vol. cada vez) y se secó al vacío con una purga de nitrógeno a 45-55°C durante 6 horas.

15 A la torta de filtrado secada se le añadieron 2,2-2,4 volúmenes de CH₂Cl₂ para un volumen total de 3,1-3,3 volúmenes. La mezcla se llevó a 38-42°C dando una solución homogénea. Se añadió EtOAc (0,80 vol), seguido de la adición de semillas del Compuesto 4 (1,5% en peso respecto a 34, Ejemplo 12). La mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a 38-42°C. Se añadió EtOAc (8 vol.) durante 3 horas a esta mezcla mientras se mantenía una temperatura de 38-42°C. El volumen total de la suspensión se redujo después a 3,9-4,1 volúmenes por destilación al vacío a 38-42°C. Se añadió EtOAc (2 vol.) durante 30 minutos a esta mezcla mientras se mantenía la temperatura del baño a 38-42°C. La suspensión resultante se refrigeró después a 20-25°C durante 1 hora y se agitó a 20-25°C durante una hora más. La suspensión se filtró y la torta de filtrado se lavó con EtOAc (dos veces, 3 vol. cada vez) y se secó al vacío con una purga de nitrógeno a 45-55°C durante 12 horas dando el Compuesto 4 purificado.

25

30

35

40

45

50

55

60

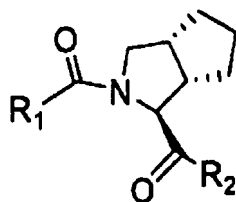
65

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula 3

5

10



15

3

20

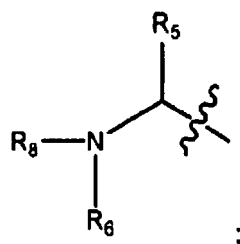
en la que

R₁ es RW-, P₂-, P₃-L₂-P₂-, o P₄-L₃-P₃-L₂-P₂-

25

P₂ es

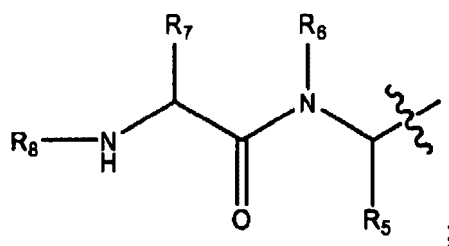
30



35

P₃-L₂-P₂ es

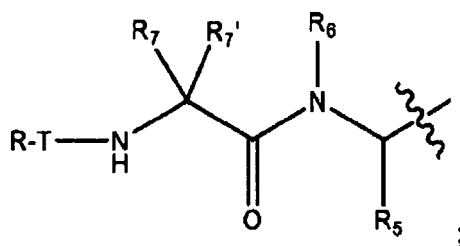
40



50

P₄-L₃-P₃-L₂-P₂ es

55



65

W es un enlace, -CO-, -O-CO-, -NR^X-, -NR^X-CO-, -O-, o -S-;

ES 2 344 156 T3

T es -C(O)-, -O-C(O)-, -NHC(O)-, -C(O)C(O)-, o -SO₂-;

R es H, un alifático opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

R₅ es H, un alifático, un cicloalifático, un heterocicloalifático, un arilo, o un heteroarilo; cada uno de los cuales, excepto para H, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el Grupo J, donde el Grupo J incluye halo, cicloalifático, arilo, heteroarilo, alcoxi, aroflo, heteroaroflo, acilo, nitro, ciano, amido, amino, sulfonilo, sulfínilo, sulfanilo, sulfoxi, urea, tiourea, sulfamoilo, sulfamida, oxo, carboxi, carbamoilo, cicloalifáticooxi, heterocicloalifáticooxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquilo, heteroarilalcoxi, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, e hidroxilo;

R₆ es un alifático opcionalmente sustituido, un heteroalquilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un fenilo opcionalmente sustituido; o R₅ y R₆, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 7 miembros, o un heterociclo bicíclico opcionalmente sustituido de 6 a 12 miembros, en el que cada anillo del heterociclo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre -O-, -S-, o -NR^X-;

Cada uno de R₇ y R₇' es independientemente H, un alifático opcionalmente sustituido, un heteroalquilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, o un fenilo opcionalmente sustituido; o R₇ y R₇', junto con el átomo al que están unidos, pueden formar un anillo cicloalifático o heterocicloalifático de 3 a 7 miembros; o R₇ y R₆, junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un heterociclo monocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 7 miembros, un arilo monocíclico opcionalmente sustituido de 5 a 7 miembros, un heterociclo bicíclico opcionalmente sustituido de 6 a 12 miembros, o un arilo bicíclico opcionalmente sustituido de 6 a 12 miembros, en los que cada anillo del heterociclo o arilo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre -O-, -S-, o -NR^X-;

Cuando R₅ y R₆ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo, R₇ y el sistema de anillo formado por R₅ y R₆ pueden formar un sistema de anillo condensado bicíclico opcionalmente sustituido de 8 a 14 miembros, en la que el sistema de anillo condensado bicíclico puede condensarse adicionalmente con un fenilo opcionalmente sustituido para formar un sistema de anillo condensado tricíclico de 10 a 16 miembros opcionalmente sustituido;

R₈ es H o un grupo protector; y

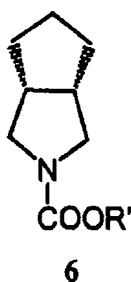
R^X es H, alifático, cicloalifático, (cicloalifático)alifático, arilo, aralifático, heterocicloalifático, (heterocicloalifático)alifático, heteroarilo, carboxi, sulfanilo, sulfínilo, sulfonilo, (alifático)carbonilo, (cicloalifático)carbonilo, ((cicloalifático)alifático)carbonilo, arilcarbonilo, (aralifático)carbonilo, (heterocicloalifático)carbonilo, ((heterocicloalifático)alifático)carbonilo, (heteroaril)carbonilo, o (heteroaralifático)carbonilo;

R₂ es -(NH-CR₄'R₅'-C(O)-C(O))-NHR₄ o -(NH-CR₄'R₅'-CH(OH)-C(O))-NHR₄;

R₄ es H, un alifático opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido; y

Cada de R₄' y R₅' es independientemente H, un alifático opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un heterocicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, un heteroaralquilo opcionalmente sustituido, o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido; o R₄' y R₅', junto con el átomo al que están unidos, pueden formar un anillo cicloalifático opcionalmente sustituido de 3 a 7 miembros;

que comprende la etapa de carboxilación de un azabiciclooctano de fórmula 6.



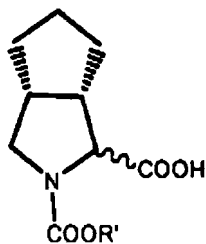
en la que R' es alquilo C₁₋₅.

ES 2 344 156 T3

para dar una mezcla racémica de ácidos cis- y trans-octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxílico de fórmula 7

5

10



7

15

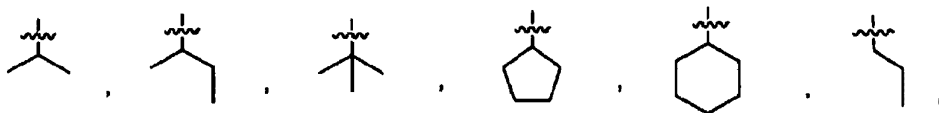
20

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que R₅ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heterociclilo C₃₋₁₀, heterocicliil C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo C₅₋₁₀, o heteroaril C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₆; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el Grupo J; y hasta tres átomos de carbono alifáticos en R₅ pueden sustituirse independientemente por un heteroátomo o grupo seleccionado entre O, NH, S, SO, o SO₂ en una disposición químicamente estable.

25

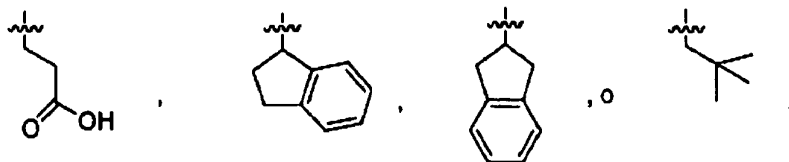
3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que R₅ es

30



35

40



45

4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que

R₇' es H;

R₇ es alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heterociclilo C₃₋₁₀, heterocicliil C₆₋₁₀-alquilo C₁₋₆, heteroarilo C₅₋₁₀, o heteroaril C₅₋₁₀-alquilo C₁₋₆; y

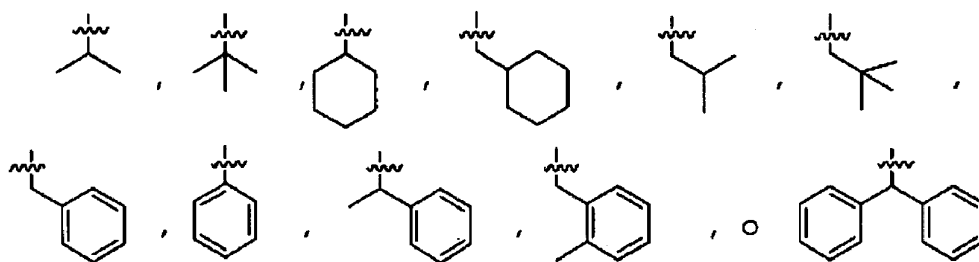
50

R₁ está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el Grupo J; y hasta tres átomos de carbono alifáticos en R₁ pueden sustituirse por un heteroátomo seleccionado entre O, NH, S, SO, o SO₂ en una disposición químicamente estable.

55

5. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que R₇ es

60



65

ES 2 344 156 T3

6. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que R₇ y R₇', junto con el átomo al que están unidos, forman

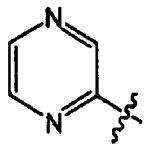
5



10 7. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que R es arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alifático C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalqueno C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alifático C₁₋₁₂, cicloalqueno C₃₋₁₀-alifático C₁₋₁₂, heterociclilo C₃₋₁₀, heterocicilil C₃₋₁₀-alifático C₁₋₁₂, heteroarilo C₅₋₁₀, o heteroaril C₅₋₁₀-alifático C₁₋₁₂; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el Grupo J.

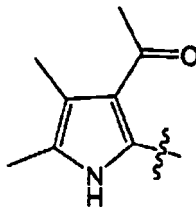
15 8. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que R es

20



25 9. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que R es

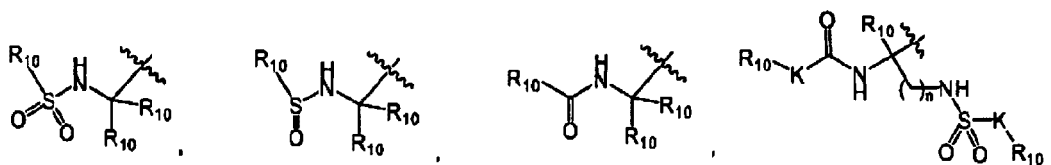
30



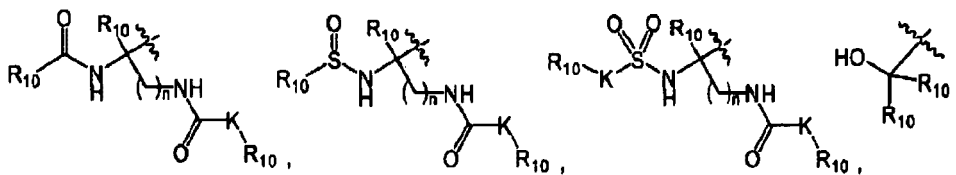
35

10. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que R es

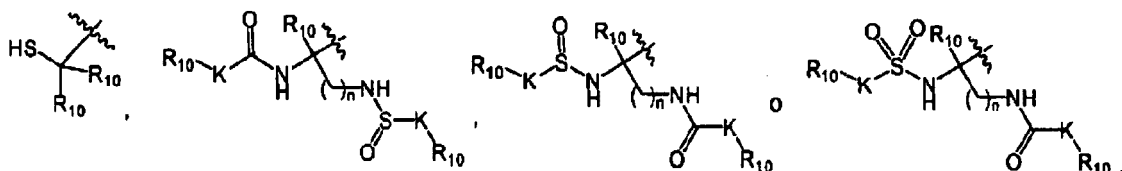
40



45



50



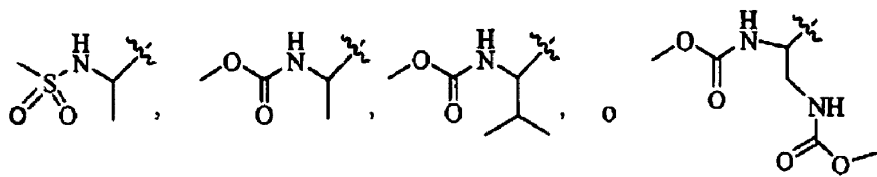
60

y

65 R₁₀ es H, alifático C₁₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, aril C₆₋₁₀-alifático C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalqueno C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alifático C₁₋₁₂, cicloalqueno C₃₋₁₀-alifático C₁₋₁₂, heterociclilo C₃₋₁₀, heterocicilil C₃₋₁₀-alifático C₁₋₁₂, heteroarilo C₅₋₁₀, o heteroaril C₅₋₁₀-alifático C₁₋₁₂.

11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que R es

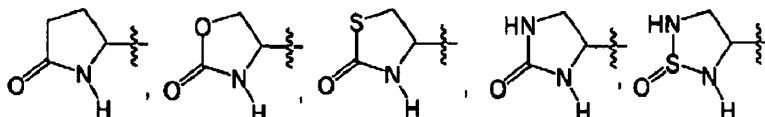
5



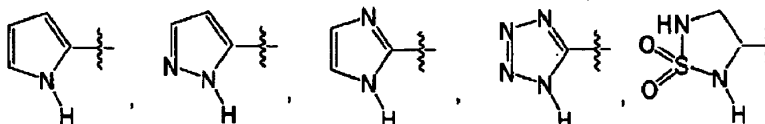
10

12. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que R es

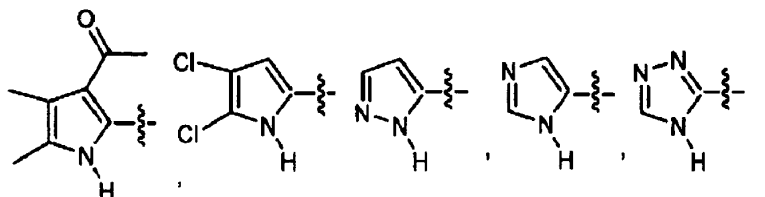
15



20

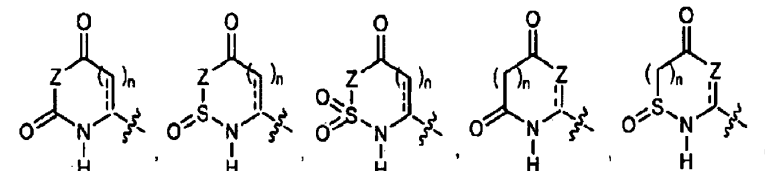


25



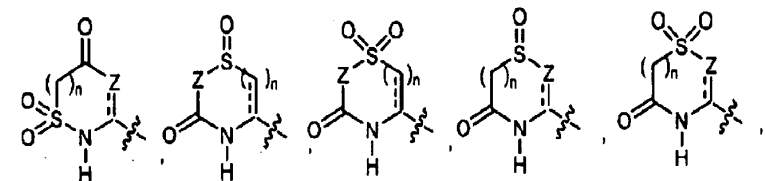
30

35



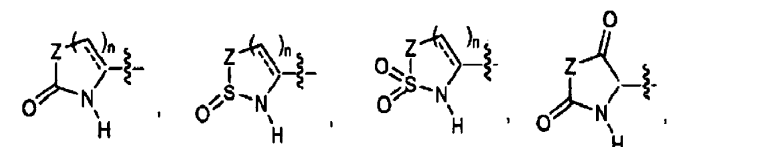
40

45



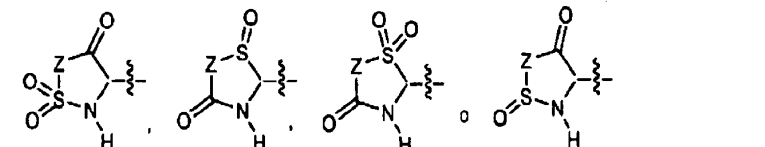
50

55

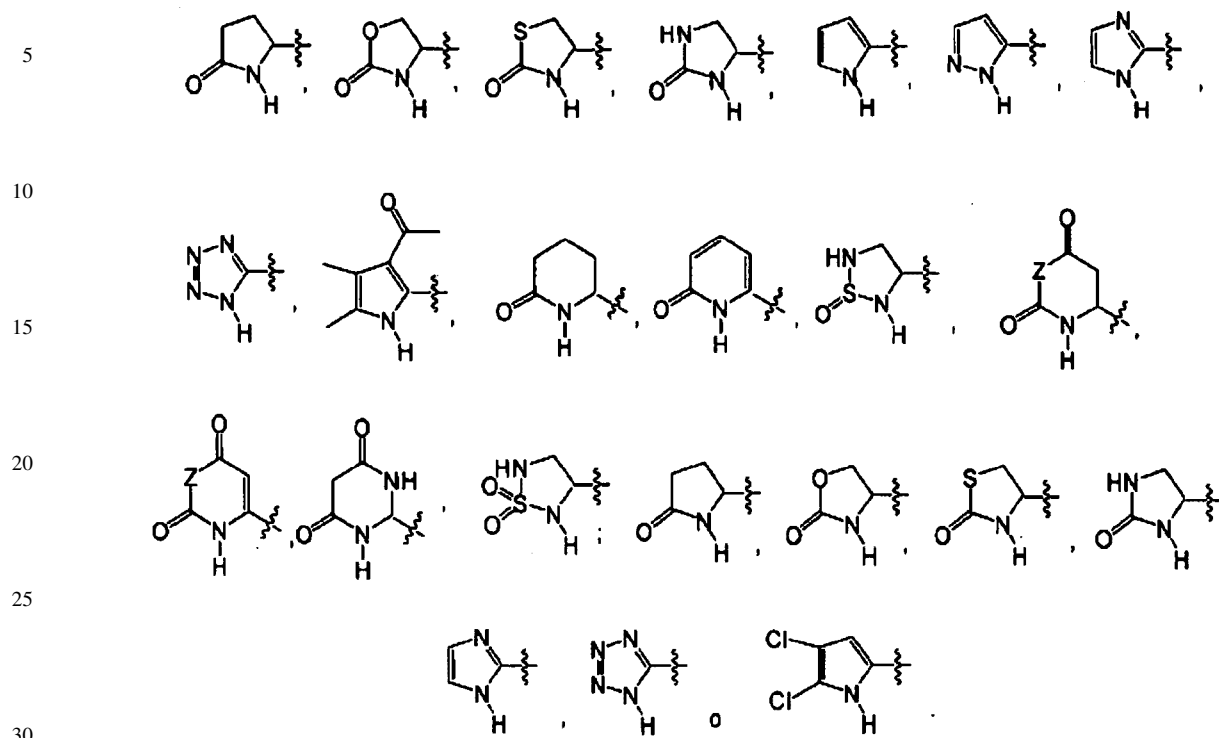


60

65



13. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que R es



14. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1, en el que la etapa de carboxilación incluye formar un 2-anión del compuesto de fórmula 6



en presencia de un agente complejante, y tratar el 2-anión con dióxido de carbono para producir una mezcla racémica de ácidos trans-/cis-octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxílico de fórmula 7.



15. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que el 2-anión se prepara tratando el compuesto de fórmula 6 con una base fuerte de litio en presencia de un agente complejante y un disolvente aprótico.

16. El procedimiento de la reivindicación 15, en el que la base es sec-butillitio.

17. El procedimiento de la reivindicación 16, en el que el agente complejante es tetrametiletilendiamina, tetraetilendiamina, tetrametil-1,2-ciclohexildiamina, esparteína, o 3,7-dipropil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano.

ES 2 344 156 T3

18. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que el agente complejante es tetrametiletilendiamina, tetraetilendiamina, tetrametil-1,2-ciclohexildiamina, o 3,7-dipropil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano.

19. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que la proporción trans-/cis- es de 1 a 1.

20. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que la proporción trans-/cis- es de 60 a 40.

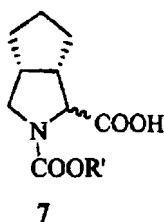
21. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que la proporción trans-/cis- es de 80 a 20.

22. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que la proporción trans-/cis- es de 90 a 10.

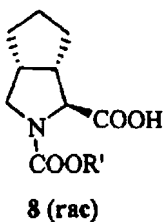
23. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que la proporción trans-/cis- es mayor de 98 a 2.

24. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que el agente complejante es D-esparteína.

25. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente equilibrar una mezcla trans-/cis- de los compuestos de fórmula 7



en presencia de una base adecuada para producir un ácido racémico predominantemente trans-cis de fórmula 8



en la que la proporción trans-/cis- es mayor de 80 a 20.

26. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente equilibrar una mezcla trans-/cis- de los compuestos de fórmula 7 en presencia de una base adecuada para producir un ácido racémico predominantemente trans-cis de fórmula 8 en la que la proporción trans-/cis- es mayor de 90 a 10.

27. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente equilibrar una mezcla trans-/cis- de fórmula 7 en presencia de una base adecuada para producir un ácido racémico predominantemente trans-cis de fórmula 8 en la que la proporción trans-/cis- es mayor de 98 a 2.

28. El procedimiento de la reivindicación 27, en el que la base es hexametildisilazida de litio, diisopropilamido de litio, o 2,2,6,6-tetrametilpiperiduro de litio.

29. El procedimiento de la reivindicación 28, en el que la base es hexametildisilazida de litio.

30. El procedimiento de la reivindicación 15, en el que la base de litio es sec-butillitio y el agente complejante es 3,7-dipropil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano para dar una mezcla de ácidos N-alcoxicarbonil-octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxílico trans-/cis racémicos de fórmula 7, en la que la proporción trans-/cis- es mayor de 90 a 10.

31. El procedimiento de la reivindicación 30, en el que el ácido trans-N-alcoxicarbonil-octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxílico es ácido trans-N-*t*-butoxicarbonil-octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxílico.

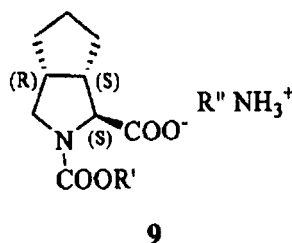
32. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente resolver el ácido trans-N-alcoxicarbonil-octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxílico racémico para producir un ácido (1S,2S,3R) trans-N-alcoxicarbonil-octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxílico.

ES 2 344 156 T3

33. El procedimiento de la reivindicación 32, en el que la resolución comprende las etapas de:

i) formar una sal con una base ópticamente activa; y

ii) cristalizar la sal formada en la etapa i) proporcionando una sal ópticamente activa de fórmula 9,



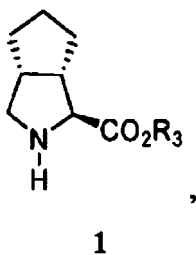
34. El procedimiento de la reivindicación 33, en el que la base ópticamente activa es (R) α -aminoetilbenceno.

35. El procedimiento de la reivindicación 33, en el que la base ópticamente activa es (S) 1,2,3,4-tetrahydro-1-naftilamina.

36. El procedimiento de la reivindicación 33, que comprende adicionalmente las etapas de:

i) esterificar el ácido carboxílico de fórmula 9 con un compuesto que contiene el grupo R_3 ; y

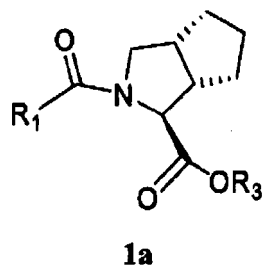
ii) retirar el grupo protector -COOR' para producir un compuesto de Fórmula 1



en la que R_3 es un alquilo o aralquilo opcionalmente sustituido.

37. El procedimiento de la reivindicación 36, en el que R_3 es *t*-butilo.

38. El procedimiento de la reivindicación 36, que comprende adicionalmente hacer reaccionar el amino-éster de Fórmula 1 con R_1 COOH en presencia de un reactivo de acoplamiento para producir un compuesto de Fórmula 1a.



39. El procedimiento de la reivindicación 38, en el que la reacción entre el amino éster de Fórmula 1 con R_1 COOH se realiza adicionalmente en presencia de histamina, glicina, o lisina.

40. El procedimiento de la reivindicación 38, en el que R_1 es P_2^- .

41. El procedimiento de la reivindicación 38, en el que R_1 es P_3 - L_2 - P_2^- .

ES 2 344 156 T3

42. El procedimiento de la reivindicación 38, en el que R_1 es $P_4-L_3-P_3-L_2-P_2$.

43. El procedimiento de la reivindicación 38, en el que R_1 es RW-

5 44. El procedimiento de la reivindicación 38, que comprende adicionalmente las etapas de

iii) hidrolizar el éster de un compuesto de Fórmula 1a; y

10 iv) hacer reaccionar el ácido carboxílico de la etapa iii) con un compuesto que contiene el grupo R_2 , en la que R_2 es $-(NH-CR_4'R_5'-CH(OH)C(O))-NHR_4$, en presencia de un reactivo de acoplamiento, para producir el compuesto de Fórmula 3.

15 45. El procedimiento de la reivindicación 44, en el que R_4 es H, un alifático opcionalmente sustituido, cicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

R_4' es H, un alifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido; y

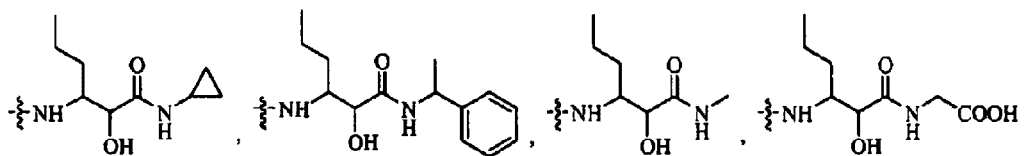
20 R_5' es H, un alifático opcionalmente sustituido, un cicloalifático opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, o un heteroaralquilo opcionalmente sustituido; o

R_4' y R_5' , junto con el átomo al que están unidos, forman un anillo cicloalifático opcionalmente sustituido de 3 a 7 miembros.

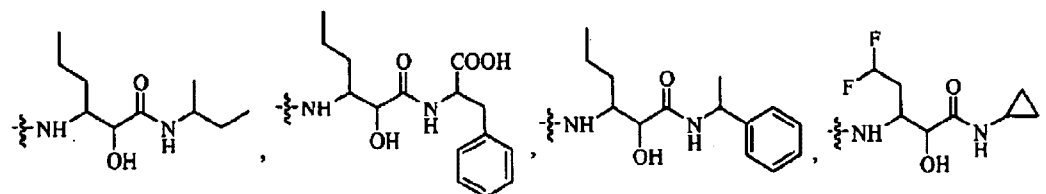
25

46. El procedimiento de la reivindicación 44, en el que R_2 es

30

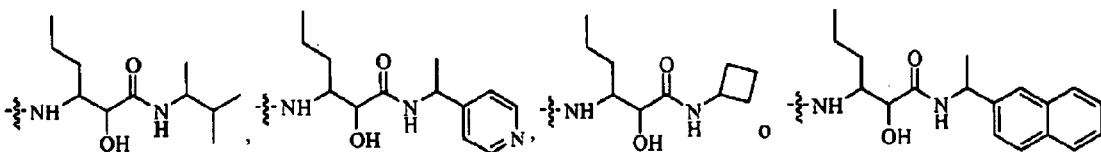


35



40

45

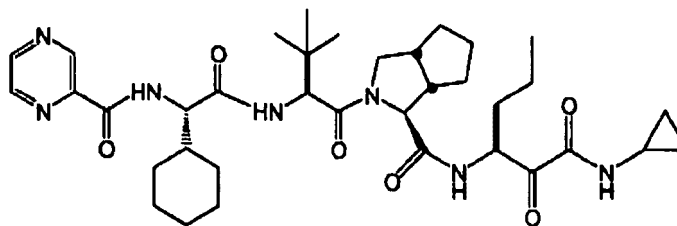


50

55

47. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 para preparar un compuesto de Fórmula 4

60



65

4

ES 2 344 156 T3

que comprende las etapas de:

i) proporcionar un N-alcoxicarbonil-3-azabicyclo[3.3.0]octano;

5 ii) formar un 2-anión del N-alcoxicarbonil-3-azabicyclo[3.3.0]octano en presencia de un agente quelante;

iii) tratar el anión de la etapa ii) con dióxido de carbono para producir una mezcla cis-/trans- de ácidos N-alcoxicarbonil-octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxílico;

10 iv) tratar la mezcla de la etapa iii) con una base fuerte para producir un ácido trans-N-alcoxicarbonil-octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxílico esencialmente puro;

v) formar una sal con una amina ópticamente activa;

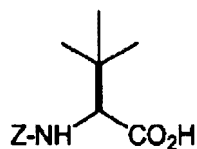
15 vi) cristalizar la sal;

vii) esterificar el ácido proporcionado en la etapa vi);

20 viii) retirar el grupo N-alcoxicarbonilo para producir (1S,3aR,6aS)-*t*-butil-octahidrociclopenta[c]pirrol-1-carboxilato, *t*-butil éster;

ix) hacer reaccionar el aminoéster bicíclico de la etapa viii) con un amino ácido protegido de fórmula 26,

25



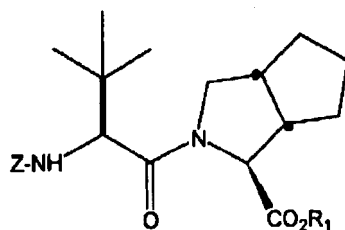
30

26

35

en la que Z es un grupo protector de amina, en presencia de un reactivo de acoplamiento, para producir un éster de amida de fórmula 27;

40



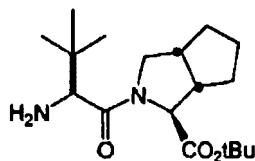
45

27

50

x) retirar el grupo protector Z del éster de amida de la etapa ix) para producir el compuesto de amino de fórmula 28;

55



60

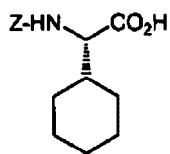
28

65

ES 2 344 156 T3

xi) hacer reaccionar el compuesto de amino de fórmula 28 con un amino ácido protegido de fórmula 29

5

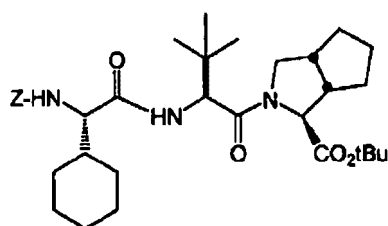


10

29

en presencia de un reactivo de acoplamiento para producir un tripéptido de fórmula 30;

15



20

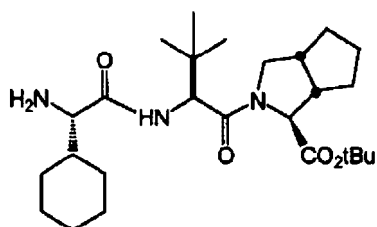
25

30

30

xii) retirar el grupo protector Z en el tripéptido de Fórmula 30 para producir un amino-tripéptido libre de fórmula 31;

35



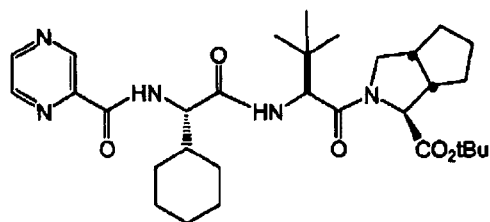
40

45

31

xiii) hacer reaccionar el amino-tripéptido de fórmula 31 con ácido pirazin-2-carboxílico en presencia de un reactivo de acoplamiento para producir un éster de amida-tripéptido de fórmula 33;

50



55

60

33

65

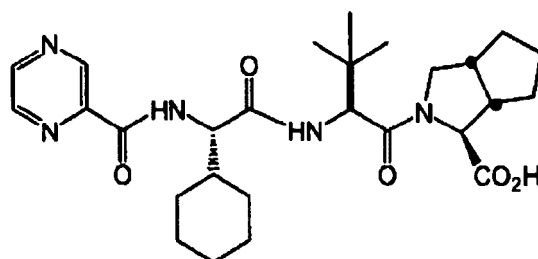
ES 2 344 156 T3

xiv) hidrolizar el éster del éster de amida-tripéptido de fórmula 33 para producir un ácido amida-tripéptido de fórmula 34;

5

10

15

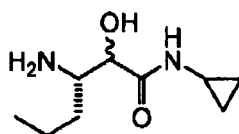


34

xv) hacer reaccionar el ácido amida-tripéptido de fórmula 34 con una aminohidroxi-amida de fórmula 18

20

25



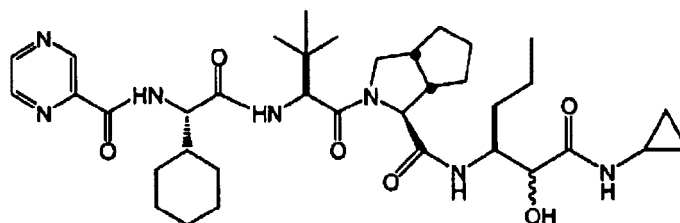
18

30

en presencia de un reactivo de acoplamiento para producir un hidroxitetrapéptido de fórmula 35; y

35

40



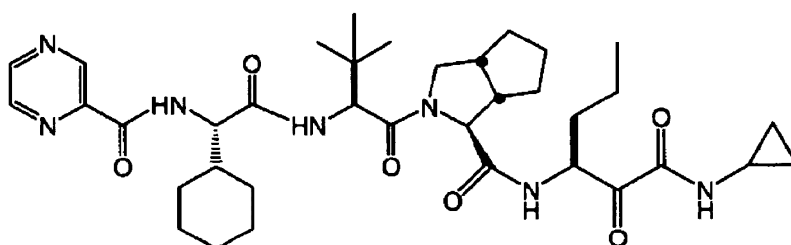
35

45

xvi) oxidar el grupo hidroxilo de fórmula 35 para producir el compuesto de Fórmula 4.

50

55



4

60

48. El procedimiento de la reivindicación 47, en el que la oxidación del reactivo usado en la etapa xvi) es hipoclorito sódico y la oxidación se realiza en presencia del radical libre 2,2,6,6-tetrametilpiperidiniloxi (TEMPO).

65

49. El procedimiento de la reivindicación 47, en el que la oxidación del reactivo usado en la etapa xvi) es 1,1-dihidro-1,1,1-triacetoxi-1,2-benzoyodooxol-3(1H)-ona.

ES 2 344 156 T3

50. El procedimiento de la reivindicación 47, que comprende adicionalmente disolver el compuesto de Fórmula 4 en un disolvente orgánico para obtener una solución del compuesto de Fórmula 4, y después añadir un ácido a la solución.

5 51. El procedimiento de la reivindicación 50, en el que el disolvente orgánico es cloruro de metileno, y el ácido es ácido acético.

52. El procedimiento de la reivindicación 50, que comprende adicionalmente concentrar la solución del compuesto de Fórmula 4 para obtener el compuesto en una forma sólida.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65