

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 985 200**

51 Int. Cl.:

A61K 31/519 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2016** **E 21205884 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.01.2024** **EP 4019022**

54 Título: **Inhibidores de la calicreína plasmática humana**

30 Prioridad:

01.10.2015 US 201562235754 P

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

04.11.2024

73 Titular/es:

BIOCRIST PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
4505 Emperor Blvd.
Durham, NC 27703, US

72 Inventor/es:

KOTIAN, PRAVIN L.;
BABU, YARLAGADDA, S.;
KUMAR V, SATISH;
ZHANG, WEIHE y
VOGETI, LAKSHMINARAYANA

74 Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

ES 2 985 200 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la calicreína plasmática humana

5 Antecedentes de la invención

Las serina proteasas constituyen el grupo de enzimas proteolíticas más grande y más ampliamente estudiado. Sus funciones críticas en los procesos fisiológicos se extienden a áreas tan diversas como la coagulación sanguínea, la fibrinólisis, la activación del complemento, la reproducción, la digestión y la liberación de péptidos fisiológicamente activos. Muchos de estos procesos vitales comienzan con la escisión de un enlace peptídico simple o de unos pocos enlaces peptídicos en proteínas o péptidos precursores. Las reacciones o cascadas proteolíticas secuenciales limitadas intervienen en la coagulación de la sangre, la fibrinólisis y la activación del complemento. Las señales biológicas que inician estas cascadas también pueden controlarse y amplificarse. De manera similar, la proteólisis controlada puede desactivar o inactivar proteínas o péptidos mediante escisiones de enlaces simples.

Las calicreínas son un subgrupo de serina proteasas. En humanos, la calicreína plasmática (*KLKB1*) no tiene ningún homólogo conocido, mientras que las peptidasas tisulares relacionadas con la calicreína (*KLK*) codifican una familia de quince serina proteasas estrechamente relacionadas. La calicreína plasmática participa en varias vías relacionadas con la vía intrínseca de la coagulación, la inflamación y el sistema del complemento.

La coagulación es el proceso mediante el cual la sangre forma coágulos, por ejemplo, para detener una hemorragia. La fisiología de la coagulación es algo compleja en la medida en que incluye dos vías iniciales separadas, que convergen en una vía final común que conduce a la formación del coágulo. En la vía común final, la protrombina se convierte en trombina, que a su vez convierte el fibrinógeno en fibrina, esta última es el principal componente de los polímeros de fibrina reticulados que forman un tapón hemostático. De las dos vías iniciales aguas arriba de la vía común final, una se conoce como vía de activación por contacto o intrínseca, y la otra como vía del factor tisular o extrínseca.

La vía intrínseca comienza con la formación de un complejo primario en el colágeno por parte del cininógeno de alto peso molecular (HMWK), la precalicreína y el FXII (factor XII; factor Hageman). La precalicreína se convierte en calicreína y el FXII se activa para convertirse en FXIIa. Luego, FXIIa convierte el factor XI (FXI) en FXIa, y FXIa a su vez activa el factor IX (FIX), que con su cofactor FVIIIa forma el complejo "tenasa", que activa el factor X (FX) a FXa. Es el FXa el responsable de la conversión de protrombina en trombina dentro de la vía común final.

La precalicreína, el precursor inactivo de la calicreína plasmática se sintetiza en el hígado y circula en el plasma unida a HMWK o como zimógeno libre. La precalicreína se escinde por el factor XII activado (FXIIa) para liberar calicreína plasmática activada (PK). La calicreína plasmática activada muestra actividad endopeptidasa hacia los enlaces peptídicos después de la arginina (preferida) y la lisina. Luego, la PK genera FXIIa adicional en un lazo de retroalimentación que, a su vez, activa el factor XI (FXI) a FXIa para conectarse a la vía común. Aunque la activación inicial de la vía intrínseca se produce a través de una pequeña cantidad de FXIIa que activa una pequeña cantidad de PK, es la subsecuente activación por retroalimentación de FXII por PK la que controla el grado de activación de la vía intrínseca y, por tanto, la coagulación aguas abajo. Hathaway, W. E., y otros (1965) *Blood* 26:521-32.

La calicreína plasmática activada también escinde la HMWK para liberar el potente péptido vasodilatador bradicinina. También es capaz de escindir varias proteínas precursoras inactivas para generar productos activos, tales como la plasmina (a partir del plasminógeno) y la uroquinasa (a partir de la prouroquinasa). La plasmina, un regulador de la coagulación, escinde proteolíticamente la fibrina en productos de degradación de la fibrina que inhiben la formación excesiva de fibrina.

Los pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio (MI) muestran evidencia clínica de estar en un estado de hipercoagulabilidad (promotor de coagulación). Paradójicamente, esta hipercoagulabilidad se agrava adicionalmente en quienes reciben terapia fibrinolítica. Se observa un aumento de la generación de trombina, medida por los niveles de trombina-antitrombina III (TAT), en los pacientes sometidos a tal tratamiento, en comparación con los niveles ya elevados observados en quienes reciben heparina sola. Hoffmeister, H. M. y otros (1998) *Circulation* 98:2527-33. Se ha propuesto que el aumento de trombina es el resultado de la activación de la vía intrínseca mediada por plasmina mediante la activación directa de FXII por plasmina.

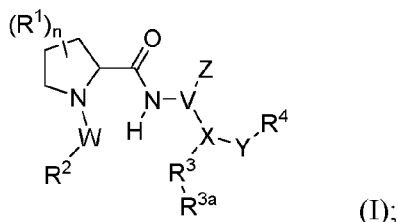
La hipercoagulabilidad inducida por la fibrinólisis no sólo conduce a un aumento de las tasas de reoclusión, sino que también es probablemente responsable, al menos en parte, de que no se consiga la fibrinólisis completa del coágulo (trombo), una de las principales deficiencias de la terapia fibrinolítica (Keeley, E. C. y otros (2003) *Lancet* 361: 13-20). Otro problema en la terapia fibrinolítica es el riesgo elevado que lo acompaña de hemorragia intracraneal. Menon, V. y otros (2004) *Chest* 126:549S-575S; Fibrinolytic Therapy Trialists' Collaborative Group (1994) *Lancet* 343:311-22. Por tanto, sería muy beneficiosa una terapia anticoagulante complementaria que no aumente el riesgo de hemorragia, pero que inhiba la formación de nueva trombina.

Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar inhibidores adicionales de la PK que puedan inclinar la balanza de la

fibrinólisis/trombosis en el trombo ocluido hacia la disolución, y de esta manera promover la reperfusión y atenuar el estado hipercoagulable, lo que previene que el trombo se vuelva a formar y reocluya el vaso.

Resumen de la invención

En determinados aspectos, la invención proporciona compuestos de fórmula (I), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos: en donde, independientemente para cada ocurrencia:



en donde, independientemente para cada ocurrencia:

R¹ representa -OH, -OR^c, -NH₂, -NHR^c, -NR^cR^d, alquilo(C₁-C₁₀), arilo(C₆-C₁₀), arilo(C₆-C₁₀)alquilo(C₁-C₁₀), heteroarilo, heteroarilalquilo(C₁-C₁₀), halo, haloalquilo(C₁-C₁₀), cicloalquilo(C₃-C₁₂), (cicloalquilo(C₃-C₁₂))alquilo(C₁-C₁₀), -C(O)R^c, -C(O)OH, -C(O)OR^c, -OC(O)R^c, -C(O)NH₂, -C(O)NHR^c, -C(O)NR^cR^d, -NHC(O)R^c, o -NR^cC(O)R^d;

W es un -C(O)NH-;

R² representa arilo(C₆-C₁₀) o heteroarilo opcionalmente sustituido;

V representa arilo(C₆-C₁₀) o heteroarilo opcionalmente sustituido;

Z está ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, haloalquilo(C₁-C₁₀), -NO₂, -CN, -C(O)R^c, -C(O)OH, -C(O)OR^c, -OC(O)R^c, -C(O)NH₂, -C(O)NHR^c, -C(O)NR^cR^d, -NHC(O)R^c, -N(R^c)C(O)R^d, -OS(O)_p(R^c), -NHS(O)_p(R^c), y -NR^cS(O)_p(R^c);

X representa -C(NH₂)-, -C(NH(R^c))-, -C(NR^cR^d)-, -C(NHS(O)_pR^c)-, -C(NHC(O)R^c)-, -C(NHC(O)NH₂)-, -C(NHC(O)NHR^c)-, -C(NHC(O)NR^cR^d)-, -C(OH)-, -C(O(alquilo(C₁-C₁₀)))-, -C(N₃)-, -C(CN)-, -C(NO₂)-, -C(S(O)_nR^a)-, -C[-C(=O)R^c]-, -C[-C(=O)NR^cR^d]-, -C[-C(=O)SR^c]-, -C[-S(O)R^c]-, -C[-S(O)₂R^c]-, -C[S(O)(OR^c)]-, -C[-S(O)₂(OR^c)]-, -C[-SO₂NR^cR^d]-, -C(halógeno)-, -C(alquilo(C₁-C₁₀))-, -C((cicloalquilo(C₃-C₁₂))alquilo(C₁-C₁₀))-, -C(alqueno(C₂-C₁₀))-, -C(alquino(C₂-C₁₀))-, o -C(arilo(C₆-C₁₀)alquilo(C₁-C₁₀))-;

R³ representa arilo(C₆-C₁₀), heteroarilo, cicloalquilo (C₃-C₁₂), o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

R^{3a} está ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquilo(C₁-C₁₀), -CF₃, -OCF₃, alcoxi(C₁-C₁₀), arilo(C₆-C₁₀), heteroarilo, ariloxi(C₆-C₁₀), amino, aminoalquilo(C₁-C₁₀), -C(O)NH₂, ciano, -NHC(O)alquilo(C₁-C₁₀), -SO₂alquilo(C₁-C₁₀), -SO₂NH₂, cicloalquilo(C₃-C₁₂), -(CH₂)_rOR^a, -NO₂, -(CH₂)_rNR^aR^b, -(CH₂)_rC(O)R^a, -NR^aC(O)R^b, -C(O)NR^cR^d, -NR^aC(O)NR^cR^d, -C(=NR^a)NR^cR^d, -NHC(=NR^a)NR^cR^d, -NR^aR^b, -SO₂NR^cR^d, -NR^aSO₂NR^cR^d, -NR^aSO₂ alquilo(C₁-C₁₀), -NR^aSO₂R^a, -S(O)_pR^a, -(CF₂)_rCF₃, -NHCH₂R^a, -OCH₂R^a, -SCH₂R^a, -NH(CH₂)₂(CH₂)_rR^a, -O(CH₂)₂(CH₂)_rR^a, o -S(CH₂)₂(CH₂)_rR^a;

Y representa un enlace; o -Y-R⁴ representa -alquilen(C₁-C₁₀)-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-R⁴, -CH₂N(alquilo(C₁-C₁₀))-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴, -N(alquilo(C₁-C₁₀))-R⁴, -N(alquilo(C₁-C₁₀))CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N((cicloalquilo(C₃-C₁₂))alquilo(C₁-C₁₀))R⁴, -heterociclilo-R⁴, -OR⁴, -OCH₂-R⁴, -OC(O)-R⁴, -OC(O)NR^aR^b, -SCH₂R⁴, o -SR⁴ opcionalmente sustituido;

R⁴ representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo(C₁-C₁₀), cicloalquilo(C₃-C₁₂), (heterocicloalquil)alquilo(C₁-C₁₀), (cicloalquilo(C₃-C₁₂))alquilo(C₁-C₁₀), -CH₂OH, -CH(alquilo(C₁-C₁₀))OH, -CH(NH₂)CH(alquilo(C₁-C₁₀))₂, arilo(C₆-C₁₀), arilo(C₆-C₁₀)alquilo(C₁-C₁₀), heteroarilo, heteroarilalquilo(C₁-C₁₀), -CH₂S(alquilo(C₁-C₁₀)), amino o ciano opcionalmente sustituido; o -(CR^aR^b)_p(CR^aR^b)_p fusionado a la posición 4 del anillo que lleva Z para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros con sustituyentes opcionales; o,

cuando R³ es fenilo, R⁴ puede representar -NR^a- fusionado a la posición *orto* a X sobre ese fenilo;

cada R^a y R^b es independientemente H, alquilo(C₁-C₁₀), alqueno(C₂-C₁₀), alquino(C₂-C₁₀), arilo(C₆-C₁₀)alquilo(C₁-C₁₀), (cicloalquilo(C₃-C₁₂))alquilo(C₁-C₁₀), -C(=O)R^c, -C(=O)OR^c, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)SR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, -S(O)(OR^c), o -SO₂NR^cR^d;

R^c y R^d representan, independientemente para cada ocurrencia, alquilo(C₁-C₁₀), alqueno(C₂-C₁₀), alquino(C₂-C₁₀), haloalquilo(C₁-C₁₀), arilo(C₆-C₁₀), arilo(C₆-C₁₀)alquilo(C₁-C₁₀), heteroarilo, heteroarilalquilo(C₁-C₁₀), cicloalquilo(C₃-C₁₂), (cicloalquilo(C₃-C₁₂))alquilo(C₁-C₁₀), heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo(C₁-C₁₀), -C(O)alquilo(C₁-C₁₀), o -S(O)_p(alquilo) opcionalmente sustituido; o R^c y R^d pueden tomarse juntos para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido;

r es 0, 1, 2 o 3;

n es un número entero de 0 a 6; y

p es 0, 1 o 2;

en donde, además:

"heteroarilo" significa un anillo aromático monocíclico, bicíclico o policíclico que tiene de 3-12 átomos en total y al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

"heterocíclico", "heterocicloalquilo" y "heterociclilo" significan un anillo no aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene de 3-12 átomos en total y al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; y

"opcionalmente sustituido" significa no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, azida, alquilo(C₁-C₁₀), arilo(C₆-C₁₀)alquilo(C₁-C₁₀), alqueno(C₂-C₁₀), alquino(C₂-C₁₀), cicloalquilo(C₃-C₁₂), hidroxilo, alcoxi(C₁-C₁₀), amino (por ejemplo, -NH₂, -NH(alquilo(C₁-C₆))), -N(alquilo(C₁-C₆))₂, nitro, sulfhidrido, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio(C₁-C₁₀), sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, arilo(C₆-C₁₀), heteroarilo, fluoroalquilo(C₁-C₁₀), ciano, -C(O)Oalquilo(C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NHalquilo(C₁-C₆), -C(O)N(alquilo(C₁-C₆))₂, y haloalquilo(C₁-C₆).

En determinados aspectos, la invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un portador farmacéuticamente aceptable.

Las variantes de la descripción que no forman parte de la invención proporcionan un método para tratar o prevenir una enfermedad o afección caracterizada por una actividad no deseada de la caliceína plasmática. El método comprende la etapa de administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar o prevenir de esta manera la enfermedad o afección caracterizada por una actividad no deseada de la caliceína plasmática. En determinados aspectos, la invención proporciona un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección caracterizada por actividad de la caliceína plasmática no deseada, en donde, la enfermedad o afección caracterizada por actividad de la caliceína plasmática no deseada se selecciona del grupo que consiste en ictus, inflamación, lesión por reperfusión, infarto agudo de miocardio, trombosis venosa profunda, afección posterior al tratamiento fibrinolítico, angina, edema, angioedema, angioedema hereditario, sepsis, artritis, hemorragia, pérdida de sangre durante la circulación extracorpórea, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes mellitus, retinopatía, retinopatía diabética, edema macular diabético, degeneración macular diabética, edema macular asociado a la edad, degeneración macular asociada a la edad, retinopatía proliferativa, neuropatía, hipertensión, edema cerebral, aumento de la excreción de albúmina, macroalbuminuria y nefropatía.

Descripción detallada

Se han descrito inhibidores de la caliceína plasmática que son útiles en métodos y composiciones terapéuticos adecuados para su uso en la eliminación o reducción de diversas formas de isquemia, que incluyen, pero no se limitan a, la pérdida de sangre perioperatoria, la isquemia cerebral, la aparición de una respuesta inflamatoria sistémica y/o la lesión por reperfusión, por ejemplo, la lesión por reperfusión asociada a la isquemia cerebral o a una isquemia cerebral focal. La pérdida de sangre perioperatoria es el resultado de procedimientos quirúrgicos invasivos que conducen a la activación al entrar en contacto con los componentes del complemento y los sistemas de coagulación/fibrinólisis. Los inhibidores de la caliceína pueden usarse para reducir o prevenir la pérdida de sangre perioperatoria y una respuesta inflamatoria sistémica en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos invasivos, especialmente cirugías cardiorácicas. Los inhibidores de la caliceína también pueden usarse para reducir o prevenir la isquemia cerebral y el ictus y/o la lesión por reperfusión asociada con la isquemia cerebral. También pueden prevenir los déficits neurológicos y cognitivos asociados al ictus, la pérdida de sangre y la isquemia cerebral, por ejemplo, acontecimientos que no están asociados con la intervención quirúrgica. Otros ejemplos de aplicaciones de los inhibidores de la caliceína incluyen la cirugía cardíaca pediátrica, el trasplante de pulmón, el reemplazo total de cadera y el trasplante ortotópico de hígado, para reducir o prevenir el ictus durante estos procedimientos, así como también para reducir o prevenir el ictus durante el injerto de revascularización coronaria (CABG) y la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO).

Definiciones

Los artículos "un" y "una" se usan en la presente descripción para referirse a uno o más de uno (es decir, para al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A manera de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

El término "heteroátomo" es reconocido en la técnica y se refiere a un átomo de cualquier elemento distinto del carbono o el hidrógeno. Los heteroátomos ilustrativos incluyen boro, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre y selenio, y alternativamente oxígeno, nitrógeno o azufre.

El término "alquilo" como se usa en la presente, es un término de la técnica y se refiere a grupos alifáticos saturados, que incluyen grupos alquilo de cadena lineal, grupos alquilo de cadena ramificada, grupos cicloalquilo (alíclicos), grupos cicloalquilo sustituidos por alquilo y grupos alquilo sustituidos por cicloalquilo. En determinadas modalidades, un alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada tiene aproximadamente 30 átomos de carbono o menos en su cadena principal (por ejemplo, C₁-C₃₀ para cadena lineal, C₃-C₃₀ para cadena ramificada), y alternativamente, aproximadamente 20 o menos, o 10 o menos. En determinadas modalidades, el término "alquilo" se refiere a un C₁-C₁₀ grupo alquilo de cadena lineal. En determinadas modalidades, el término "alquilo" se refiere a un C₁-C₆ grupo alquilo de cadena lineal. En determinadas modalidades, el término "alquilo" se refiere a un C₃-C₁₂ grupo alquilo de cadena ramificada. En determinadas modalidades, el término "alquilo" se refiere a un C₃-C₈ grupo alquilo de cadena ramificada. Los ejemplos de alquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y n-hexilo.

El término "cicloalquilo" significa anillos carbocíclicos saturados mono- o bicíclicos o con puentes, cada uno de los cuales tiene de 3 a 12 átomos de carbono. Determinados cicloalquilos tienen de 5-12 átomos de carbono en su estructura de anillo, y pueden tener de 6-10 carbonos en la estructura de anillo. Preferentemente, el cicloalquilo es cicloalquilo(C₃-C₇), que representa un anillo carbocíclico saturado monocíclico, que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. Los sistemas de anillos cicloalquilo bicíclicos incluyen anillos monocíclicos con puentes y anillos bicíclicos fusionados. Los anillos monocíclicos con puentes contienen un anillo cicloalquilo monocíclico donde dos átomos de carbono no adyacentes del anillo monocíclico están unidos por un puente de alquilenilo de entre uno y tres átomos de carbono adicionales (es decir, un grupo se enlaza de la forma -(CH₂)_w-, donde w es 1, 2 o 3). Los ejemplos de sistemas de anillos bicíclicos representativos incluyen, pero no se limitan a, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano, y biciclo[4.2.1]nonano. Los sistemas de anillos cicloalquilo bicíclicos fusionados contienen un anillo cicloalquilo monocíclico fusionado a un fenilo, un cicloalquilo monocíclico, un cicloalquenilo monocíclico, un heterociclilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico. El cicloalquilo bicíclico con puentes o fusionado se une a la porción molecular original a través de cualquier átomo de carbono contenido dentro del anillo cicloalquilo monocíclico.

Los grupos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos. En determinadas modalidades, el cicloalquilo bicíclico fusionado es un anillo de cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros fusionado a un anillo de fenilo, un cicloalquilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un cicloalquenilo monocíclico de 5 o 6 miembros, un heterociclilo monocíclico de 5 o 6 miembros o un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, en donde el cicloalquilo bicíclico fusionado está opcionalmente sustituido.

El término "cicloalquilalquilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos cicloalquilo. Un ejemplo de cicloalquilalquilo es el grupo ciclohexilmetilo.

El término "heterociclilo", como se usa en la presente, se refiere a un radical de un sistema de anillos no aromático, que incluye, pero no se limita a, anillos monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, que pueden estar completamente saturados o que pueden contener una o más unidades de insaturación, para evitar dudas, el grado de insaturación no da lugar a un sistema de anillos aromático, y que tienen de 3 a 12 átomos que incluyen al menos un heteroátomo, tal como nitrógeno, oxígeno o azufre. A efectos de ejemplificación, que no debe interpretarse como limitativa del alcance de esta invención, los siguientes son ejemplos de anillos heterocíclicos: aziridinilo, azirinilo, oxiranilo, tiiranilo, tiirenilo, dioxiranilo, diazirinilo, diazepanilo, 1,3-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-ditolanilo, 1,3-ditanilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, acetilo, oxetanilo, oxetilo, tietanilo, tietilo, diazetidinilo, dioxetanilo, dioxetenilo, ditietanilo, ditietilo, dioxalanilo, oxazolilo, tiazolilo, triazinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, azepinas, azetidínilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, oxopiperidinilo, oxopirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, quinucidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidiotiomorfolinilo (tiomorfolina sulfona), tiopiranilo y tritanilo. Un grupo heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describe más abajo.

El término "heterocicloalquilalquilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos heterocicloalquilo (es decir, heterociclilo).

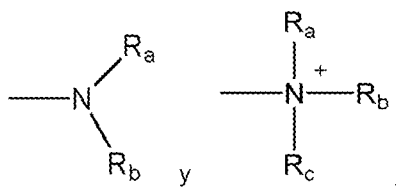
El término "alquenilo", como se usa en la presente, significa un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada

que contiene de 2 a 10 carbonos y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono formado por la eliminación de dos hidrógenos. Los ejemplos de alqueniilo representativos incluyen, pero no se limitan a, etenilo, 2-propeniilo, 2-metil-2-propeniilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexeniilo, 2-hepteniilo, 2-metil-1-hepteniilo y 3-deceniilo. El(los) enlace(s) insaturado(s) del grupo alqueniilo puede(n) estar situado(s) en cualquier parte de la porción y puede(n) tener la configuración (Z) o (E) sobre el(los) enlace(s) doble(s).

El término "alquinilo", como se usa en la presente, significa un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos de alquinilo representativos incluyen, pero no se limitan a, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butenilo, 2-pentinilo y 1-butenilo.

El término "alquileo" se reconoce en la técnica y, como se usa en la presente, se refiere a un dirradical obtenido mediante la retirada de dos átomos de hidrógeno de un grupo alquilo, como se definió anteriormente. En una modalidad, un alquileo se refiere a un alcano disustituido, es decir, un alcano sustituido en dos posiciones con sustituyentes tales como halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, porciones aromáticas o heteroaromáticas, fluoroalquilo (tal como trifluorometilo), ciano, o similares. Es decir, en una modalidad, un "alquilo sustituido" es un "alquileo".

El término "amino" es un término de la técnica y, como se usa en la presente, se refiere tanto a las aminas no sustituidas como a las sustituidas, por ejemplo, una porción que puede representarse mediante las fórmulas generales:



en donde R_a , R_b , y R_c representan cada uno independientemente un hidrógeno, un alquilo, un alqueniilo, $-(\text{CH}_2)_x\text{R}_d$, o R_a y R_b , tomados junto con el átomo N al que están unidos completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo; R_d representa un arilo, un cicloalquilo, un cicloalqueniilo, un heterociclilo o un policiclilo; y x es cero o un número entero en el intervalo de 1 a 8. En determinadas modalidades, sólo uno de R_a o R_b puede ser un carbonilo, por ejemplo, R_a , R_b , y el nitrógeno juntos no forman una imida. En otras modalidades, R_a y R_b (y opcionalmente R_c) representan cada uno independientemente un hidrógeno, un alquilo, un alqueniilo, o $-(\text{CH}_2)_x\text{R}_d$. En determinadas modalidades, el término "amino" se refiere a $-\text{NH}_2$.

El término "amido", como se usa en la presente, significa $-\text{NHC}(=\text{O})-$, en donde el grupo amido está unido a la porción molecular original a través del nitrógeno. Ejemplos de amido incluyen alquilamido tal como $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})-$ y $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})-$.

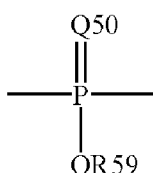
El término "acilo" es un término de la técnica y, como se usa en la presente, se refiere a cualquier grupo o radical de la forma $\text{RCO}-$ donde R es cualquier grupo orgánico, por ejemplo, alquilo, arilo, heteroarilo, aralquilo y heteroaralquilo. Los grupos acilo representativos incluyen acetilo, benzoilo y malonilo.

El término "aminoalquilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos amino. En una modalidad, el término "aminoalquilo" se refiere a un grupo aminometilo.

El término "aminoacilo" es un término de la técnica y como se usa en la presente se refiere a un grupo acilo sustituido con uno o más grupos amino.

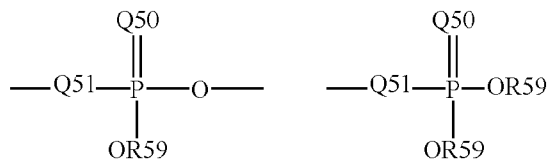
El término "aminotionilo", como se usa en la presente, se refiere a un análogo de un aminoacilo en el que el O de $\text{RC}(\text{O})-$ se reemplazó por azufre, por tanto, tiene la forma $\text{RC}(\text{S})-$.

El término "fosforilo" es un término de la técnica y como se usa en la presente puede representarse en general mediante la fórmula:



en donde Q50 representa S u O, y R59 representa hidrógeno, un alquilo inferior o un arilo; por ejemplo, $-\text{P}(\text{O})(\text{OMe})-$

o $-P(O)(OH)_2$. Cuando se usa para sustituir, por ejemplo, un alquilo, el grupo fosforilo del fosforilalquilo puede representarse por las fórmulas generales:



en donde Q50 y R59, cada uno independientemente, se definen anteriormente, y Q51 representa O, S o N; por ejemplo, $-O-P(O)(OH)OMe$ o $-NH-P(O)(OH)_2$. Cuando Q50 es S, la porción fosforilo es un "fosforotioato".

El término "aminofosforilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo fosforilo sustituido con al menos un grupo amino, como se define en la presente descripción; por ejemplo, $-P(O)(OH)NMe_2$.

El término "azida" o "azido", como se usa en la presente, significa un grupo $-N_3$.

El término "carbonilo", como se usa en la presente, se refiere a $-C(=O)-$.

El término "tiocarbonilo", como se usa en la presente, se refiere a $-C(=S)-$.

El término "alquilfosforilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo fosforilo sustituido con al menos un grupo alquilo, como se define en la presente descripción; por ejemplo, $-P(O)(OH)Me$.

El término "alquiltio", como se usa en la presente, se refiere a alquil-S-.

El término "carboxi", como se usa en la presente, significa un grupo $-CO_2H$.

El término "arilo" es un término de la técnica y, como se usa en la presente, incluye grupos de hidrocarburos aromáticos monocíclicos, bicíclicos y policíclicos, por ejemplo, benceno, naftaleno, antraceno y pireno. El anillo aromático puede sustituirse en una o más posiciones del anillo con uno o más sustituyentes, tales como halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterocíclico, porciones aromáticas o heteroaromáticas, fluoroalquilo (tal como trifluorometilo), ciano, o similares. El término "arilo" también incluye los sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos (los anillos son "anillos fusionados") en donde al menos uno de los anillos es un hidrocarburo aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterocíclicos. En determinadas modalidades, el término "arilo" se refiere a un grupo fenilo. En determinadas modalidades, "arilo" tiene de 6 a 10 átomos de carbono.

El término "heteroarilo" es un término de la técnica y, como se usa en la presente, se refiere a un grupo aromático monocíclico, bicíclico y policíclico que tiene de 3 a 12 átomos en total, que incluye uno o más heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre en la estructura del anillo. Los grupos heteroarilo ilustrativos incluyen azaindolilo, benzo(b)tienilo, bencimidazolilo, benzofuranoilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo, benzoxadiazolilo, furanilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, indolilo, indolinilo, indazolilo, isoindolinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, isoquinolinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirrolo[2,3-d]pirimidinilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, quinolinilo, quinazolinilo, triazolilo, tiazolilo, tiofenilo, tetrahidroindolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tienilo, tiomorfolinilo, triazolilo o tropanilo, y similares. El "heteroarilo" puede sustituirse en una o más posiciones del anillo con uno o más sustituyentes tales como halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterocíclico, porciones aromáticas o heteroaromáticas, fluoroalquilo (tales como trifluorometilo), ciano, o similares. El término "heteroarilo" también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes (los anillos son "anillos fusionados") en donde al menos uno de los anillos es un grupo aromático que tiene uno o más heteroátomos en la estructura del anillo, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterocíclicos.

El término "aralquilo" o "arilalquilo" es un término de la técnica y, como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo, en donde la porción está unido a la molécula original a través del grupo alquilo.

El término "heteroaralquilo" o "heteroarilalquilo" es un término de la técnica y, como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroarilo, unido a la porción molecular original a través del grupo alquilo.

El término "alcoxi", como se usa en la presente, significa un grupo alquilo, como se define en la presente descripción, unido a la porción molecular original a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos de alcoxi representativos incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi, y hexiloxi.

El término "alcoxicarbonilo" significa un grupo alcoxi, como se define en la presente descripción, unido a la porción molecular original a través de un grupo carbonilo, representado por $-C(=O)-$, como se define en la presente descripción. Los ejemplos de alcoxicarbonilo representativos incluyen, pero no se limitan a, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo y terc-butoxicarbonilo.

El término "alquilcarbonilo", como se usa en la presente, significa un grupo alquilo, como se define en la presente descripción, unido a la porción molecular original a través de un grupo carbonilo, como se define en la presente descripción. Los ejemplos de alquilcarbonilo representativos incluyen, pero no se limitan a, acetilo, 1-oxopropilo, 2,2-dimetil-1-oxopropilo, 1-oxobutilo y 1-oxopentilo.

El término "arilcarbonilo", como se usa en la presente, significa un grupo arilo, como se define en la presente descripción, unido a la porción molecular original a través de un grupo carbonilo, como se define en la presente descripción. Los ejemplos de arilcarbonilo representativos incluyen, pero no se limitan a, benzoilo y (2-piridinil)carbonilo.

Los términos "alquilcarbonilo" y "arilcarbonilo", como se usan en la presente significan un grupo alquilcarbonilo o arilcarbonilo, como se define en la presente descripción, unido a la porción molecular original a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos de alquilcarbonilo representativos incluyen, pero no se limitan a, acetiloxi, etilcarbonilo y *tert*-butilcarbonilo. Los ejemplos de arilcarbonilo representativos incluyen, pero no se limitan a, fenilcarbonilo.

El término "alquenoxi" o "alquenoxilo" significa un grupo alqueno, como se define en la presente descripción, unido a la porción molecular original a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos de alquenoxi representativos incluyen, pero no se limitan a, 2-propen-1-oxilo (es decir, $CH_2=CH-CH_2-O-$) y viniloxi (es decir, $CH_2=CH-O-$).

El término "ariloxi", como se usa en la presente, significa un grupo arilo, como se define en la presente descripción, unido a la porción molecular original a través de un átomo de oxígeno.

El término "heteroariloxi", como se usa en la presente significa un grupo heteroarilo, como se define en la presente descripción, unido a la porción molecular original a través de un átomo de oxígeno.

El término "carbociclilo", como se usa en la presente, significa un radical hidrocarbonado monocíclico o multicíclico (por ejemplo, bicíclico, tricíclico, etc.) que contiene de 3 a 12 átomos de carbono y que está completamente saturado o tiene uno o más enlaces insaturados, y para evitar dudas, el grado de insaturación no da como resultado un sistema de anillos aromáticos (por ejemplo, fenilo). Los ejemplos de grupos carbociclilo incluyen 1-ciclopropilo, 1-ciclobutilo, 2-ciclopentilo, 1-ciclopentenilo, 3-ciclohexilo, 1-ciclohexenilo y 2-ciclopentenilmetilo.

El término "ciano" es un término de la técnica y, como se usa en la presente, se refiere a $-CN$.

El término "halo" es un término de la técnica y, como se usa en la presente, se refiere a $-F$, $-Cl$, $-Br$ o $-I$.

El término "haloalquilo", como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo, como se define en la presente descripción, en donde algunos o todos los hidrógenos se reemplazan con átomos de halógeno.

El término "hidroxi" es un término de la técnica y, como se usa en la presente, se refiere a $-OH$.

El término "hidroxialquilo", como se usa en la presente, significa que al menos un grupo hidroxi, como se define en la presente descripción, está unido a la porción molecular original a través de un grupo alquilo, como se define en la presente descripción. Los ejemplos de hidroxialquilo representativos incluyen, pero no se limitan a, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipentilo y 2-etil-4-hidroxieptilo.

El término "sililo", como se usa en la presente, incluye los derivados hidrocarbilo del grupo sililo (H_3Si-) (es decir, (hidrocarbilo) $_3Si-$), en donde los grupos hidrocarbilo son grupos univalentes formados al retirar un átomo de hidrógeno de un hidrocarburo, por ejemplo, etilo, fenilo. Los grupos hidrocarbilo pueden ser combinaciones de diferentes grupos que pueden variarse para proporcionar varios grupos sililo, tales como trimetilsililo (TMS), *tert*-butildifenilsililo (TBDPS), *tert*-butildimetilsililo (TBS/TBDS), triisopropilsililo (TIPS) y [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo (SEM).

El término "sililoxi", como se usa en la presente, significa un grupo sililo, como se define en la presente descripción, unido a la molécula original a través de un átomo de oxígeno.

Determinados compuestos contenidos en las composiciones de la presente invención pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención también pueden ser ópticamente activos. La presente invención contempla todos de tales compuestos, que incluyen *cis*- y *trans*-isómeros, (*R*)- y (*S*)-enantiómeros, diastereoisómeros, (*D*)-isómeros, (*L*)-isómeros, las mezclas racémicas de los mismos, y otras mezclas de los mismos, como incluidos dentro del alcance de la invención. Átomos de carbono asimétricos adicionales pueden estar presentes en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Todos estos isómeros, así como también sus mezclas, se incluyen en esta invención.

Si se desea, por ejemplo, un enantiómero particular de un compuesto de la presente invención puede prepararse mediante síntesis asimétrica, o mediante derivación con un compuesto auxiliar quiral, donde la mezcla diastereomérica resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar los enantiómeros puros deseados.

Alternativamente, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como amino, o un grupo funcional ácido, tal como carboxilo, las sales diastereoméricas se forman con un ácido o base ópticamente activos apropiados, seguido por la resolución de los diastereómeros así formados mediante cristalización fraccional o medios cromatográficos bien conocidos en la técnica, y posterior recuperación de los enantiómeros puros.

Se debe entender que "sustitución" o "sustituido con" incluye la condición implícita de que tal sustitución esté de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y del sustituyente, y que la sustitución resulte en un compuesto estable, por ejemplo, que no sufra espontáneamente transformaciones tales como reordenación, fragmentación, descomposición, ciclización, eliminación u otra reacción.

El término "sustituido" también se contempla para incluir todos los sustituyentes permisibles de los compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permitidos incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, por ejemplo, los descritos en la presente descripción anteriormente. Los sustituyentes permisibles pueden ser uno o más, y pueden ser el mismo o diferentes para los compuestos orgánicos apropiados. Para los propósitos de esta invención, los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquiera de los sustituyentes permisibles de los compuestos orgánicos que se describen en la presente descripción que satisfacen las valencias de los heteroátomos. Esta invención no pretende limitarse de ninguna manera por los sustituyentes permisibles de los compuestos orgánicos.

La frase "grupo protector", como se usa en la presente, significa sustituyentes temporales que protegen a un grupo funcional potencialmente reactivo de transformaciones químicas no deseadas. Ejemplos de tales grupos protectores incluyen ésteres de ácidos carboxílicos, silil éteres de alcoholes, y acetales y cetales de aldehídos y cetonas, respectivamente. El campo de la química de grupos protectores se ha revisado (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª ed.; Wiley: Nueva York, 1991). Las formas protegidas de los compuestos de la invención se incluyen dentro del alcance de esta invención.

Para los propósitos de la invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 67ª ed., 1986-87, cubierta interior.

Otros términos químicos de la presente descripción se usan de acuerdo con el uso convencional en la técnica, como se ejemplifica en *The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (ed. Parker, S., 1985), McGraw-Hill, San Francisco). A menos que se defina de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos que se usan en la presente descripción tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente el experto en la técnica a la cual pertenece la invención.

El término "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente, incluye sales derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos que incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fosfórico, fórmico, acético, láctico, maleico, fumárico, succínico, tartárico, glicólico, salicílico, cítrico, metanosulfónico, bencenosulfónico, benzoico, malónico, trifluoroacético, tricloroacético, naftaleno-2-sulfónico y otros ácidos. Las formas de la sal farmacéuticamente aceptables pueden incluir formas en donde la relación de moléculas que comprenden la sal no es 1:1. Por ejemplo, la sal puede comprender más de una molécula de ácido inorgánico u orgánico por molécula de base, tal como dos moléculas de ácido clorhídrico por molécula de compuesto de Fórmula I. Como otro ejemplo, la sal puede comprender menos de una molécula de ácido inorgánico u orgánico por molécula de base, tal como dos moléculas de compuesto de Fórmula I por molécula de ácido tartárico.

Los términos "portador" y "portador farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente, se refieren a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra o formula un compuesto para su administración. Los ejemplos no limitantes de tales portadores farmacéuticamente aceptables incluyen líquidos, tales como agua, solución salina y aceites; y sólidos, tales como goma arábiga, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea y similares. Adicionalmente, pueden usarse agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes, saborizantes y colorantes. Otros ejemplos de portadores farmacéuticos adecuados se describen en *Remington's Pharmaceutical Sciences* por E.W. Martin, incorporado en la presente descripción como referencia en su totalidad.

El término "tratar", como se usa en la presente, significa prevenir, detener o retardar la progresión o eliminar una enfermedad o afección en un sujeto. En una modalidad, "tratar" significa detener o retardar la progresión de, o eliminar, una enfermedad o afección en un sujeto. En una modalidad, "tratar" significa reducir al menos una manifestación objetiva de una enfermedad o afección en un sujeto.

El término "cantidad efectiva", como se usa en la presente, se refiere a una cantidad que es suficiente para producir el efecto biológico deseado.

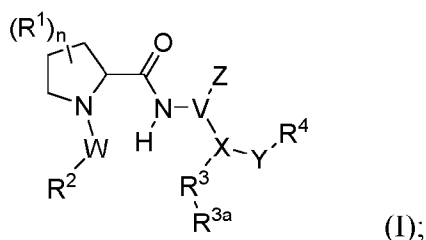
El término "cantidad terapéuticamente efectiva", como se usa en la presente, se refiere a una cantidad que es suficiente para producir el efecto terapéutico deseado.

El término "inhibir", como se usa en la presente, significa disminución en una cantidad o extensión objetivamente mensurable. En diversas modalidades, "inhibir" significa disminuir en al menos un 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 95 por ciento en comparación con el control relevante. En una modalidad, "inhibir" significa disminuir el 100 por ciento, es decir, detener o eliminar.

El término "sujeto", como se usa en la presente, se refiere a un mamífero. En diversas modalidades, un sujeto es un ratón, rata, conejo, gato, perro, cerdo, oveja, caballo, vaca o primate no humano. En una modalidad, un sujeto es un ser humano.

Compuestos

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos: en donde, independientemente para cada ocurrencia:



en donde, independientemente para cada ocurrencia:

R¹ representa -OH, -OR^c, -NH₂, -NHR^c, -NR^cR^d, alquilo(C₁-C₁₀), arilo(C₆-C₁₀), arilo(C₆-C₁₀)alquilo(C₁-C₁₀), heteroarilo, heteroarilalquilo(C₁-C₁₀), halo, haloalquilo(C₁-C₁₀), cicloalquilo(C₃-C₁₂), (cicloalquilo(C₃-C₁₂))alquilo(C₁-C₁₀), -C(O)R^c, -C(O)OH, -C(O)OR^c, -OC(O)R^c, -C(O)NH₂, -C(O)NHR^c, -C(O)NR^cR^d, -NHC(O)R^c, o -NR^cC(O)R^d;

W es un -C(O)NH-;

R² representa arilo(C₆-C₁₀) o heteroarilo opcionalmente sustituido;

V representa arilo(C₆-C₁₀) o heteroarilo opcionalmente sustituido;

Z está ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, haloalquilo(C₁-C₁₀), -NO₂, ~CN, -C(O)R^c, -C(O)OH, -C(O)OR^c, -OC(O)R^c, -C(O)NH₂, -C(O)NHR^c, -C(O)NR^cR^d, -NHC(O)R^c, -N(R^c)C(O)R^d, -OS(O)_p(R^c), -NHS(O)_p(R^c), y -NR^cS(O)_p(R^c);

X representa -C(NH₂)-, -C(NH(R^c))-, -C(NR^cR^d)-, -C(NHS(O)_pR^c)-, -C(NHC(O)R^c)-, -C(NHC(O)NH₂)-, -C(NHC(O)NHR^c)-, -C(NHC(O)NR^cR^d)-, -C(OH)-, -C(O(alquilo(C₁-C₁₀)))-, -C(N₃)-, -C(CN)-, -C(NO₂)-, -C(S(O)_nR^a)-, ~C[-C(=O)R^c]-, ~C[-C(=O)NR^cR^d]-, ~C[-C(=O)SR^c]-, ~C[-S(O)R^c]-, ~C[-S(O)₂R^c]-, ~C[S(O)(OR^c)]-, ~C[-S(O)₂(OR^c)]-, ~C[-SO₂NR^cR^d]-, ~C(halógeno)-, ~C(alquilo(C₁-C₁₀))-, ~C((cicloalquilo(C₃-C₁₂))alquilo(C₁-C₁₀))-, ~C(alqueno(C₂-C₁₀))-, ~C(alquino(C₂-C₁₀))-, o ~C(arilo(C₆-C₁₀)alquilo(C₁-C₁₀))-;

R³ representa arilo(C₆-C₁₀), heteroarilo, cicloalquilo (C₃-C₁₂), o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

R³^a está ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquilo(C₁-C₁₀), -CF₃, -OCF₃, alcoxi(C₁-C₁₀), arilo(C₆-C₁₀), heteroarilo, ariloxi(C₆-C₁₀), amino, aminoalquilo(C₁-C₁₀), -C(O)NH₂, ciano, -NHC(O)alquilo(C₁-C₁₀), -SO₂alquilo(C₁-C₁₀), -SO₂NH₂, cicloalquilo(C₃-C₁₂), -(CH₂)_rOR^a, -NO₂, -(CH₂)_rNR^aR^b, -(CH₂)_rC(O)R^a, -NR^aC(O)R^b, -C(O)NR^cR^d, -NR^aC(O)NR^cR^d, -C(=NR^a)NR^cR^d, -NHC(=NR^a)NR^cR^d, -NR^aR^b, -SO₂NR^cR^d, -NR^aSO₂NR^cR^d, -NR^aSO₂alquilo(C₁-C₁₀), -NR^aSO₂R^a, -S(O)_pR^a, -(CF₂)_rCF₃, -NHCH₂R^a, -OCH₂R^a, -SCH₂R^a, -NH(CH₂)₂(CH₂)_rR^a, -O(CH₂)₂(CH₂)_rR^a, o -S(CH₂)₂(CH₂)_rR^a;

Y representa un enlace; o -Y-R⁴ representa -alquilen(C₁-C₁₀)-R⁴ opcionalmente sustituido, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-R⁴, -CH₂N(alquilo(C₁-C₁₀))-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴, -N(alquilo(C₁-C₁₀))-R⁴, -N(alquilo(C₁-C₁₀))CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N((cicloalquilo(C₃-C₁₂))alquilo(C₁-C₁₀))-R⁴, -heterociclilo-R⁴, -OR⁴, -OCH₂-R⁴, -OC(O)-R⁴, -OC(O)NR^aR^b, -SCH₂R⁴, o -SR⁴;

R⁴ representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo(C₁-C₁₀), cicloalquilo(C₃-C₁₂), (heterocicloalquil)alquilo(C₁-C₁₀), (cicloalquilo(C₃-C₁₂))alquilo(C₁-C₁₀), -CH₂OH, -CH(alquilo(C₁-C₁₀))OH, -CH(NH₂)CH(alquilo(C₁-C₁₀))₂, arilo(C₆-C₁₀), arilo(C₆-C₁₀)alquilo(C₁-C₁₀), heteroarilo, heteroarilalquilo(C₁-C₁₀), -CH₂S(alquilo(C₁-C₁₀)), amino o ciano opcionalmente sustituido; o -(CR^aR^b)_r(CR^aR^b)_p- fusionado a la posición 4 del anillo que lleva Z para formar un

anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros con sustituyentes opcionales; o,

cuando R³ es fenilo, R⁴ puede representar -NR^a- fusionado a la posición *orto* a X sobre ese fenilo;

5 cada uno de R^a y R^b es independientemente H, alquilo(C₁-C₁₀), alqueno(C₂-C₁₀), alquino(C₂-C₁₀), arilo(C₆-C₁₀)alquilo(C₁-C₁₀), (cicloalquilo(C₃-C₁₂))alquilo(C₁-C₁₀), -C(=O)R^c, -C(=O)OR^c, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)SR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, -S(O)(OR^c), o -SO₂NR^cR^d;

10 R^c y R^d representan, independientemente para cada ocurrencia, alquilo(C₁-C₁₀), alqueno(C₂-C₁₀), alquino(C₂-C₁₀), haloalquilo(C₁-C₁₀), arilo(C₆-C₁₀), arilo(C₆-C₁₀)alquilo(C₁-C₁₀), heteroarilo, heteroarilalquilo(C₁-C₁₀), cicloalquilo(C₃-C₁₂), (cicloalquilo(C₃-C₁₂))alquilo(C₁-C₁₀), heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo(C₁-C₁₀), -C(O) alquilo(C₁-C₁₀), o -S(O)_p(alquilo) opcionalmente sustituido; o R^c y R^d pueden tomarse juntos para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido;

15 r es 0, 1, 2 o 3;

n es un número entero de 0 a 6; y

20 p es 0, 1 o 2;

en donde, además:

25 "heteroarilo" significa un anillo aromático monocíclico, bicíclico o policíclico que tiene de 3-12 átomos en total y al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

"heterocíclico", "heterocicloalquilo" y "heterociclilo" significan un anillo no aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene de 3-12 átomos en total y al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; y

30 "opcionalmente sustituido" significa no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, azida, alquilo(C₁-C₁₀), arilo(C₆-C₁₀)alquilo(C₁-C₁₀), alqueno(C₂-C₁₀), alquino(C₂-C₁₀), cicloalquilo(C₃-C₁₂), hidroxilo, alcoxi(C₁-C₁₀), amino (por ejemplo, -NH₂, -NH(alquilo(C₁-C₆))), -N(alquilo(C₁-C₆))₂, nitro, sulfhidrido, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio(C₁-C₁₀), sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, arilo(C₆-C₁₀), heteroarilo, fluoroalquilo(C₁-C₁₀), ciano, -C(O)Oalquilo(C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NHalquilo(C₁-C₆), -C(O)N(alquilo(C₁-C₆))₂, y haloalquilo(C₁-C₆).

35 En determinadas modalidades, R¹ representa -OH, -OR^c, -NH₂, -NHR^c, -NR^cR^d, alquilo(C₁-C₁₀), arilo(C₆-C₁₀), heteroarilo, halo, haloalquilo(C₁-C₁₀), cicloalquilo(C₃-C₁₂), -OC(O)R^c, -NHC(O)R^c, o -NR^cC(O)R^d.

40 En determinadas modalidades, R¹ representa -OH, -OR^c, -NH₂, alquilo(C₁-C₁₀), arilo(C₆-C₁₀), halo, haloalquilo(C₁-C₁₀), cicloalquilo(C₃-C₁₂), o -OC(O)R^c.

45 En determinadas modalidades, n es 1.

En determinadas de tales modalidades, R¹ representa -OH o -OR^c.

50 En determinadas modalidades en donde n es 1, R¹ representa -OR^c, por ejemplo, R¹ puede representar -O(alquilo(C₁-C₆)).

En determinadas modalidades en donde n es 1, R¹ representa -OC(O)R^c, por ejemplo, R¹ puede representar -OC(O)(alquilo(C₁-C₆)).

55 En determinadas modalidades, R¹ representa -NH₂.

En determinadas modalidades, R¹ representa alquilo(C₁-C₆).

En determinadas modalidades, n es 2.

60 En determinadas de tales modalidades, las dos ocurrencias de R¹ son geminales, es decir, las dos ocurrencias de R¹ están unidas al mismo átomo de carbono.

En determinadas de tales modalidades, una ocurrencia de R¹ representa -OH o -OR^c; y la otra ocurrencia de R¹ representa arilo(C₆-C₁₀) o heteroarilo.

65 Alternativamente, en otras determinadas de tales modalidades, una ocurrencia de R¹ representa -OH o -OR^c;

y la otra ocurrencia de R¹ representa haloalquilo(C₁-C₁₀).

Todavía en otra modalidad alternativa, ambas ocurrencias geminales de R¹ son halo.

5 En determinadas modalidades, las dos ocurrencias geminales de R¹ tomadas junto con el carbono al que están unidos representan -C(O)-.

En determinadas modalidades en donde n es 2, las dos ocurrencias de R¹ son vecinales, es decir, las dos ocurrencias de R¹ están unidas a dos átomos de carbono adyacentes.

10 En determinadas de tales modalidades, las dos ocurrencias vecinales de R¹ tomadas juntas forman un anillo carbocíclico fusionado opcionalmente sustituido.

En determinadas modalidades, n es 0.

15 En determinadas modalidades, W es -C(O)NH- o -C(O)N(R^c)-.

En determinadas de tales modalidades, R² representa arilo(C₆-C₁₀) o heteroarilo opcionalmente sustituido.

20 En determinadas modalidades, R² representa arilo(C₆-C₁₀) o heteroarilo, sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OH, halo, -NH₂, -NH(alquilo(C₁-C₆)), -N(alquilo(C₁-C₆))₂, -CN, -NO₂, alquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), -C(O)OH, -C(O)Oalquilo(C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NHalquilo(C₁-C₆), y -C(O)N(alquilo(C₁-C₆))₂.

25 En determinadas modalidades en donde W es -C(O)NH-, R² representa (halo)arilo(C₆-C₁₀) o (halo)heteroarilo.

En determinadas modalidades, V representa arilo (C₆-C₁₀) opcionalmente sustituido.

30 En determinadas modalidades, Z representa uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, haloalquilo(C₁-C₁₀), -NO₂, y -CN.

En determinadas modalidades, Z representa un caso de halo.

35 En determinadas modalidades, Z representa un caso de fluoro.

En determinadas modalidades, Z está ausente.

40 En determinadas modalidades, X representa -C(NH₂)-, -C(NH(R^c))-, -C(NR^cR^d)-, -C(NHS(O)_pR^c)-, -C(NHC(O)R^c)-, -C(NHC(O)NH₂)-, -C(NHC(O)NHR^c)-, o -C(NHC(O)NR^cR^d)-.

En determinadas modalidades, X representa -C(NH₂)-, -C(NH(R^c))-, -C(NR^cR^d)-, -C(NHS(O)_pR^c)-, -C(NHC(O)R^c)-, o -C(NHC(O)NHR^c)-.

45 En determinadas modalidades, X representa -C(NH₂)-.

En determinadas modalidades, X representa -C(NH(R^c))-.

50 En determinadas de tales modalidades, X representa -C(NH(cicloalquilo(C₃-C₁₂)) alquilo(C₁-C₁₀))- En tales modalidades alternativas, X representa -C(NHalquilo(C₁-C₆))-.

En determinadas modalidades, X representa -C(NHS(O)_pR^c)-.

En determinadas de tales modalidades, X representa -C(NHS(O)_p alquilo(C₁-C₆))-, en donde p es 1 o 2.

55 En determinadas modalidades, X representa -C(NHC(O)NHR^c)-.

En determinadas de tales modalidades, X representa -C(NHC(O)NH(arilo(C₆-C₁₀)))- o C(NHC(O)NH(heteroarilo))- opcionalmente sustituido.

60 En determinadas modalidades, X representa -C(NHC(O)R^c)-.

En determinadas de tales modalidades, X representa -C(NHC(O)(alquilo (C₁-C₆)))-.

En determinadas modalidades, R³ representa arilo(C₆-C₁₀) o heteroarilo opcionalmente sustituido.

65 En determinadas modalidades, R³ representa heteroarilo opcionalmente sustituido.

En determinadas de tales modalidades, R³ representa piridilo.

En determinadas modalidades, R³ representa arilo(C₆-C₁₀) opcionalmente sustituido.

En determinadas de tales modalidades, R³ representa fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -CN, halo, -NO₂, alquilo(C₁-C₆) y haloalquilo(C₁-C₆).

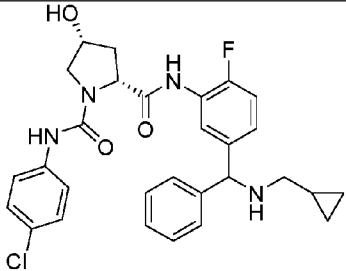
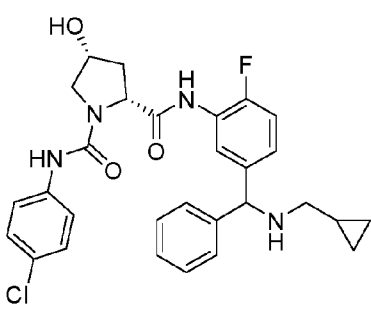
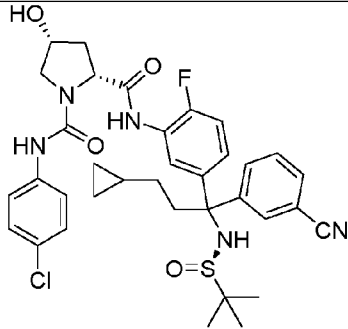
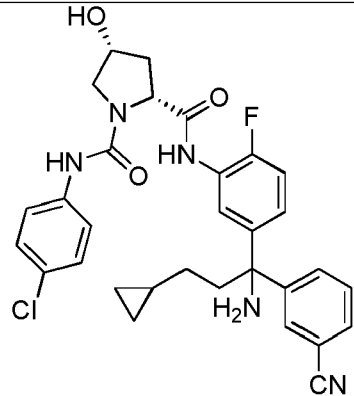
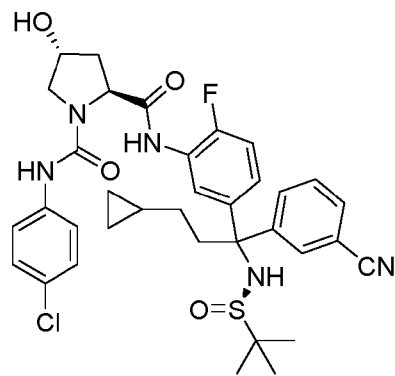
En determinadas modalidades, R^{3a} está ausente o representa halo, alquilo, -CF₃, -OCF₃, arilo(C₆-C₁₀), heteroarilo, -C(O)NH₂, ciano, -NHC(O) alquilo(C₁-C₁₀), -SO₂ alquilo(C₁-C₁₀), -SO₂NH₂, -NO₂, -NR^aC(O)R^b, -C(O)NR^cR^d, -NR^aC(O)NR^cR^d, -C(=NR^a)NR^cR^d, -NHC(=NR^a)NR^cR^d, -SO₂NR^cR^d, -NR^aSO₂NR^cR^d, -NR^aSO₂ alquilo, -NR^aSO₂R^a, -S(O)_pR^a, o -(CF₂)_rCF₃.

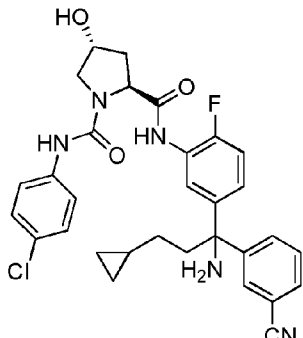
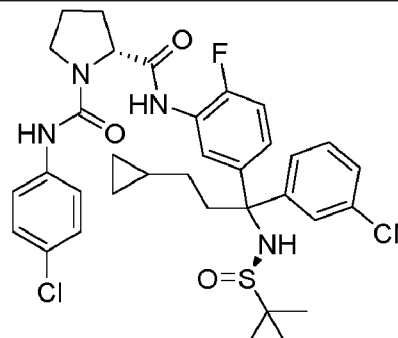
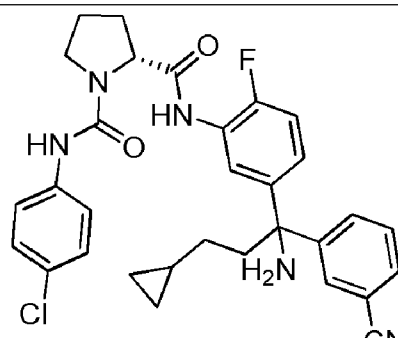
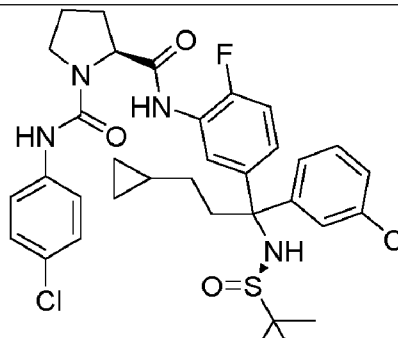
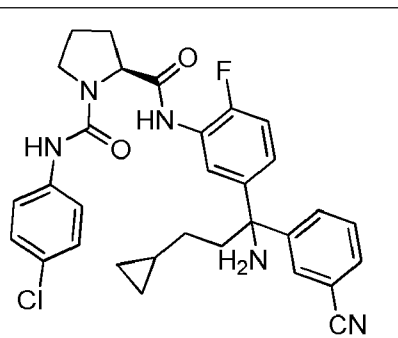
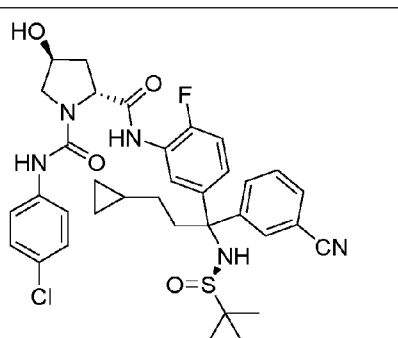
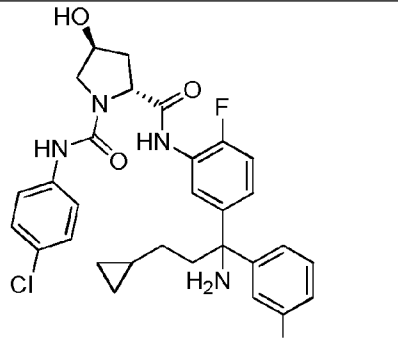
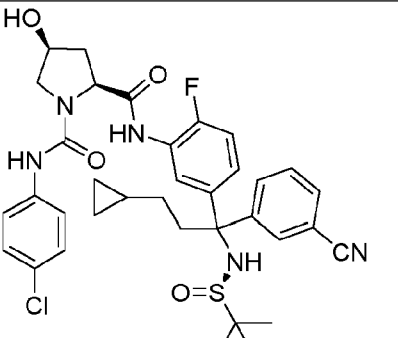
En determinadas modalidades, Y representa un enlace.

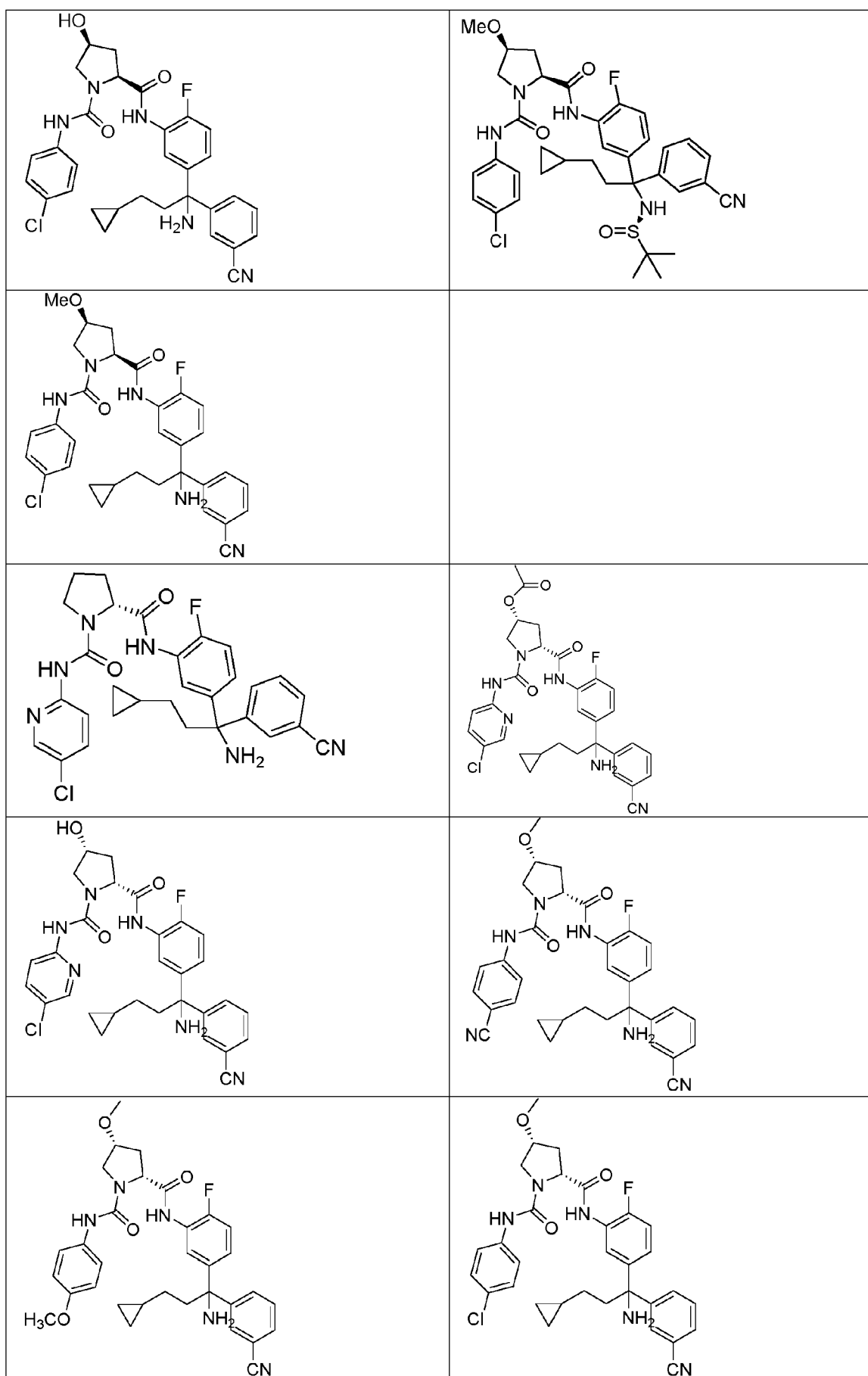
En determinadas modalidades, R⁴ representa H.

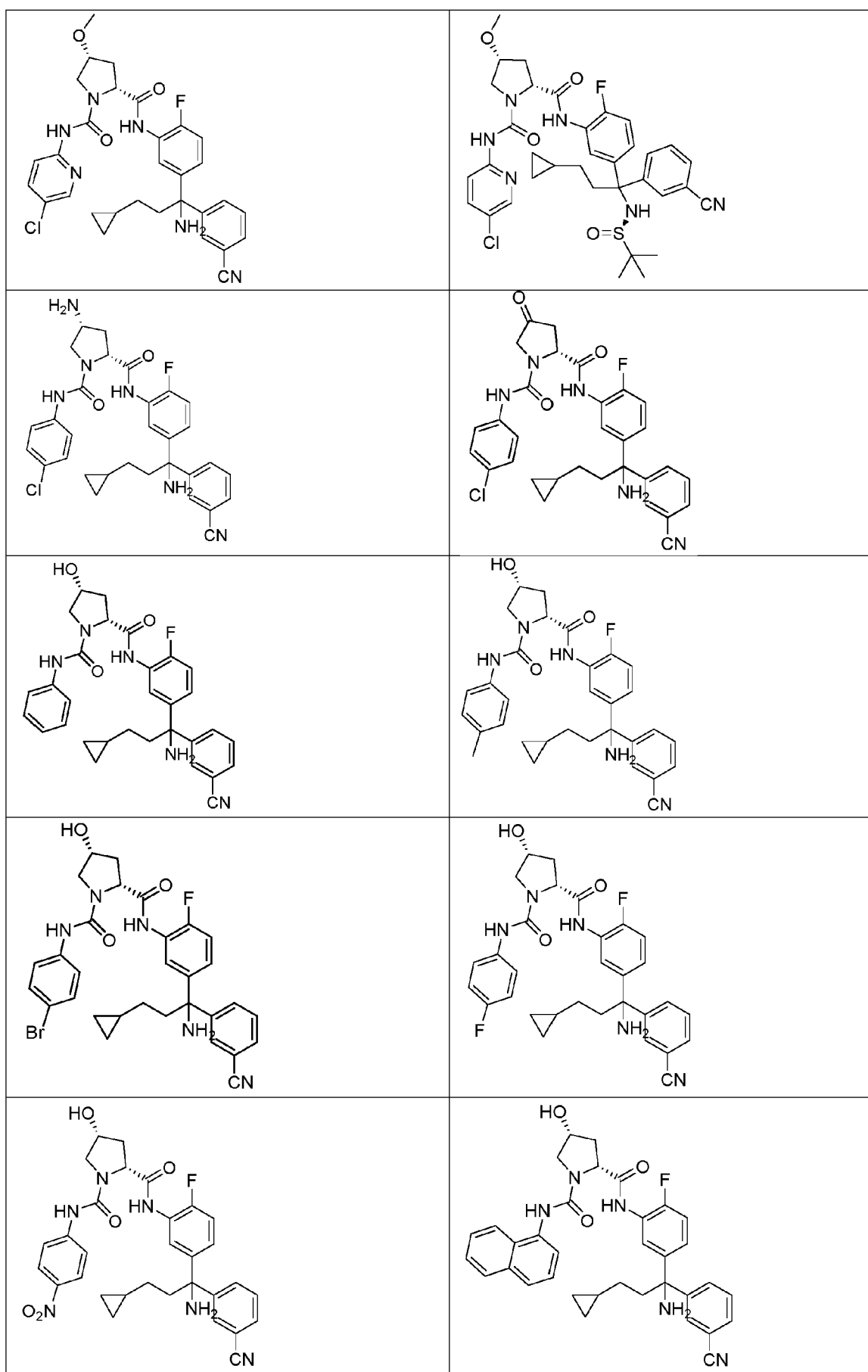
En determinadas modalidades, R⁴ representa (cicloalquilo(C₃-C₁₂)) alquilo(C₁-C₁₀). Por ejemplo, R⁴ puede representar (ciclopropilo)alquilo(C₁-C₆).

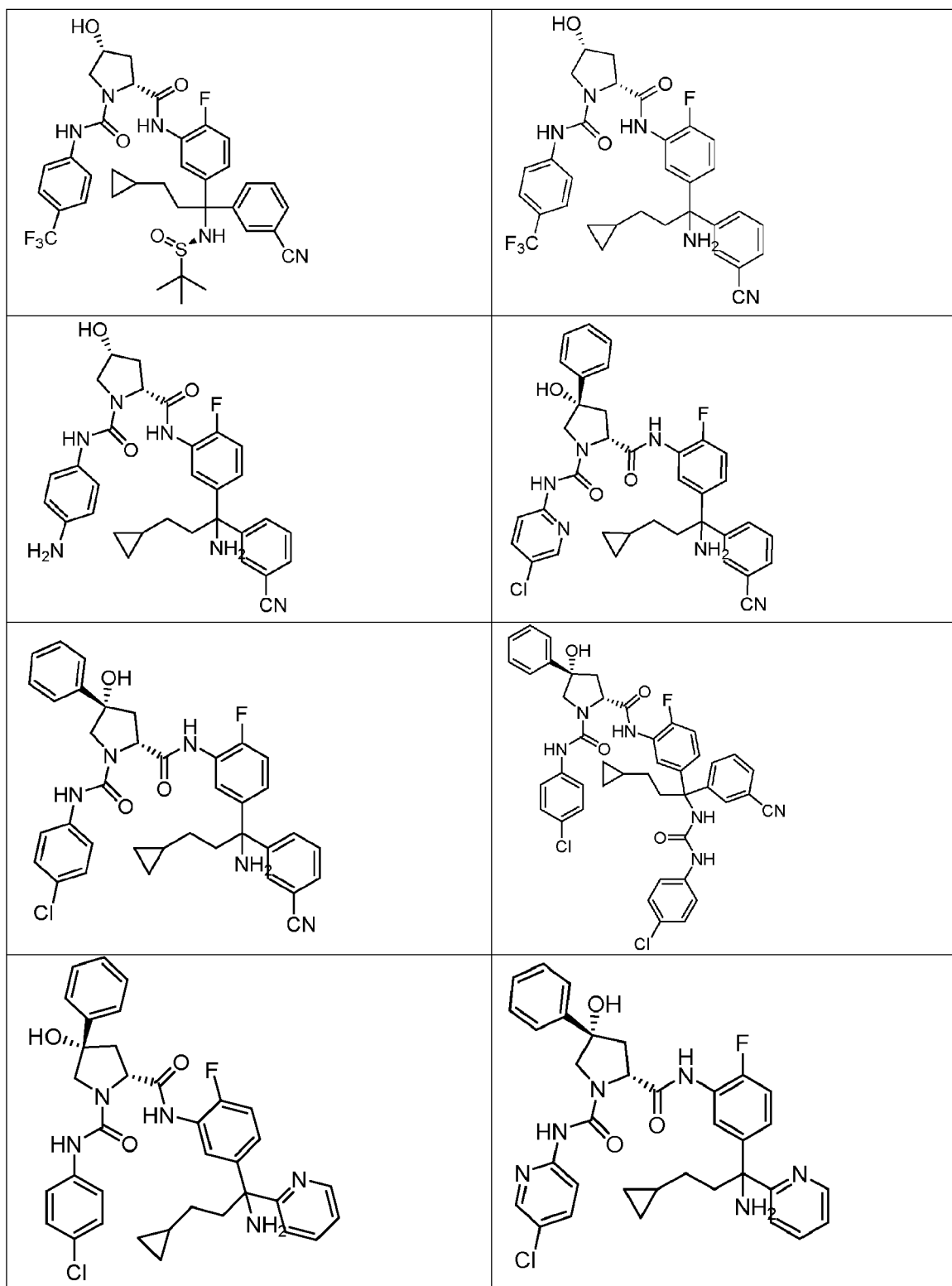
En determinadas modalidades, el compuesto de la invención se selecciona de la siguiente tabla de compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

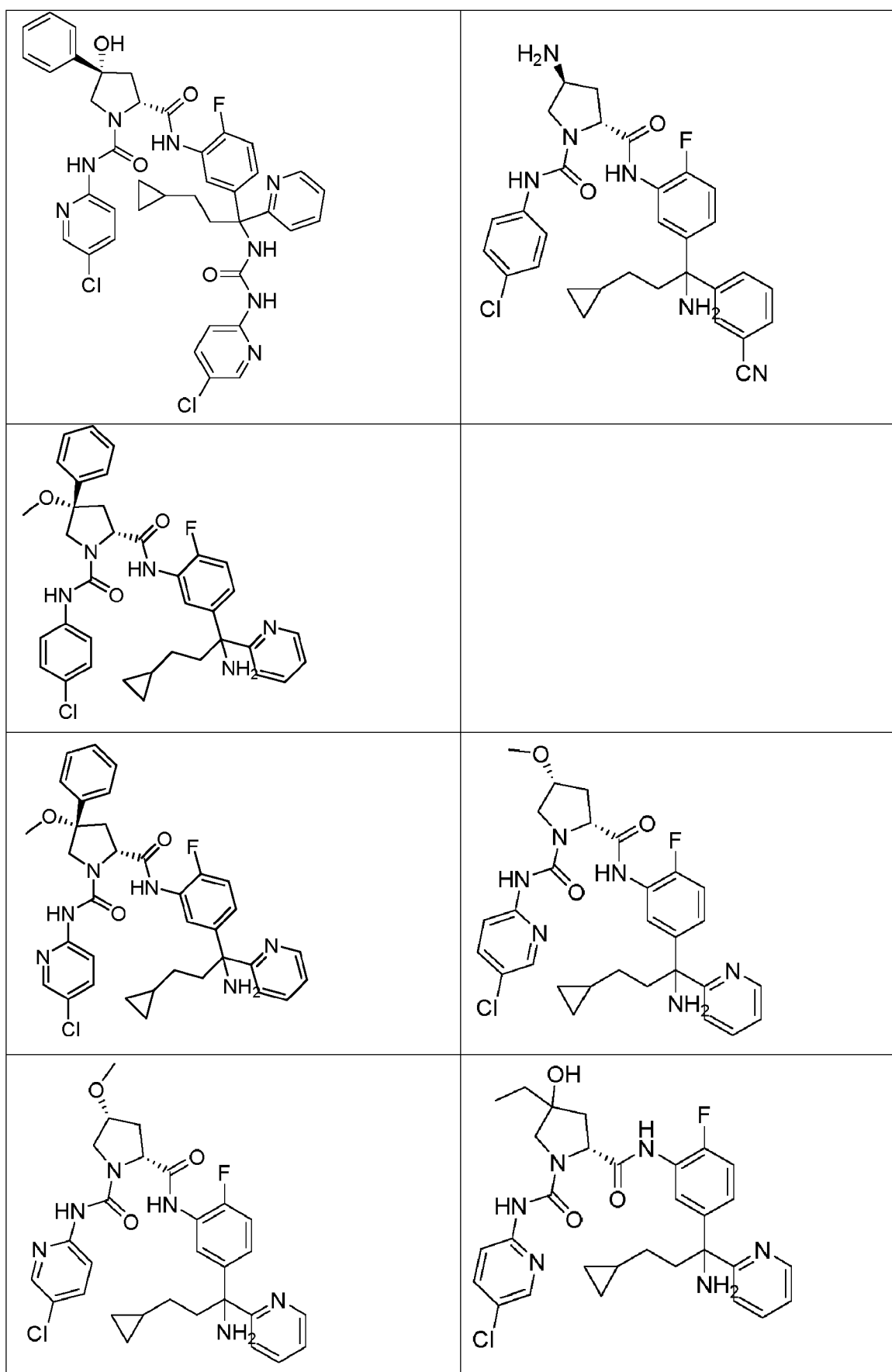
	
	
	

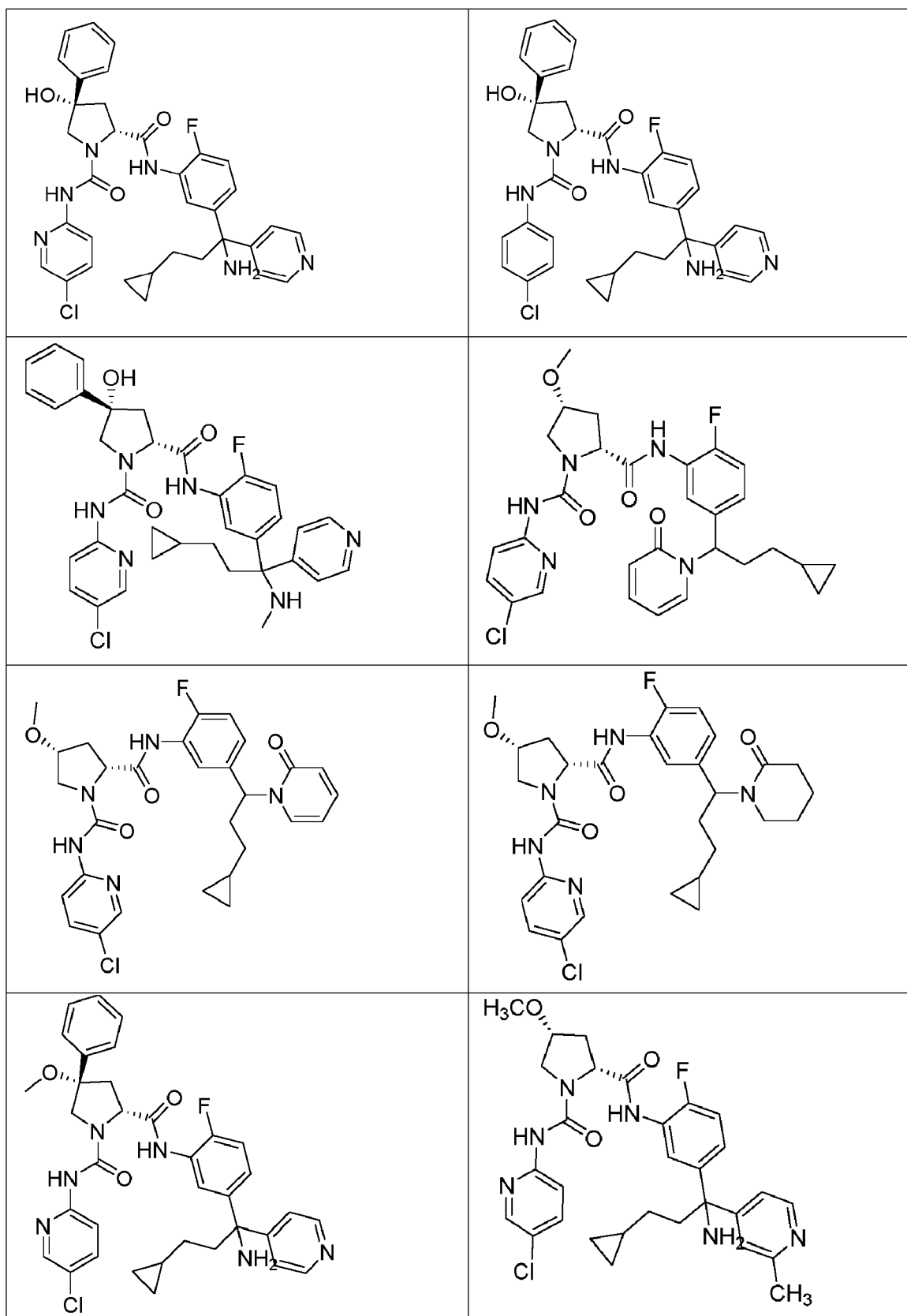
5 10		
15 20 25		
30 35 40		
45 50		
55 60 65		

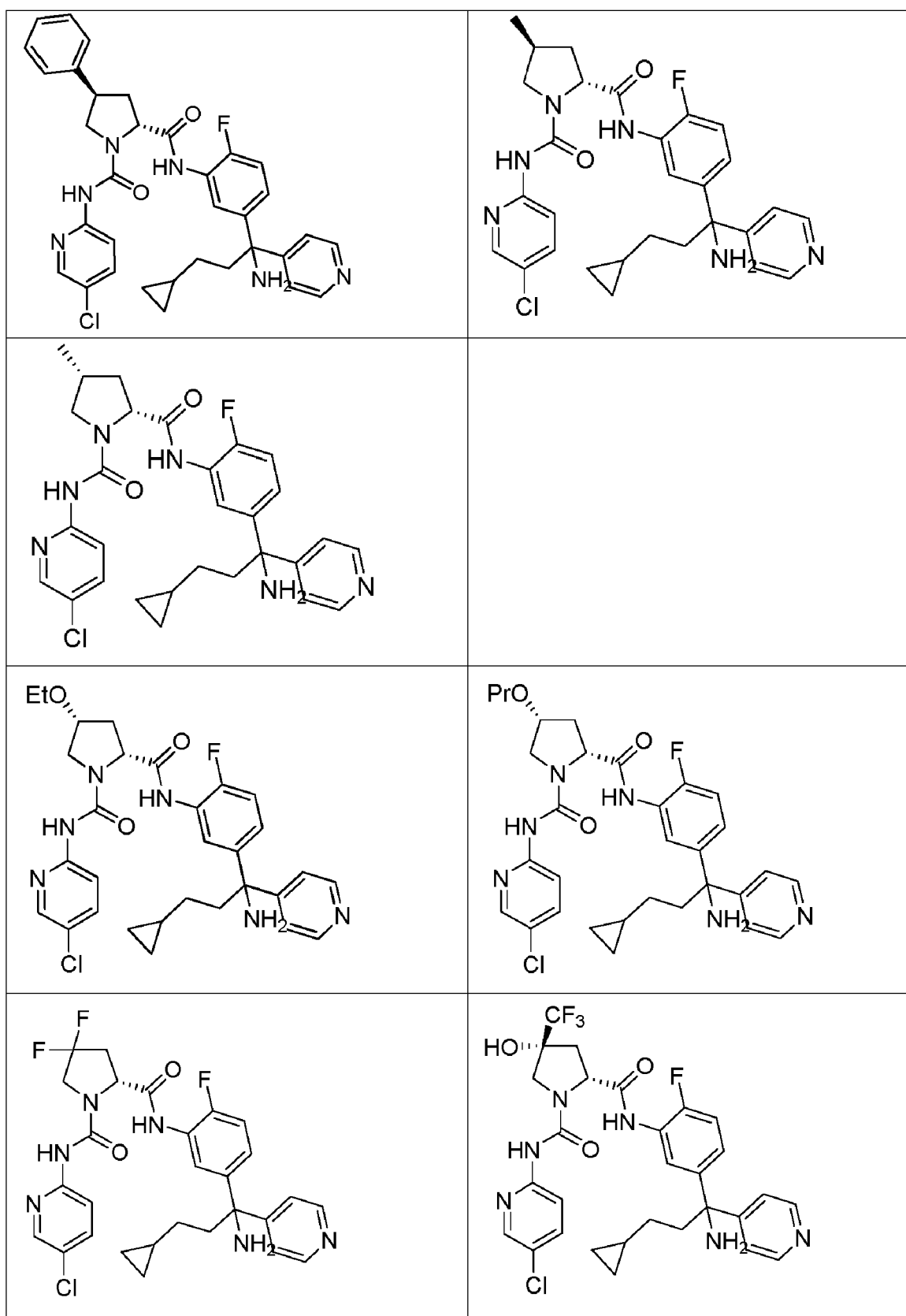


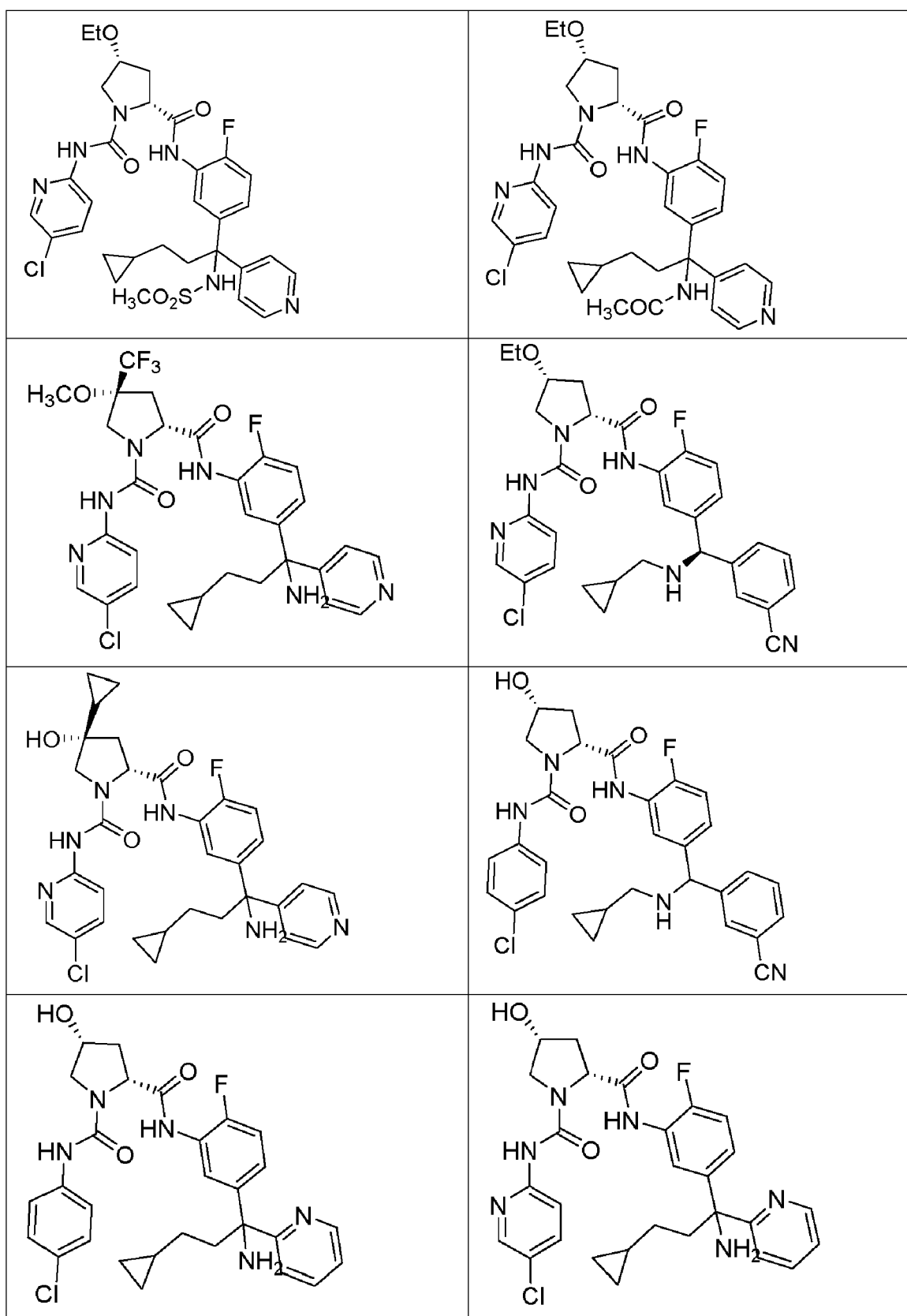


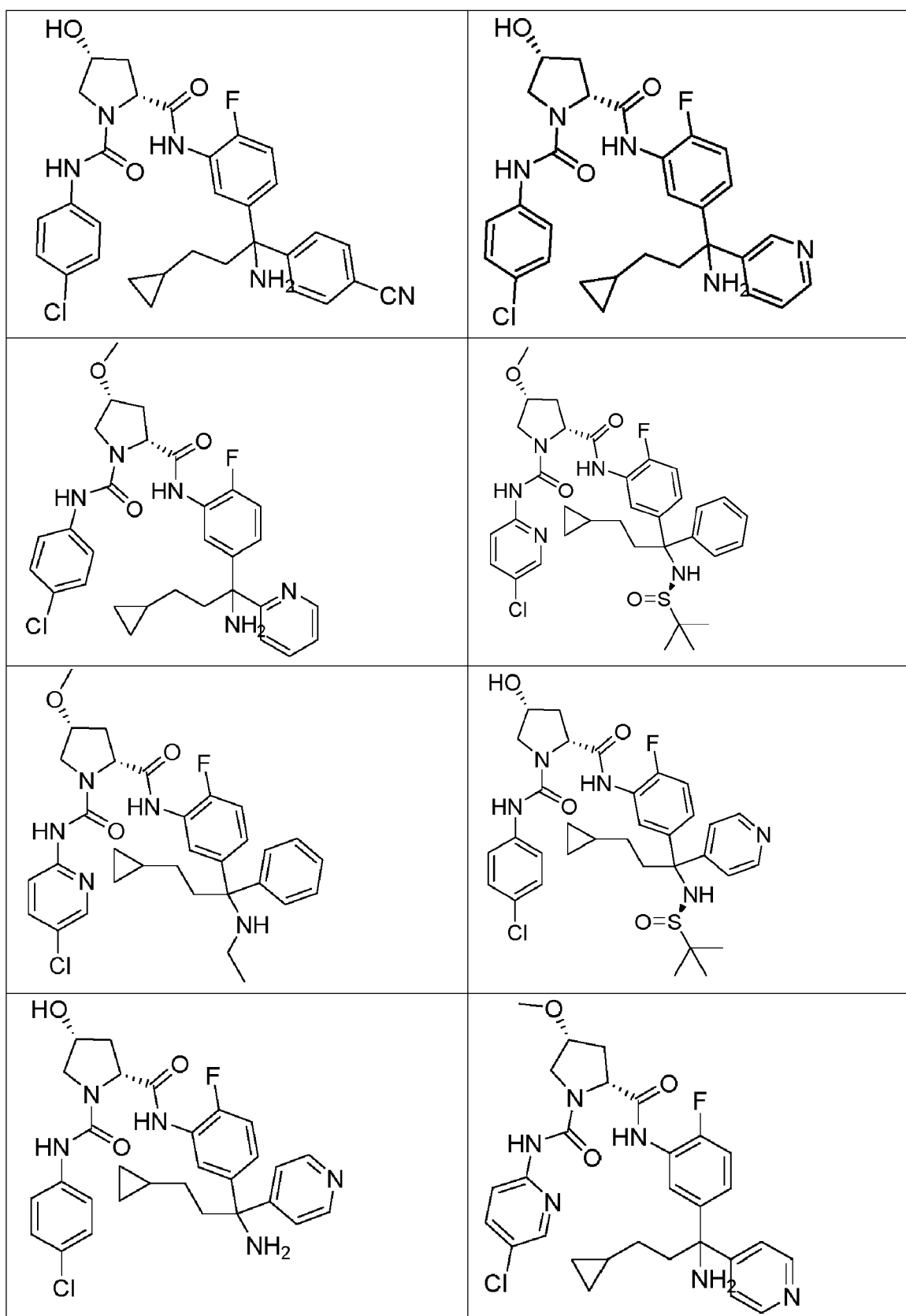


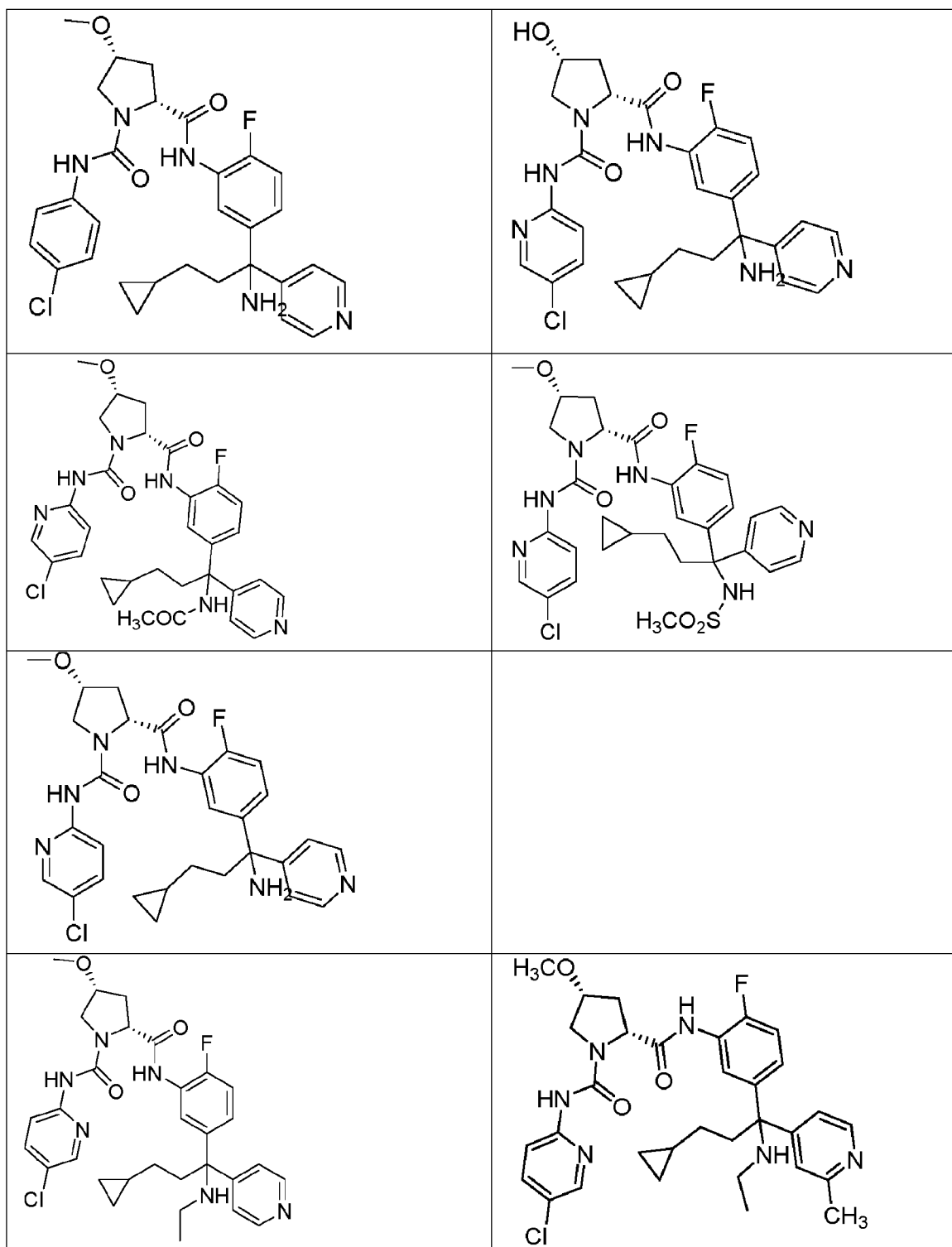


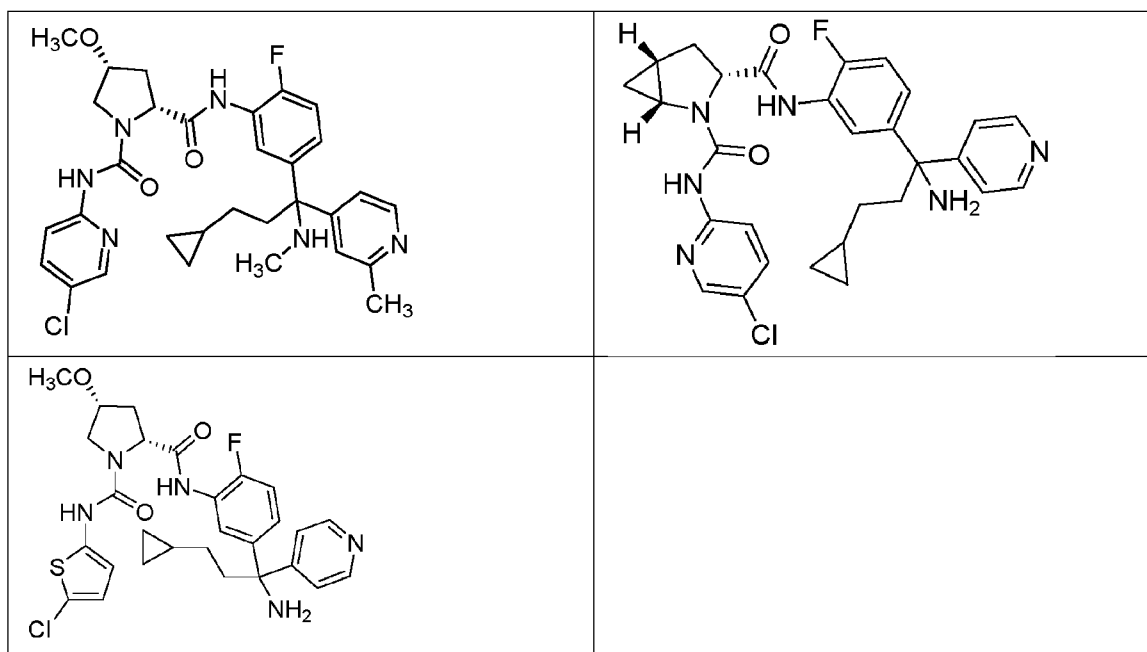












Composiciones Farmacéuticas

La invención proporciona composiciones farmacéuticas, cada una de las cuales comprende uno o más compuestos de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable. En determinadas modalidades, la composición farmacéutica comprende un compuesto de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable. En determinadas modalidades, la composición farmacéutica comprende una pluralidad de compuestos de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

En determinadas modalidades, la composición farmacéutica se formula para la administración parenteral.

En determinadas modalidades, la composición farmacéutica se formula para la administración oral.

En determinadas modalidades, una composición farmacéutica de la invención que comprende además al menos un agente activo farmacéuticamente adicional distinto de un compuesto de la invención. El al menos un agente activo farmacéuticamente adicional puede ser un agente útil en el tratamiento de una enfermedad o afección caracterizada por una actividad de caliceína plasmática no deseada. Por ejemplo, al menos un agente activo farmacéuticamente adicional puede ser un agente anticoagulante, un agente antiplaquetario o un agente trombolítico.

Los agentes anticoagulantes previenen la coagulación de los componentes sanguíneos y, por tanto, previenen la formación de coágulos, por ejemplo, en la fibrilación auricular. Los anticoagulantes incluyen, pero no se limitan a, heparina, warfarina, cumadina, dicumarol, fenprocumón, acenocumarol, biscoumacetato de etilo, hirudina, bivalarutina, inhibidores directos de la trombina y derivados de indandiona.

Los agentes antiplaquetarios inhiben la agregación plaquetaria y a menudo se usan para prevenir el ictus tromboembólico en pacientes que han experimentado un ataque isquémico transitorio, un ictus o fibrilación auricular. Los agentes antiplaquetarios incluyen, pero no se limitan a, aspirina, derivados de tienopiridina tales como ticlopidina y clopidogrel, dipiridamol y sulfipirazona, así como también miméticos de RGD.

Los agentes trombolíticos lisan los coágulos que causan fenómenos tromboembólicos tales como ictus, infarto de miocardio y tromboembolismo pulmonar. Los agentes trombolíticos incluyen, pero no se limitan a, plasminógeno, a2-antiplasmina, estreptoquinasa, antiestreplasa, TNK, activador tisular del plasminógeno (tPA) y uroquinasa. El activador tisular del plasminógeno incluye tPA nativo y tPA recombinante, así como también formas modificadas de tPA que retienen las actividades enzimáticas o fibrinolíticas del tPA nativo.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse mediante la combinación de uno o más compuestos de la invención con un portador farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, uno o más agentes activos farmacéuticamente adicionales.

Métodos de uso

La presente invención proporciona compuestos que inhiben la formación de trombina a través de la vía intrínseca y,

por lo tanto, reducen el riesgo de formación de nuevos trombos patógenos (oclusión o reoclusión del vaso) y también mejoran la reperusión inducida por fibrinolíticos cuando se administran como terapia complementaria con un régimen fibrinolítico. Las enfermedades y afecciones que pueden tratarse mediante el uso de los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, ictus, inflamación, lesión por reperusión, infarto agudo de miocardio, trombosis venosa profunda, afección posterior al tratamiento fibrinolítico, angina, edema, angioedema, angioedema hereditario, sepsis, artritis, hemorragia, pérdida de sangre durante la circulación extracorporeal, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes mellitus, retinopatía, retinopatía diabética, edema macular diabético, degeneración macular diabética, edema macular relacionado con la edad, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía proliferativa, neuropatía, hipertensión, edema cerebral, aumento de la excreción de albúmina, macroalbuminuria y nefropatía.

Por ejemplo, en pacientes con afecciones angioedematosas, el inhibidor PK de polipéptidos pequeños DX-88 (ecallantide) alivia el edema en pacientes con angioedema hereditario (HAE). Williams, A. y otros (2003) *Transfus. Apher. Set.* 29:255-8; Schneider, L. y otros (2007) *J Allergy Clin Immunol.* 120:416-22; and Levy, J. H. y otros (2006) *Expert Opin. Invest. Drugs* 15:1077-90. Un antagonista del receptor B2 de la bradicinina, el Icatibant, también es efectivo en el tratamiento del HAE. Bork, K. y otros (2007) *J. Allergy Clin. Immunol.* 119:1497-1503. Dado que la calicreína plasmática genera bradicinina, se espera que la inhibición de la calicreína plasmática inhiba la producción de bradicinina.

Por ejemplo, en la coagulación resultante de un tratamiento fibrinolítico (por ejemplo, tratamiento con activador tisular del plasminógeno o estreptoquinasa), se encuentran niveles mayores de calicreína plasmática en pacientes sometidos a fibrinólisis. Hoffmeister, H. M. y otros (1998) *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 31:764-72. Se ha demostrado que la activación de la vía intrínseca mediada por la plasmina se produce en el plasma y en la sangre, y se atenuó notablemente en el plasma de individuos deficientes en cualquiera de los componentes de la vía intrínseca. Ewald, G. A. y otros (1995) *Circulation* 91:28-36.

Se encontró que los individuos que sufrieron un MI agudo tenían niveles elevados de calicreína y trombina plasmáticas activadas. Hoffmeister, H. M., y otros (1998) *Circulation* 98:2527-33.

El DX-88 redujo el edema cerebral, el volumen del infarto y los déficits neurológicos en un modelo animal de ictus isquémico. Storini, C. y otros (2006) *J. Pharm. Exp. Ther.* 318:849-854. El inhibidor de C1- redujo el tamaño del infarto en un modelo de ratón de oclusión de la arteria cerebral media (MCAO). De Simoni, M. G. y otros (2004) *Am. J. Pathol.* 164:1857-1863; y Akita, N. y otros (2003) *Neurosurgery* 52:395-400). Se encontró que los antagonistas de los receptores B2 reducían el volumen del infarto, la inflamación cerebral y la acumulación de neutrófilos y eran neuroprotectores en un modelo animal de MCAO. Zausinger, S. y otros (2003) *Acta Neurochir. Suppl.* 86:205-7; Lumenta, D. B. y otros (2006) *Brain Res.* 1069:227-34; Ding-Zhou, L. y otros (2003) *Br. J. Pharmacol.* 139:1539-47.

En cuanto a la pérdida de sangre durante la circulación extracorporeal (CPB), se ha encontrado que el sistema calicreína-quinina (es decir, el contacto) se activa durante la CABG. Wachtfogel, Y. T. (1989) *Blood* 73:468. La activación del sistema de contacto durante la CPB resulta en un aumento de hasta 20 veces en la bradicinina plasmática. Cugno, M. y otros (2006) *Chest* 120:1776-82; y Campbell, D. J. y otros (2001) *Am. J. Physiol. Reg. Integr. Comp. Physiol.* 281:1059-70.

También se ha encontrado que los inhibidores de la calicreína plasmática P8720 y PKSI-527 reducen la inflamación articular en modelos de artritis en ratas. De La Cadena, R. A. y otros (1995) *FASEB J.* 9:446-52; Fujimori, Y. (1993) *Agents Action* 39:42-8. También se ha encontrado que la inflamación en modelos animales de artritis iba acompañada de la activación del sistema de contacto. Blais, C. Jr. y otros (1997) *Arthritis Rheum.* 40:1327-33.

Adicionalmente, se ha encontrado que el inhibidor de la calicreína plasmática P8720 reduce la inflamación en un modelo agudo y crónico de enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) en ratas. Stadnicki, A. y otros (1998) *FASEB J.* 12:325-33; Stadnicki, A. y otros (1996) *Dig. Dis. Sci.* 41:912-20; y De La Cadena, R. A., y otros (1995) *FASEB J.* 9:446-52. El sistema de contacto se activa durante la inflamación intestinal aguda y crónica. Sartor, R. B. y otros (1996) *Gastroenterology* 110:1467-81. Se ha encontrado que el antagonista del receptor B2, un anticuerpo contra el cininógeno de alto peso molecular, o la reducción de los niveles de cininógeno redujeron la clinicopatología en modelos animales de IBD. *Ibid.*; Arai, Y. y otros (1999) *Dig. Dis. Sci.* 44:845-51; y Keith, J. C. y otros (2005) *Arthritis Res. Therapy* 7:R769-76.

Se ha encontrado que la H-D-Pro-Phe-Arg-clorometilcetona (CMK), un inhibidor de la PK y el FXII y un inhibidor fisiológico (inhibidor de CI), reduce la permeabilidad vascular en múltiples órganos y reduce las lesiones en la sepsis inducida por lipopolisacáridos (LPS) o bacterias en animales. Liu, D. y otros (2005) *Blood* 105:2350-5; Persson, K. y otros (2000) *J. Exp. Med.* 192:1415-24. Se observó mejoría clínica en pacientes con sepsis tratados con inhibidor de CI. Zeerleder, S. y otros (2003) *Clin. Diagnost. Lab. Immunol.* 10:529-35; Caliezi, C., y otros (2002) *Crit. Care Med.* 30:1722-8; y Marx, G. y otros (1999) *Intensive Care Med.* 25:1017-20. Se encontró que los casos mortales de septicemia presentan un mayor grado de activación por contacto. Martinez-Brotons, F. y otros (1987) *Thromb. Haemost.* 58:709-713; y Kalter, E. S. y otros (1985) *J. Infect. Dis.* 151:1019-27.

También se ha encontrado que los niveles de prePK son mayores en los diabéticos, especialmente en aquellos con retinopatía proliferativa, y se correlacionan con los niveles de fructosamina. Gao, B.-B., y otros (2007) *Nature Med.* 13:181-8; y Kedzierska, K. y otros (2005) *Archives Med. Res.* 36:539-43. También se encontró que la PrePK es más alta en personas con neuropatía sensoriomotora. Christie, M. y otros (1984) *Thromb. Haemostas.* (Stuttgart) 52:221-3. Los niveles de PrePK son elevados en los diabéticos y se asocian a un aumento de la presión arterial. Los niveles de prePK se correlacionan independientemente con la velocidad de excreción de albúmina y son elevados en diabéticos con macroalbuminuria, lo que sugiere que la prePK puede ser un marcador de nefropatía progresiva. Jaffa, A. A. y otros (2003) *Diabetes* 52:1215-21. Se ha encontrado que los antagonistas de los receptores B1 disminuyen las fugas plasmáticas en ratas tratadas con estreptozotocina. Lawson, S. R. y otros (2005) *Eur. J. Pharmacol.* 514:69-78. Los antagonistas de los receptores B1 también pueden prevenir que los ratones tratados con estreptozotocina desarrollen hiperglucemia y disfunción renal. Zuccollo, A. y otros (1996) *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 74:586-9.

En determinados aspectos, la invención proporciona un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.

Las variantes de la descripción que no forman parte de la invención proporcionan métodos para tratar o prevenir una enfermedad o afección caracterizada por una actividad de calicreína plasmática no deseada. El método incluye la etapa de administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para de esta manera tratar o prevenir la enfermedad o afección caracterizada por la actividad no deseada de la calicreína plasmática. Al reducir la actividad de la calicreína plasmática en el sujeto, se trata la enfermedad o afección caracterizada por una actividad no deseada de la calicreína plasmática.

Alternativamente, en determinados aspectos, la invención proporciona un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una enfermedad o afección caracterizada por una actividad de calicreína plasmática no deseada.

Alternativamente, en determinados aspectos, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección caracterizada por una actividad de calicreína plasmática no deseada.

Como se usa en la presente, una "enfermedad o afección caracterizada por una actividad de calicreína plasmática no deseada" se refiere a cualquier enfermedad o afección en la que es conveniente reducir la actividad de calicreína plasmática. Por ejemplo, puede ser conveniente reducir la actividad de la calicreína plasmática en el contexto de un estado de hipercoagulabilidad. Como otro ejemplo, puede ser conveniente reducir la actividad de la calicreína plasmática en el contexto de isquemia tisular asociada con la presencia o formación de trombos.

En determinadas modalidades, la enfermedad o afección caracterizada por actividad de calicreína plasmática no deseada se selecciona del grupo que consiste en ictus, inflamación, lesión por reperfusión, infarto agudo de miocardio, trombosis venosa profunda, afección posterior al tratamiento fibrinolítico, angina, edema, angioedema, angioedema hereditario, sepsis, artritis, hemorragia, pérdida de sangre durante la circulación extracorporeal, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes mellitus, retinopatía, retinopatía diabética, edema macular diabético, degeneración macular diabética, edema macular relacionado con la edad, degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía proliferativa, neuropatía, hipertensión, edema cerebral, aumento de la excreción de albúmina, macroalbuminuria y nefropatía.

En determinadas modalidades, la enfermedad o afección caracterizada por una actividad de calicreína plasmática no deseada es un angioedema.

En determinadas modalidades, la enfermedad o afección caracterizada por una actividad de calicreína plasmática no deseada es un angioedema hereditario (HAE).

En determinadas modalidades, la enfermedad o afección caracterizada por una actividad de calicreína plasmática no deseada es un ictus.

En determinadas modalidades, la enfermedad o afección caracterizada por una actividad de calicreína plasmática no deseada es una lesión por reperfusión.

En determinadas modalidades, la enfermedad o afección caracterizada por una actividad de calicreína plasmática no deseada es un infarto agudo de miocardio.

En determinadas modalidades, la enfermedad o afección caracterizada por una actividad de calicreína plasmática no deseada es una hemorragia.

En determinadas modalidades, la enfermedad o afección caracterizada por una actividad de calicreína plasmática no deseada es la pérdida de sangre durante la circulación extracorporeal.

En determinadas modalidades, la enfermedad o afección caracterizada por actividad no deseada de calicreína plasmática se selecciona del grupo que consiste en retinopatía, retinopatía diabética, edema macular diabético, degeneración macular diabética, edema macular relacionado con la edad, degeneración macular relacionada con la edad y retinopatía proliferativa.

5

Formulaciones, vías de administración y dosis

Los compuestos de la invención pueden formularse como composiciones farmacéuticas y administrarse a un huésped mamífero, tal como un paciente humano, en una variedad de formas adaptadas a la vía de administración elegida, por ejemplo, por vía oral o parenteral, por vía intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, tópica o subcutánea. La invención también contempla vías de administración adicionales.

10

Por tanto, los presentes compuestos pueden administrarse sistémicamente, por ejemplo, por vía oral, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un diluyente inerte o un portador comestible asimilable. Pueden presentarse en cápsulas de gelatina de cubierta dura o blanda, comprimirse en tabletas o incorporarse directamente a los alimentos de la dieta del paciente. Para la administración oral terapéutica, el compuesto activo puede combinarse con uno o más excipientes y usarse en forma de tabletas ingeribles, tabletas bucales, pastillas, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. Tales composiciones y preparaciones contendrán al menos 0,1 % del compuesto activo. El porcentaje de las composiciones y preparaciones puede, por supuesto, variar y puede estar convenientemente entre aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 60 % del peso de una determinada forma de dosificación unitaria. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones terapéuticamente útiles es de manera que se obtendrá un nivel de dosificación efectivo.

15

20

Las tabletas, pastillas, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener los siguientes diluyentes y portadores: aglutinantes tales como goma tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente desintegrador tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido alginico y similares; un lubricante tal como estearato de magnesio; y puede añadirse un agente edulcorante tal como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo o un agente saborizante tal como menta, aceite de gaulteria o saborizante de cereza. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, esta puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un portador líquido, tal como un aceite vegetal o un polietilenglicol. Diversos materiales diferentes pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar de cualquier otra manera la forma física de la forma de dosificación unitaria sólida. Por ejemplo, las tabletas, píldoras, o cápsulas pueden estar recubiertas con gelatina, cera, goma laca o azúcar y similares. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa o fructosa como un agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y saborizante tal como el sabor a cereza o naranja. Por supuesto, cualquier material usado en la preparación de cualquier forma de dosificación unitaria debe ser farmacéuticamente aceptable y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, el compuesto activo puede incorporarse en preparaciones y dispositivos de liberación sostenida.

25

30

35

El compuesto activo también puede administrarse por vía intravenosa o intraperitoneal mediante infusión o inyección. Las soluciones del compuesto activo o de sus sales pueden prepararse en agua o en una solución acuosa fisiológicamente aceptable, mezcladas opcionalmente con un surfactante no tóxico. Las dispersiones pueden prepararse en glicerol, polietilenglicoles líquidos, triacetina y sus mezclas y en aceites. Bajo condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

45

Las formas farmacéuticas aptas para inyección o infusión pueden incluir soluciones o dispersiones acuosas estériles o polvos estériles que comprenden el ingrediente activo y que están adaptados para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables o infusibles estériles, opcionalmente encapsuladas en liposomas. En todos los casos, la forma de dosificación final debe ser estéril, fluida y estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento. El portador o vehículo líquido puede ser un solvente o medio de dispersión líquido que comprenda, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos y similares), aceites vegetales, ésteres de glicerilo no tóxicos y sus mezclas adecuadas. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante la formación de liposomas, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede proporcionarse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, tampones o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede proporcionarse mediante el uso en las composiciones de agentes de absorción retardada, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

50

55

60

Las soluciones inyectables estériles se preparan al incorporar el compuesto activo en la cantidad requerida en el solvente apropiado con varios de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según se requieran, seguido de la esterilización por filtración. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación pueden incluir el secado al vacío y las técnicas de liofilización, que rinden un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado presente en las soluciones previamente filtradas estérilmente.

65

Para la administración tópica, los presentes compuestos pueden aplicarse en forma pura, es decir, cuando son líquidos. Sin embargo, generalmente será deseable administrarlos a la piel como composiciones o formulaciones, en combinación con un portador dermatológicamente aceptable, que puede ser un sólido o un líquido.

Los portadores sólidos útiles incluyen sólidos finamente divididos tales como talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, alúmina y similares. Los portadores líquidos útiles incluyen agua, alcoholes o glicoles o combinaciones de agua-alcohol/glicol, en los que los presentes compuestos pueden disolverse o dispersarse a niveles efectivos, opcionalmente con la ayuda de tensioactivos no tóxicos. Pueden añadirse adyuvantes tales como fragancias y agentes antimicrobianos adicionales para optimizar las propiedades para un uso dado. Las composiciones líquidas resultantes pueden aplicarse desde almohadillas absorbentes, usarse para impregnar vendajes y otros apósitos, o rociarse sobre el área afectada mediante el uso de pulverizadores de tipo bomba o de aerosol.

Los espesantes tales como polímeros sintéticos, ácidos grasos, sales y ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, celulosas modificadas o materiales minerales modificados también pueden emplearse con portadores líquidos para formar pastas untables, geles, pomadas, jabones y similares, para su aplicación directa a la piel del usuario.

En la técnica se conocen ejemplos de composiciones dermatológicas útiles que pueden usarse para suministrar los compuestos de la invención a la piel; por ejemplo, véase Jacquet y otros (Patente de Estados Unidos núm. 4,608,392), Geria (Patente de Estados Unidos núm. 4,992,478; incorporada en la presente descripción como referencia), Smith y otros (Patente de Estados Unidos núm. 4,559,157), y Wortzman (Patente de Estados Unidos núm. 4,820,508).

Las dosis útiles de los compuestos de la invención pueden determinarse, al menos inicialmente, mediante la comparación de su actividad *in vitro* y su actividad *in vivo* en modelos animales. Los métodos para la extrapolación de dosificaciones efectivas en ratones, y otros animales, a los seres humanos son conocidos en la técnica; por ejemplo, véase la patente de Estados Unidos núm. 4,938,949.

La cantidad del compuesto, o de una sal activa del mismo, necesaria para su uso en el tratamiento variará no sólo con el compuesto o la sal particular seleccionados, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección que se trata y la edad y el estado del paciente, y quedará en última instancia a criterio del médico o clínico que lo atienda.

En general, sin embargo, una dosis adecuada estará en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal del receptor por día, por ejemplo, de aproximadamente 3 a aproximadamente 90 mg/kg de peso corporal por día, de aproximadamente 6 a aproximadamente 75 mg por kilogramo de peso corporal por día, de aproximadamente de 10 a aproximadamente 60 mg/kg de peso corporal por día, o de aproximadamente 15 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día.

Los compuestos de la invención pueden formularse convenientemente en forma de dosificación unitaria; por ejemplo, que contienen de 5 a 1000 mg, de 10 a 750 mg, o de 50 a 500 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria. En una modalidad, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de la invención formulado en tal dosificación unitaria. La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una dosis única o como dosis divididas que se administrarán a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis al día. La propia subdosis puede además dividirse, por ejemplo, en varias administraciones discretas poco separadas entre sí.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos, por ejemplo, otros agentes útiles para tratar o prevenir la isquemia, la pérdida de sangre o las lesiones por reperfundición.

Otros sistemas de suministro pueden incluir sistemas de suministro de liberación prolongada, liberación retardada o liberación sostenida, tales como los bien conocidos en la técnica. Tales sistemas pueden evitar la administración repetida del compuesto activo, lo que aumenta la comodidad para el sujeto y el médico. Muchos tipos de sistemas de suministro para la liberación están disponibles y se conocen por los expertos en la técnica. Puede ser conveniente el uso de un implante de liberación sostenida a largo plazo. La liberación a largo plazo, como se usa en la presente, significa que el sistema de suministro o es un implante construido y dispuesto para suministrar niveles terapéuticos del ingrediente activo durante al menos 30 días, y preferentemente 60 días.

En determinadas modalidades, un compuesto de la invención se formula para administración intraocular, por ejemplo, inyección directa o inserción dentro de o en asociación con un dispositivo médico intraocular.

Los compuestos de la invención pueden formularse para depositarse en un dispositivo médico, que puede incluir cualquiera de una variedad de injertos, endoprótesis convencionales, que incluyen endoprótesis cubiertas, catéteres, globos, cestas u otros dispositivos que pueden desplegarse o implantarse permanentemente dentro de un luz corporal. Como ejemplo particular, sería conveniente disponer de dispositivos y métodos que puedan suministrar compuestos de la invención a la región de un cuerpo que se ha tratado mediante una técnica intervencionista.

En una modalidad ilustrativa, un compuesto de la invención puede depositarse dentro de un dispositivo médico, tal

como una endoprótesis, y suministrarse al lugar de tratamiento para el tratamiento de una porción del cuerpo.

Las endoprótesis se han usado como vehículos de suministro de agentes terapéuticos (es decir, fármacos). Las endoprótesis intravasculares se implantan generalmente de forma permanente en vasos coronarios o periféricos. Los diseños de endoprótesis incluyen los de las patentes de Estados Unidos núm. 4,733,655 (Palmaz), patente de Estados Unidos núm. 4,800,882 (Gianturco), o la patente de Estados Unidos núm. 4,886,062 (Wiktor). Tales diseños incluyen endoprótesis de metal y poliméricas, así como también autoexpandibles y expandibles con balón. Las endoprótesis también pueden usarse para suministrar un fármaco en el lugar de contacto con la vasculatura, como se describe en la patente de Estados Unidos núm. 5,102,417 (Palmaz), patente de Estados Unidos núm. 5,419,760 (Narciso, Jr.), patente de Estados Unidos núm. 5,429,634 (Narciso, Jr.), y en las Solicitudes de patente internacionales núms. WO 91/12779 (Medtronic, Inc.) y WO 90/13332 (Cedars-Sinai Medical Center), por ejemplo.

El término "depositado" significa que el compuesto está recubierto, adsorbido, colocado o incorporado de cualquier otra manera en el dispositivo por métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el compuesto puede incrustarse y liberarse desde el interior ("tipo matriz") o rodearse y liberarse a través de materiales poliméricos ("tipo yacimiento") que recubren o atraviesan el dispositivo médico. En el último ejemplo, el compuesto puede ser atrapado dentro de los materiales poliméricos o acoplado a los materiales poliméricos mediante el uso de una o más de las técnicas para generar tales materiales conocidas en la técnica. En otras formulaciones, el compuesto puede unirse a la superficie del dispositivo médico sin necesidad de recubrimiento, por ejemplo, por medio de enlaces desmontables, y liberarse con el tiempo o puede eliminarse mediante procesos mecánicos o químicos activos. En otras formulaciones, el compuesto puede estar en una forma permanentemente inmovilizada que presenta el compuesto en el lugar de implantación.

En determinadas modalidades, el compuesto puede incorporarse a composiciones poliméricas durante la formación de recubrimientos biocompatibles para dispositivos médicos, tales como endoprótesis. Los recubrimientos producidos a partir de estos componentes son típicamente homogéneos y resultan útiles para recubrir varios dispositivos diseñados para la implantación.

El polímero puede ser un polímero bioestable o bioabsorbible, en dependencia de la velocidad de liberación deseada o del grado deseado de estabilidad del polímero, pero con frecuencia se prefiere un polímero bioabsorbible para esta modalidad ya que, a diferencia de un polímero bioestable, no estará presente mucho tiempo después de la implantación para causar cualquier respuesta local crónica adversa. Los polímeros bioabsorbibles que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, poli(ácido L-láctico), policaprolactona, poliglicólido (PGA), poli(láctida-co-glicólido) (PLLA/PGA), poli(hidroxibutirato), poli(hidroxibutirato-co-valerato), polidioxanona, polioctoéster, polianhídrido, poli(ácido glicólico), poli(ácido D-láctico), poli(ácido L-láctico), poli(ácido D, L-láctico), poli(D, L-láctida) (PLA), poli(L-láctida) (PLLA), poli(ácido glicólico-co-trimetilencarbonato) (PGA/PTMC), óxido de polietileno (PEO), polidioxanona (PDS), polifosfoéster, uretano polifosfoéster, poli(aminoácidos), cianoacrilatos, poli(carbonato de trimetileno), poli(iminocarbonato), copoli(éteres-ésteres) (por ejemplo, PEO/PLA), oxalatos de polialquileno, polifosfazenos y biomoléculas tales como fibrina, fibrinógeno, celulosa, almidón, colágeno y ácido hialurónico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, polioctoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos, copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles y otros polímeros bioabsorbibles adecuados conocidos en la técnica. También podrían usarse polímeros bioestables con una respuesta tisular crónica relativamente baja, tales como poliuretanos, siliconas y poliésteres, y otros polímeros si pueden disolverse y curarse o polimerizarse en el dispositivo médico, tales como poliolefinas, polisobutileno y copolímeros de etileno-alfaolefina; polímeros y copolímeros acrílicos, polímeros y copolímeros de haluro de vinilo, tales como cloruro de polivinilo; polivinilpirrolidona; éteres de polivinilo, tales como polivinil metil éter; haluros de polivinilideno, tales como fluoruro de polivinilideno y cloruro de polivinilideno; poliácilonitrilo, cetonas de polivinilo; aromáticos de polivinilo, tales como poliestireno, ésteres de polivinilo, tales como acetato de polivinilo; copolímeros de monómeros de vinilo entre sí y de olefinas, tales como copolímeros de etileno-metacrilato de metilo, copolímeros de acrilonitrilo-estireno, resinas ABS y copolímeros de etileno-acetato de vinilo; copolímero de pirano; polihidroxipropilmetacrilamida-fenol; polihidroxietil-aspartamida-fenol; polietileno-óxido-polisina sustituida con residuos de palmitoilo; poliamidas, tales como Nylon 66 y policaprolactama; resinas alquídicas, policarbonatos; polioximetilenos; poliimidas; poliéteres; resinas epóxicas, poliuretanos; rayón; rayón-triacetato; celulosa, acetato de celulosa, butirato de celulosa; acetato butirato de celulosa; celofán; nitrato de celulosa; propionato de celulosa; éteres de celulosa; y carboximetilcelulosa.

Los polímeros y las matrices poliméricas semipermeables pueden conformar artículos con forma, tales como válvulas, endoprótesis, tubos, prótesis y similares.

En determinadas modalidades de la invención, el compuesto de la invención está acoplado a un polímero o una matriz polimérica semipermeable que se forma como una endoprótesis vascular o dispositivo de endoprótesis vascular.

Típicamente, los polímeros se aplican a la superficie de un dispositivo implantable mediante recubrimiento por rotación, inmersión o pulverización. También pueden usarse con este propósito métodos adicionales conocidos en la técnica. Los métodos de pulverización incluyen métodos tradicionales, así como también técnicas de microdeposición con un dispensador del tipo de inyección de tinta. Adicionalmente, puede depositarse un polímero en un dispositivo implantable mediante el uso de foto-patrones para colocar el polímero sólo en porciones específicas del dispositivo.

Este recubrimiento del dispositivo proporciona una capa uniforme alrededor del dispositivo que permite una mejor difusión de diversos analitos a través del recubrimiento del dispositivo.

En determinadas modalidades de la invención, el compuesto se formula para su liberación desde el recubrimiento polimérico al entorno en el que se coloca el dispositivo médico. Preferentemente, el compuesto se libera de manera controlada durante un período de tiempo prolongado (por ejemplo, meses) mediante el uso de al menos una de varias técnicas bien conocidas que involucran portadores o capas de polímeros para controlar la elución. Algunas de estas técnicas se describen en la Solicitud de patente de Estados Unidos 2004/0243225A1.

Además, como se describe por ejemplo en la patente de Estados Unidos núm. 6,770,729, los reactivos y las condiciones de reacción de las composiciones poliméricas pueden manipularse de modo que pueda controlarse la liberación del compuesto del recubrimiento de polímero. Por ejemplo, el coeficiente de difusión de uno o más recubrimientos de polímeros puede modularse para controlar la liberación del compuesto del recubrimiento de polímero. En una variación de este tema, el coeficiente de difusión de uno o más recubrimientos poliméricos puede controlarse para modular la capacidad de un analito que esté presente en el entorno en el que se coloca el dispositivo médico (por ejemplo, un analito que facilite la descomposición o hidrólisis de alguna porción del polímero) para acceder a uno o más componentes dentro de la composición polimérica (y, por ejemplo, modular de esta manera la liberación del compuesto del recubrimiento de polímero). Todavía otra modalidad de la invención incluye un dispositivo que tiene una pluralidad de recubrimientos poliméricos, y cada uno tiene una pluralidad de coeficientes de difusión. En tales modalidades de la invención, la liberación del compuesto del recubrimiento polimérico puede modularse mediante la pluralidad de recubrimientos poliméricos.

Todavía en otra modalidad de la invención, la liberación del compuesto del recubrimiento polimérico se controla al modular una o más de las propiedades de la composición polimérica, tal como la presencia de uno o más compuestos endógenos o exógenos, o alternativamente, el pH de la composición polimérica. Por ejemplo, determinadas composiciones poliméricas pueden diseñarse para liberar un compuesto en respuesta a una disminución en el pH de la composición polimérica.

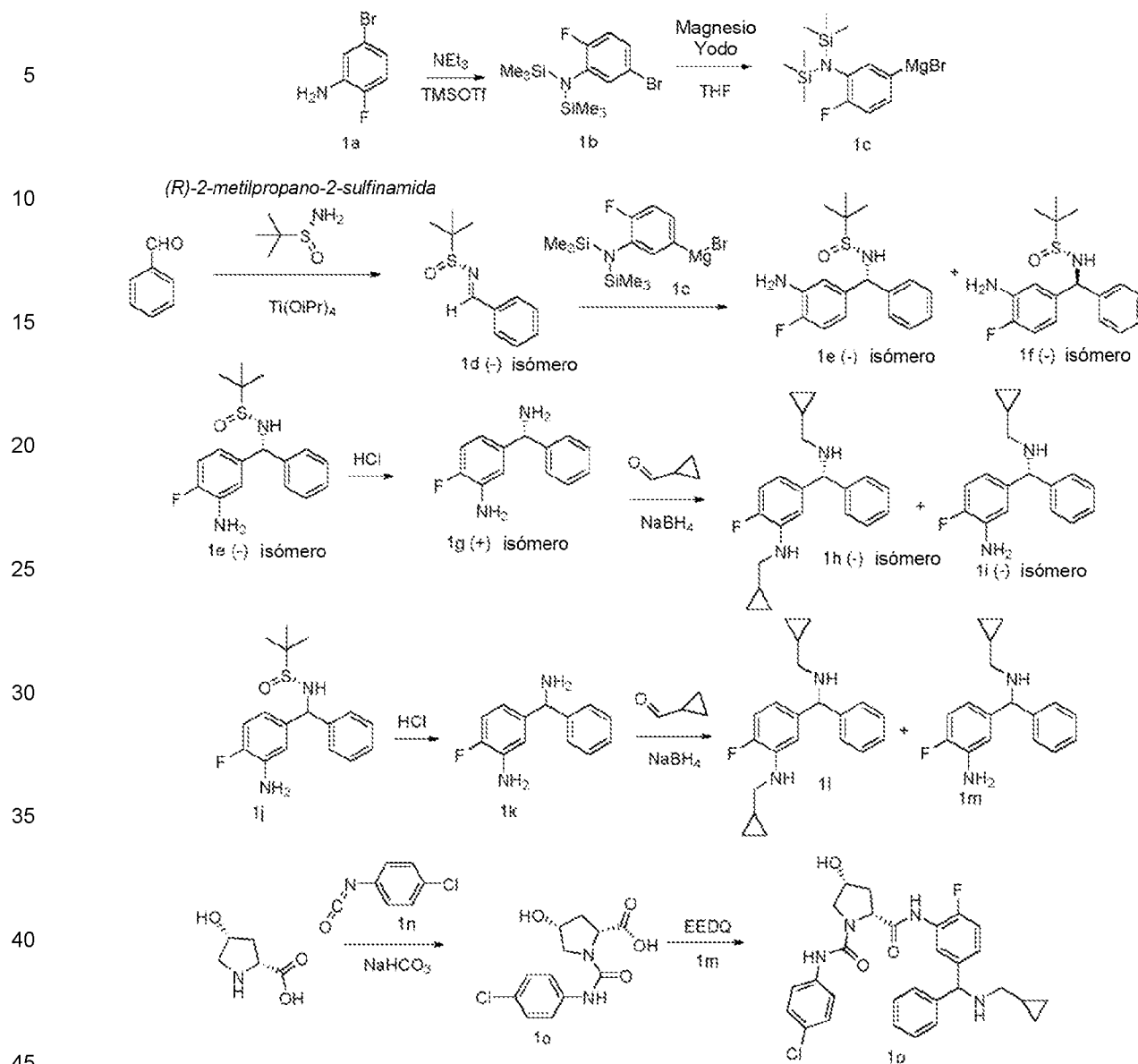
Kits

La invención también proporciona un kit que comprende un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; al menos otro agente terapéutico, material de empaque e instrucciones para administrar el compuesto de la invención o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el otro agente o agentes terapéuticos para un mamífero para tratar o prevenir isquemia, pérdida de sangre o lesión por reperfusión en el mamífero. En una modalidad, el mamífero es un ser humano.

Ejemplos

La presente invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos, que en modo alguno deben interpretarse como limitativos del alcance de la invención reivindicada.

Esquema 1



Preparación de (2R,4R)-N1-(4-clorofenil)-N2-5-(((ciclopropilmetil)amino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2- dicarboxamida (1p)

Etapa-1: Preparación de N-(5-bromo-2-fluorofenil)-1, 1,1-trimetil-N-(trimetilsilil)silanimina (1b)

A una solución agitada de 5-bromo-2-fluoroanilina (1a) (225 g, 1184 mmol) en trietilamina (3301 mL, 20 eq) se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (481 mL, 2664 mmol) a temperatura ambiente [Nota: durante la adición se generó calor, pero, no fue necesario enfriar el matraz]. La mezcla se calentó a reflujo durante 16 h y se enfrió a temperatura ambiente. Las dos capas se separaron. [Nota: procure no exponer la solución al aire o a la humedad durante la separación]. La solución de la parte inferior oscura se desechó y la capa superior se concentró al vacío para eliminar el exceso de trietilamina. El residuo oleoso se transfirió a un matraz de 1000 mL y se destiló a alto vacío. El compuesto inicia la destilación a 100 °C a 0,5 mm/Hg. Se descartó la primera fracción (aproximadamente 15 mL), la segunda fracción se recogió de manera constante a 100 °C, 0,5 mm/Hg, para proporcionar N-(5-bromo-2-fluorofenil)-1,1,1-trimetil-N-(trimetilsilil)silanimina (1b) (364 g, 1089 mmol, rendimiento del 92 %). Este siempre se preparaba recién para la siguiente etapa; ¹H NMR (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,17-7,11 (m, 1H), 7,09 (dd, *J* = 7,5, 2,5 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 0,08 (d, *J* = 0,6 Hz, 18H).

Etapa-2: Preparación de bromuro de (3-(bis(trimetilsilil)amino)-4-fluorofenil)de magnesio (1c)

A virutas de magnesio (33,1 g, 1361 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) se añadió yodo (1,381 g, 5,44 mmol) seguido

de N-(5-bromo-2-fluorofenil)-1,1,1-trimetil-N-(trimetilsilil)silanamina (1b) (4g) para activar la reacción durante unos 5 minutos (el color del yodo se decoloró). En este punto se añadió lentamente el resto de la solución de N-(5-bromo-2-fluorofenil)-1,1,1-trimetil-N-(trimetilsilil)silanamina (1b) (364 g, 1089 mmol) en tetrahidrofurano (1000 mL) durante un periodo de 3 h (la temperatura de reacción fue de alrededor de 60 °C durante la adición. La solución gris oscura resultante se agitó durante toda la noche para proporcionar bromuro (3-(bis(trimetilsilil)amino)-4-fluorofenil)de magnesio (1c) (397 g, 1107 mmol, rendimiento del 102 %, solución aproximadamente 1 M) que se usó recién preparada en la etapa siguiente.

Etapa-3: Preparación de (R)-(-)-N-benciliden-2-metilpropano-2-sulfinamida (1d)

A una solución agitada de benzaldehído (259 mL, 2541 mmol) en tetrahidrofurano (2500 mL) se añadió (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (280 g, 2310 mmol), tetraisopropoxitanio (1382 mL, 4620 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 36 h. La mezcla de reacción se diluyó con 1 L de salmuera con agitación vigorosa, seguido de acetato de etilo (6 L) y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con acetato de etilo (6 x 2 L). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución de metabisulfito de sodio (329 mL, 1733 mmol), agua (462 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se evaporaron hasta la sequedad. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 1,5 kg, que eluye con 20 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar (R)-(-)-N-benciliden-2-metilpropano-2-sulfinamida (1d) (472,51 g, 2257 mmol, rendimiento del 98 %) como un aceite amarillo pálido; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,57 (s, 1H), 8,03 - 7,89 (m, 2H), 7,70 - 7,48 (m, 3H), 1,19 (s, 9H); EM (ES+) 232,18 (M+Na); Rotación óptica: [α]_D = (-) 112,11 [4,155, CHCl₃].

Etapa-4: Preparación de (R)-N-((R)-(3-amino-4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1e) y (R)-N-((S)-(3-amino-4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1f)

Lote-1 A una solución de (R)-(-)-N-benciliden-2-metilpropano-2-sulfinamida (1d) (475 g, 2269 mmol) en tolueno (4 L) enfriado a -11 °C se añadió gota a gota reactivo de Grignard recién preparado bromuro (3-(bis(trimetilsilil)amino)-4-fluorofenil)de magnesio (1c) (4,75 L, 3563 mmol) durante un periodo de 70 minutos, mientras se mantiene la temperatura interna entre (-11,1 y -10 °C).

La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura hasta que se completó (verificar por TLC la terminación de la reacción). La reacción se inactivó con KHSO₄ 1 N a -10 °C. La reacción se calentó a temperatura ambiente durante un periodo de 30 minutos y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 2 L). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 2 L), salmuera (3,5 L), se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite crudo que contiene una mezcla de diastereoisómeros de (R)-N-((R)-(3-amino-4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1e) y (R)-N-((S)-(3-amino-4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1f) [(de = 72/28) 727 g, 2269 mmol]. Al bruto en un evaporador instantáneo de 22 L se añadió IPA (2000 mL) y se calentó a reflujo con agitación (30 minutos para solubilizar completamente). La mezcla de reacción se enfrió a 27 °C durante un periodo de 5 h con agitación suave. El sólido obtenido se recogió mediante filtración, se lavó con IPA (5 x 100 mL), se secó al aire durante 24 h para proporcionar (R)-N-((R)-(3-amino-4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1e) (351 g, rendimiento del 48,3 %, de = 94,63 %) como un sólido cristalino blanco.

Lote-2 Se repitió el procedimiento anterior mediante el uso de (R)-(-)-N-benciliden-2-metilpropano-2-sulfinamida (1d) (0,500 kg, 2,389 mol) para proporcionar (R)-N-((R)-(3-amino-4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1e) (329 g, rendimiento del 43 %, de = 93,58 %) como un sólido cristalino blanco.

Lote-3 Se repitió el procedimiento anterior mediante el uso de (R)-(-)-N-benciliden-2-metilpropano-2-sulfinamida (1d) (409 g, 1953 mmol) para proporcionar (R)-N-((R)-(3-amino-4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1e) (264 g, rendimiento del 42 %, de = 94,33 %) como un sólido cristalino blanco.

Segunda cristalización: Los tres lotes anteriores se combinaron en un evaporador rotativo ultrarrápido de boca ancha de 22 L provisto de un agitador mecánico que contiene la mezcla de diastereoisómeros de (1e) y (1f) (lote-1, 351 g, rendimiento del 48,3 %, de = 94,63 %) y (lote-2, 329 g, rendimiento del 43 %, de = 93,58 %) (lote-3, 264 g, rendimiento del 42 %, de = 94,33 %) se añadió IPA (4000 mL) y se calentó a reflujo con agitación (50 minutos para solubilizar completamente). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente durante toda la noche con agitación suave (13 °C). El sólido cristalizó después de aproximadamente 1 h de enfriamiento y se continuó la agitación durante toda la noche. El sólido obtenido se recogió por filtración se lavó con IPA (1 x 100 mL y 2 x 200 mL), se secó en alto vacío durante 24 h para proporcionar (R)-N-((R)-(3-amino-4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1e) (872 g, rendimiento del 92 %, de = 99,2852 %) como un sólido cristalino blanco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,40 - 7,26 (m, 4H), 7,25 - 7,15 (m, 1H), 6,90 (dd, J = 11,5, 8,3 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 6,57 (ddd, J = 8,4, 4,4, 2,2 Hz, 1H), 5,77 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,33 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 1,13 (s, 9H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ - 137,36; ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 151,32, 148,19, 143,13, 139,74, 139,70, 128,22, 127,63, 126,93, 115,04, 114,98, 114,91, 114,82, 114,60, 114,35, 61,88, 55,42, 22,77; Rotación óptica: [α]_D = (-) 70,70 (MeOH, 1,065); Análisis calculado para C₁₇H₂₁FN₂OS: C, 63,72; H, 6,61; N, 8,74; Encontrado: C, 63,74; H, 6,74; N, 8,74.

Datos de (R)-N-((S)-(3-amino-4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1f); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-

d_6) δ 7,41 - 7,36 (m, 2H), 7,36 - 7,27 (m, 2H), 7,26-7,18 (m, 1H), 6,89 (dd, J = 11,5, 8,3 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 6,51 (ddd, J = 8,4, 4,5, 2,2 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,32 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H, 1H D_2O intercambiable), 1,14 (s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, $DMSO-d_6$) δ -137,32; MS (ES+) 321,3 (M+1), 343,3 (M+Na), 663,5 (2M+Na); MS (ES-) 319,3 (M-1). Rotación óptica: $[\alpha]_D = (-)$ 73,21 (MeOH, 2,505).

Etapa-5: Preparación de (+)-5-(amino(fenil)metil)-2-fluoroanilina (1g)

A una suspensión agitada mecánicamente de (R)-N-((R)-(3-amino-4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (1e) (99,13 g, 309 mmol) en MTBE (600 mL) se añadió HCl 4 M (dioxano) (162 mL, 650 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 11 h. El sólido inicia su formación tan pronto como se inicia la adición de HCl. El análisis por TLC muestra material de partida sin reaccionar, se añadió HCl 4 M (dioxano) adicional (162 mL, 650 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El exceso de metanol se evaporó, la mezcla se basificó con NaOH 3 N (455 mL) y el compuesto se extrajo con acetato de etilo (2 x 750 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta la sequedad. El sólido se trituró con hexanos, se agitó durante 1 h y el sólido obtenido se recogió mediante filtración para proporcionar (+)-5-(amino(fenil)metil)-2-fluoroanilina (1g) (38,0 g, rendimiento del 57 %) como un sólido amarillo pálido; 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,39 - 7,33 (m, 2H), 7,27 (ddd, J = 7,6, 6,6, 1,2 Hz, 2H), 7,21 - 7,13 (m, 1H), 6,86 (dd, J = 11,5, 8,3 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 6,54 (ddd, J = 8,3, 4,4, 2,2 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H, D_2O intercambiable), 4,96 (s, 1H), 2,71 (s, 2H, D_2O intercambiable); ^{19}F NMR (282 MHz, $DMSO-d_6$) δ -138,12; EM (ES+) 217,2 (M+1); 215,1 (M-1); Rotación óptica: $[\alpha]_D = (+)$ 1,47 (0,545, MeOH).

Etapa-6: Preparación de (-)-N-(ciclopropilmetil)-5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluoroanilina (1h) y (-)-5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluoroanilina (1i)

A una solución agitada de (+)-5-(amino(fenil)metil)-2-fluoroanilina (1g) (5,312 g, 24,56 mmol) en MeOH (80 mL) se añadió ciclopropanocarboxaldehído (1,944 mL, 25,8 mmol) a 0 °C durante un período de 10 minutos y se agitó durante 30 minutos. A esto se añadió borohidruro de sodio (1,859 g, 49,1 mmol) en múltiples porciones y se agitó durante 1 h a 0 °C. Se evaporó el exceso de solvente y se trató el residuo con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se evaporaron hasta la sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice 80 g, que eluye con acetato de etilo al 0-100 % en hexanos) para proporcionar

1. (-)-N-(ciclopropilmetil)-5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluoroanilina (1h) (0,663 g, rendimiento del 8 %) como un aceite amarillo; 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,44 - 7,35 (m, 2H), 7,30 - 7,21 (m, 2H), 7,19 - 7,08 (m, 1H), 6,96 - 6,75 (m, 2H), 6,55 (ddd, J = 8,3, 4,6, 2,0 Hz, 1H), 5,26 (td, J = 6,0, 2,3 Hz, 1H, D_2O intercambiable), 4,71 (s, 1H), 2,93 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,27 (d, J = 7,1 Hz, 3H, 1H, D_2O intercambiable), 1,09 - 0,84 (m, 2H), 0,39 (m, 4H), 0,25 - 0,15 (m, 2H), 0,09 - 0,02 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $DMSO-d_6$) δ -137,56; MS (ES+) 325,4 (M+1); Rotación óptica: $[\alpha]_D = (-)$ 6,67 [0,27, metanol]
2. (-)-5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluoroanilina (1i) (4,84 g, rendimiento del 73 %) como un aceite amarillo; 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,42 - 7,34 (m, 2H), 7,32 - 7,23 (m, 2H), 7,22 - 7,11 (m, 1H), 6,92 - 6,78 (m, 2H), 6,55 (ddd, J = 8,3, 4,5, 2,2 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H, D_2O intercambiable), 4,67 (s, 1H), 2,25 (td, J = 9,6, 5,3 Hz, 3H; 1H D_2O intercambiable), 1,04 - 0,80 (m, 1H), 0,50 - 0,28 (m, 2H), 0,11 - 0,02 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $DMSO-d_6$) δ -137,92; MS (ES-) 269,3 (M-1); Rotación óptica: $[\alpha]_D = (-)$ 12,24 [1,275, $CHCl_3$]; pureza quiral comprobada al realizar HPLC mediante el uso de columna AD-H quiral, 1 mL/min, solvente: 95 % de hexano, 5 % de isopropanol, UV = 260 nM, 25 °C (>99,99 ee).

Etapa-7: Preparación de 5-(amino(fenil)metil)-2-fluoroanilina (1k)

El compuesto (R)-N-((3-amino-4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (1j) se obtuvo a partir del licor madre a partir de la cristalización de una mezcla de diastereoisómeros de (R)-N-((R)-(3-amino-4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (1e) y (R)-N-((S)-(3-amino-4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (1f). El compuesto 1k se preparó a partir de (R)-N-((3-amino-4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (1j) (27,8 g, 87 mmol) mediante el uso del procedimiento informado en la etapa 5 del Esquema 1 para proporcionar 5-(amino(fenil)metil)-2-fluoroanilina (1k) (14 g, 75 %) como un sólido de color marrón claro; 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,27 (ddd, J = 7,6, 6,7, 1,2 Hz, 2H), 7,21-7,11 (m, 1H), 6,86 (dd, J = 11,5, 8,3 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 6,54 (ddd, J = 8,3, 4,5, 2,2 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,93 (s, 1H), 2,13 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $DMSO$) δ -138,30; MS (ES) 215,1 (M-1).

Etapa-8: Preparación de N-(ciclopropilmetil)-5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluoroanilina (1l) y 5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluoroanilina (1m).

Los compuestos 1l y 1m se prepararon a partir de 5-(amino(fenil)metil)-2-fluoroanilina (1k) (1,081 g, 5,00 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 6 del Esquema 1 para proporcionar

1. N-(ciclopropilmetil)-5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluoroanilina (1l) (0,194 g, 0,598 mmol, rendimiento del 11,96 %) como un aceite incoloro; 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,44-7,35 (m, 2H), 7,30-7,21 (m, 2H),

7,19-7,11 (m, 1H), 6,94-6,79 (m, 2H), 6,56 (ddd, $J = 8,2, 4,6, 2,1$ Hz, 1H), 5,29 (td, $J = 5,9, 2,3$ Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 2,94 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,38 - 2,20 (m, 3H), 1,10-0,97 (m, 1H), 0,91 (m, 1H), 0,40 (m, 4H), 0,21 (m, 2H), 0,03 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ - 137,78; MS (ES+) 325,3 (M+1); (ES-) 323,2 (M-1).

2. 5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluoroanilina (1m) (0,795 g, 2,94 mmol, rendimiento del 58,8 %) como un aceite incoloro; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,27 (tt, $J = 6,6, 0,9$ Hz, 2H), 7,20 - 7,12 (m, 1H), 6,90 - 6,78 (m, 2H), 6,54 (ddd, $J = 8,3, 4,5, 2,1$ Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,67 (s, 1H), 2,34 - 2,22 (m, 3H), 0,91 (m, 1H), 0,44 - 0,30 (m, 2H), 0,09 - 0,00 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ - 137,95; MS (ES+) 271,2 (M+1).

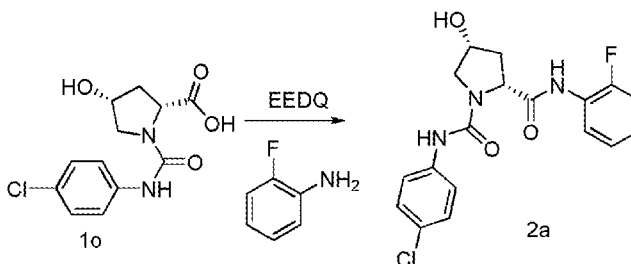
10 Etapa-9: Preparación de ácido (2R,4R)-1-(4-clorofenilcarbamoil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (1o)

A una solución agitada de Cis-hidroxi-D-prolina (1 g, 7,63 mmol) en bicarbonato de sodio acuoso (61,0 mL, 30,5 mmol, 0,5 molar) se añadió isocianato de 4-clorofenilo (1n) (1,952 mL, 15,25 mmol) y se calentó a 80 °C durante 5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido obtenido se filtró. El filtrado acuoso se lavó con acetato de etilo y se ajustó el pH a 1 mediante el uso de HCl conc. y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 mL). Las capas orgánicas extraídas finales se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido (2R,4R)-1-(4-clorofenilcarbamoil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (1o) (1,92 g, 6,74 mmol, rendimiento del 88 %) como un sólido incoloro; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,33 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,61 - 7,48 (m, 2H), 7,32 - 7,22 (m, 2H), 5,16 (bs, 1H), 4,32 (m, 2H), 3,65 (dd, $J = 10,2, 5,7$ Hz, 1H), 3,31 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 1,90 (m, 1H); MS (ES+) 285,2 (M+1), 307,2 (M+Na), (ES-) 283,2 (M-1); Rotación óptica: $[\alpha]_D = (+) 48,89$ [0,27, MeOH].

Etapa-10: Preparación de (2R,4R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-(((ciclopropilmetil)amino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (1p)

A una mezcla de ácido (2R,4R)-1-(4-clorofenilcarbamoil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (1o) (0,2 g, 0,703 mmol), 5-(((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluoroanilina (1m) (0,19 g, 0,703 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió 2-etoxiquinolona-1(2H)-carboxilato de etilo (EEDQ, 0,174 g, 0,703 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción bruta se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 24 g, que eluye con 0-100 % de CMA 80 en cloroformo) para proporcionar (2R,4R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-(((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (1p) (65 mg, 0,121 mmol, rendimiento de 17,23 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,65 - 9,53 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 7,27 (dt, $J = 7,6, 3,2$ Hz, 4H), 7,20 - 7,12 (m, 3H), 5,29 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,51 (dd, $J = 9,0, 4,6$ Hz, 1H), 4,34 (q, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,69 (dd, $J = 10,2, 5,6$ Hz, 1H), 3,48 (dd, $J = 10,0, 3,9$ Hz, 1H), 2,38 (ddd, $J = 18,8, 9,2, 4,7$ Hz, 2H), 2,27 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,96 - 1,85 (m, 1H), 0,98 - 0,85 (m, 1H), 0,36 (dt, $J = 8,4, 2,8$ Hz, 2H), 0,05 (dd, $J = 5,6, 4,0$ Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -128,72 (d, $J = 2,9$ Hz); MS (ES-) 535,4, 536,3, 537,4 (M, M-1, M-2); Pureza por HPLC 93,5 %.

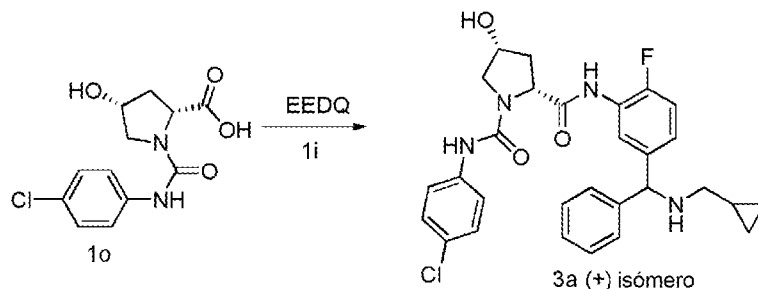
Esquema 2



50 Preparación de (2R,4R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (2a)

A una solución de ácido (2R,4R)-1-(4-clorofenilcarbamoil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (1o) (0,2 g, 0,703 mmol), 2-fluoroanilina (0,078 g, 0,703 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió 2-etoxiquinolona-1(2H)-carboxilato de etilo (0,174 g, 0,703 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 24 g, que eluye con acetato de etilo en hexanos del 0 al 100 %) para proporcionar (2R,4R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (2a) (140 mg, 0,371 mmol, rendimiento del 52,7 %) como un sólido incoloro; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,11 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,78 - 7,65 (m, 3H), 7,59 (m, 2H), 5,76 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 5,10 - 4,92 (m, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,20 - 4,08 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 2,92 - 2,77 (m, 1H), 2,47 - 2,24 (m, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ - 126,05; MS (ES+) 400,3 (M+Na), 777,4 (2M+Na), (ES-) 376,3 (M-1); Pureza por HPLC 99,51 %.

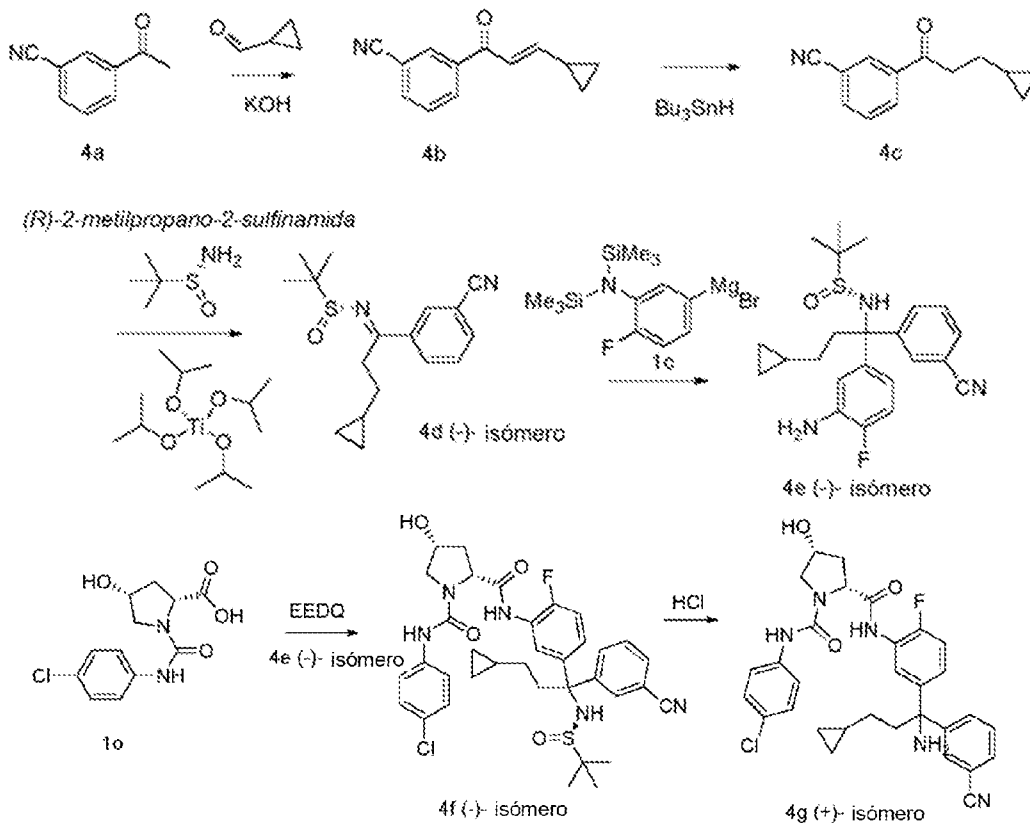
Esquema 3



Preparación de (2R,4R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-((+)-(ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (3a)

A una mezcla de ácido (2R,4R)-1-(4-clorofenilcarbamoyl)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (1o) (0,205 g, 0,721 mmol), (-)-5-((ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluoroanilina (1i) (0,195 g, 0,721 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió 2-etoxiquinolona-1(2H)-carboxilato de etilo (0,178 g, 0,721 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción bruta se concentró al vacío y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice 24 g, que eluye con CMA 80 en cloroformo proporcionó del 0 al 100 %) para proporcionar (2R,4R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-((+)-(ciclopropilmetilamino)(fenil)metil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (3a) (25 mg, 0,047 mmol, rendimiento del 6,45 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,61 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,14 - 7,98 (m, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,32 - 7,23 (m, 4H), 7,21 - 7,09 (m, 3H), 5,30 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,51 (dd, $J = 9,0, 4,7$ Hz, 1H), 4,34 (q, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,69 (dd, $J = 10,0, 5,2$ Hz, 1H), 3,48 (dd, $J = 10,0, 4,1$ Hz, 1H), 2,39 (m, 2H), 2,27 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,90 (m, 1H), 0,90 (m, 1H), 0,43 - 0,30 (m, 2H), 0,06 - 0,02 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128,88; Espectrometría de masas (ES^+) 537,4, 539,5 (M, M+2), (ES^-) 537,3, 535,4 (M, M-2); Pureza por HPLC 96,99 %; Rotación óptica: $[\alpha]_D = (+) 132$ [0,2, MeOH].

Esquema 4



Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (4g)

Etapa: 1 Preparación de 3-(3-ciclopropilacrililoil)benzonitrilo (4b)

A una solución agitada de 3-acetilbenzonitrilo (4a) (50 g, 344 mmol) en metanol (800 mL) a 0 °C se añadió ciclopropanocarboxaldehído (41 mL, 549 mmol) seguido de hidróxido de potasio (solución acuosa 1M, 67 mL, 67 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 14 h. La reacción se acidificó con HCl hasta pH-6 (75 mL, 1 N) y se concentró al vacío mientras se mantiene la temperatura del baño más abajo de 35 °C. El residuo se diluyó con acetato de etilo (1200 mL) y se lavó con agua (800 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (800 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 3-(3-ciclopropilacrililoil)benzonitrilo (4b) (72,42 g) bruto como un líquido incoloro, que se usó como tal en la siguiente etapa; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,19 (dp, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 8,11 (dddt, *J* = 6,3, 3,7, 2,6, 1,4 Hz, 1H), 7,80 - 7,65 (m, 2H), 7,32 (dd, *J* = 15,1, 7,6 Hz, 1H), 6,60 (ddd, *J* = 15,0, 11,3, 10,4 Hz, 1H), 1,91-1,74 (m, 1H), 1,04 (m, 2H), 0,85 -0,75 (m, 2H).

Etapa 2: Preparación de 3-(3-ciclopropilpropanoil)benzonitrilo (4c)

A una solución agitada de 3-(3-ciclopropilacrililoil)benzonitrilo (4b) (65,7 g, 333 mmol) en benceno (750 mL) se añadió hidruro de tri-*n*-butilestaño (185 mL, 666 mmol) y se calentó a reflujo durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, que eluye con acetato de etilo en hexanos del 0 al 100 %) para proporcionar 3-(3-ciclopropilpropanoil)benzonitrilo (4c) (23,3, 116,9 mmol, rendimiento del 34 %) como un aceite incoloro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,41 (td, *J* = 1,8, 0,6 Hz, 1H), 8,24 (ddd, *J* = 7,9, 1,8, 1,2 Hz, 1H), 8,09 (dt, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,73 (td, *J* = 7,8, 0,6 Hz, 1H), 3,15 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,52 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 0,81 - 0,64 (m, 1H), 0,46 - 0,26 (m, 2H), 0,13 - 0,00 (m, 2H); MS (ES-) 198,2 (M-1).

Etapa-3: Preparación de (-)-N-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (4d)

El compuesto (4d) se preparó a partir de 3-(3-ciclopropilpropanoil)benzonitrilo (4c) (22,8 g, 114 mmol) y (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (13,95 g, 114 mmol), mediante el uso del procedimiento informado en la etapa 3 del Esquema 1 para proporcionar (-)-N-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (4d) (21,8 g, 72,1 mmol, rendimiento del 63 %) como un jarabe de color amarillo claro;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,29 (s, 1H), 8,21 - 8,12 (m, 1H), 8,01 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,70 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,54 - 3,13 (m, 2H), 1,44 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,23 (s, 9H), 0,82 - 0,65 (m, 1H), 0,44 - 0,29 (m, 2H), 0,11 - 0,00 (m, 2H); MS (ES+) 303,3 (M+1); (ES-) 301,3 (M-1); Rotación óptica: [α]_D (-) 66,92 (0,26, MeOH).

Etapa-4: Preparación de (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (4e)

A una solución agitada de (-)-N-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (4d) (17,72 g, 58,6 mmol) en tolueno (350 mL) a -20 °C se añadió gota a gota una solución recién preparada de bromuro (3-(bis(trimetilsilil)amino)-4-fluorofenil)de magnesio (1c) (160 mL, 120 mmol, 0,75 N) durante un período de 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 1 h y se inactivó con KHSO₄ acuoso 1 N (275 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se diluyó con agua (100 mL) se basificó con NaOH 2 N a pH 8 y se extrajo con acetato de etilo (600 mL, 300 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 300 mL), salmuera (300 mL), se secaron y se concentraron al vacío hasta la sequedad. El residuo bruto se trituró con acetato de etilo y el sólido obtenido se recogió mediante filtración para obtener, al secar al vacío, (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (4e) (10,4 g, rendimiento del 42,91 %) como un sólido blanco. El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, que eluye con acetato de etilo en hexanos del 0 al 50 %) para dar (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (4e) (4,11 g, rendimiento del 16,95 %) como un sólido blanco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,78 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,70 (dt, *J* = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,62 (dt, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 11,3, 8,5 Hz, 1H), 6,72 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 6,47 (ddd, *J* = 8,5, 4,3, 2,4 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 2,66-2,40 (m, 2H), 1,20-1,03 (m, 1H), 1,12 (s, 9H), 1,01-0,81 (m, 1H), 0,72- 0,57 (m, 1H), 0,36 (m, 2H), 0,03-0,15 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -137,34; MS (ES+): 436,4 (M+Na); IR (KBr) 2235 cm⁻¹; Rotación óptica: [α]_D (-) 107,95 (0,78, MeOH); Análisis calculado para C₂₃H₂₈FN₃OS: C, 66,80; H, 6,82; N, 10,16; Encontrado: C, 67,06; H, 6,82; N, 10,28.

Etapa-5: Preparación de (2R,4R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (4f).

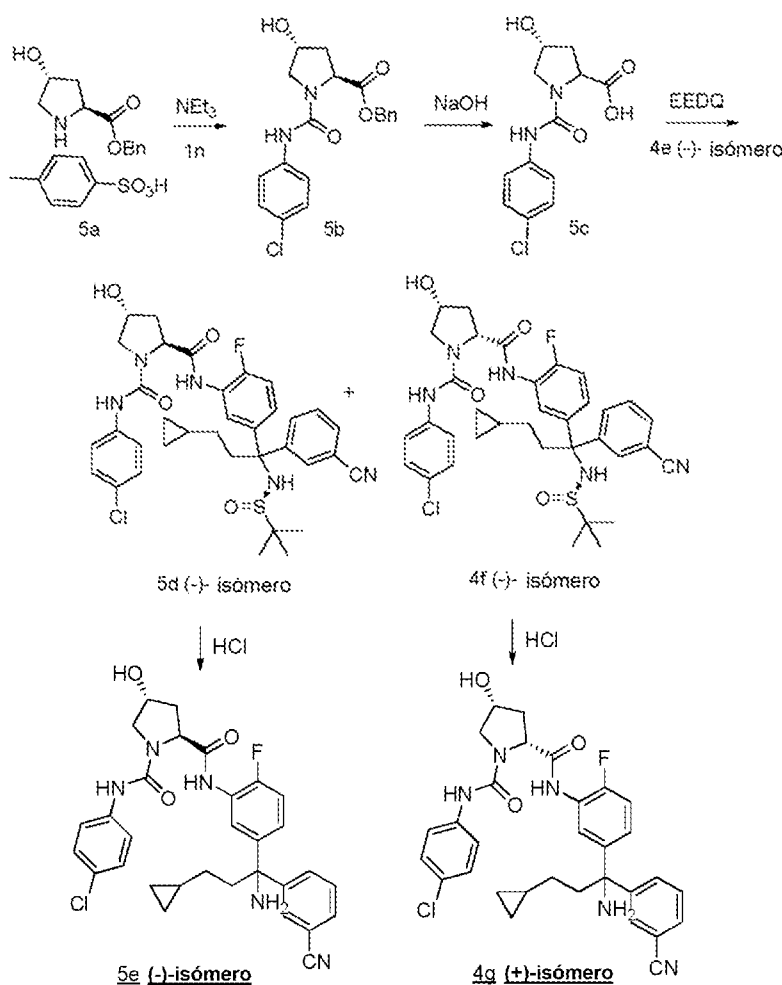
A una mezcla de ácido (2R,4R)-1-(4-clorofenilcarbamoil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (1o) (0,2 g, 0,703 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (4e) (0,291 g, 0,703 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió 2-etoxiquinolona-1(2H)-carboxilato de etilo (0,174 g, 0,703 mmol) y se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (24 g de gel de sílice, que eluye con CMA 80 en cloroformo proporcionó del 0 al 100 %) para proporcionar (2R,4R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-

dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (4f) (175 mg, 0,257 mmol, rendimiento del 36,6 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,66 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,61 - 7,47 (m, 4H), 7,31 - 7,24 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,33 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 4,51 (dd, $J = 9,0, 4,7$ Hz, 1H), 4,34 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 3,68 (dd, $J = 10,0, 5,2$ Hz, 1H), 3,49 (dd, $J = 10,0, 3,9$ Hz, 1H), 2,78 - 2,53 (m, 2H), 2,38 (s, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,13 (s, 10H), 0,90 (m, 1H), 0,63 (m, 1H), 0,34 (m, 2H), -0,03 - -0,19 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128,58; MS (ES+) 680,5 (M+1), 702,5, 704,5 (M+Cl), (ES-) 714,4, 716,5 (M+Cl); IR (KBr) 2231 cm^{-1} ; Rotación óptica: $[\alpha]_D = (-) 19,4$ [0,175, MeOH].

Etapa 6: Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (4g)

A una solución agitada de (2R,4R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (4f) (160 mg, 0,235 mmol) en etanol (10 mL) se añadió de forma cónica. HCl (0,098 mL, 1,176 mmol) y se calentó a reflujo durante 1 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 12 g, que eluye con CMA 80 al 0-100 % en cloroformo) para proporcionar (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (4g) (42 mg, 0,073 mmol, rendimiento del 31,0 %) como un sólido incoloro; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,61 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,08 - 7,99 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,59 - 7,51 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,32 - 7,23 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 5,30 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,50 (dd, $J = 9,1, 4,7$ Hz, 1H), 4,34 (q, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,68 (dd, $J = 10,1, 5,3$ Hz, 1H), 3,48 (dd, $J = 10,1, 4,0$ Hz, 1H), 2,46 - 2,28 (m, 3H), 2,27 - 2,16 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,02 (m, 2H), 0,70 - 0,56 (m, 1H), 0,34 (m, 2H), -0,08 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -129,29; MS (ES-) 575,3 (M-1); Pureza por HPLC 94,3 %; Análisis calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{ClFN}_5\text{O}_3, 0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 63,64; H, 5,51; N, 11,97; Encontrado: C, 63,68; H, 5,75; N, 11,77; Rotación óptica: $[\alpha]_D = (+) 93,53$ [0,34, MeOH].

Esquema 5



Preparación de (2S,4R)-N2-(5-((-)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (5e)

Etapa-1: Preparación de 1-(4-clorofenilcarbamoil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-bencilo (5b)

Se goteó diisopropiletilamina (1,918 mL, 10,98 mmol) a una suspensión de 4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de 4-metilbencenosulfonato de (2S,4R)-bencilo (5a) (4,32 g, 10,98 mmol) en diclorometano anhidro (100 mL) agitado a temperatura ambiente durante 10 minutos, seguido de la adición de 1-cloro-4-isocianatobenceno (1n) (1,686 g, 10,98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se vertió en agua (50 mL). El sólido separado se recogió mediante filtración para proporcionar 1-(4-clorofenilcarbamoil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-bencilo (5b) como un sólido blanco. El filtrado se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL), las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se combinó con un sólido filtrado para obtener 1-(4-clorofenilcarbamoil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-bencilo (5b) (4,7 g, 12,54 mmol) como un sólido blanco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,54 (s, 1H), 7,61 - 7,45 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 5H), 7,31 - 7,25 (m, 2H), 5,21 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,19 - 5,06 (m, 2H), 4,47 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,63 (dd, J = 10,5, 4,6 Hz, 1H), 3,49 - 3,39 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,94 (m, 1H); MS (ES+) 375,4 (M+1), 397,4 (M+Na), 749,6 (2M+1), 771,6 (2M+Na), (ES-) 373,3 (M-1), 419,3 (M+Cl); Rotación óptica: [α]_D = (-) 70,08 [0,625, MeOH].

Etapa-2: Preparación de ácido (4R)-1-(4-clorofenilcarbamoil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (5c)

A una solución agitada de 1-(4-clorofenilcarbamoil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-bencilo (5b) (3 g, 8,00 mmol) en metanol (30 mL) a temperatura ambiente se añadió hidróxido de sodio (1,601 g, 40,0 mmol) y se agitó durante 2 h. La reacción se concentró al vacío para eliminar el metanol. El residuo se disolvió en agua (10 mL) y se lavó con acetato de etilo (2 x 20 mL). La capa acuosa se acidificó con HCl conc. hasta pH 2, se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 50 mL), salmuera (50 mL), se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido (4R)-1-(4-clorofenilcarbamoil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (5c) (1 g, 3,51 mmol, rendimiento del 43,9 %) como un sólido blanco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,21 (s, 1H), 8,45 (2s, 1H), 7,61 - 7,42 (m, 2H), 7,37 - 7,21 (m, 2H), 5,17 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,32 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,34 - 3,21 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,22 - 2,00 (m, 1H); MS (ES+) 285,2 (M+1), 307,1 (M+Na), (ES-) 283,1 (M-1).

Etapa-3: Preparación de (2S,4R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (5d) y (2R,4R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (4f).

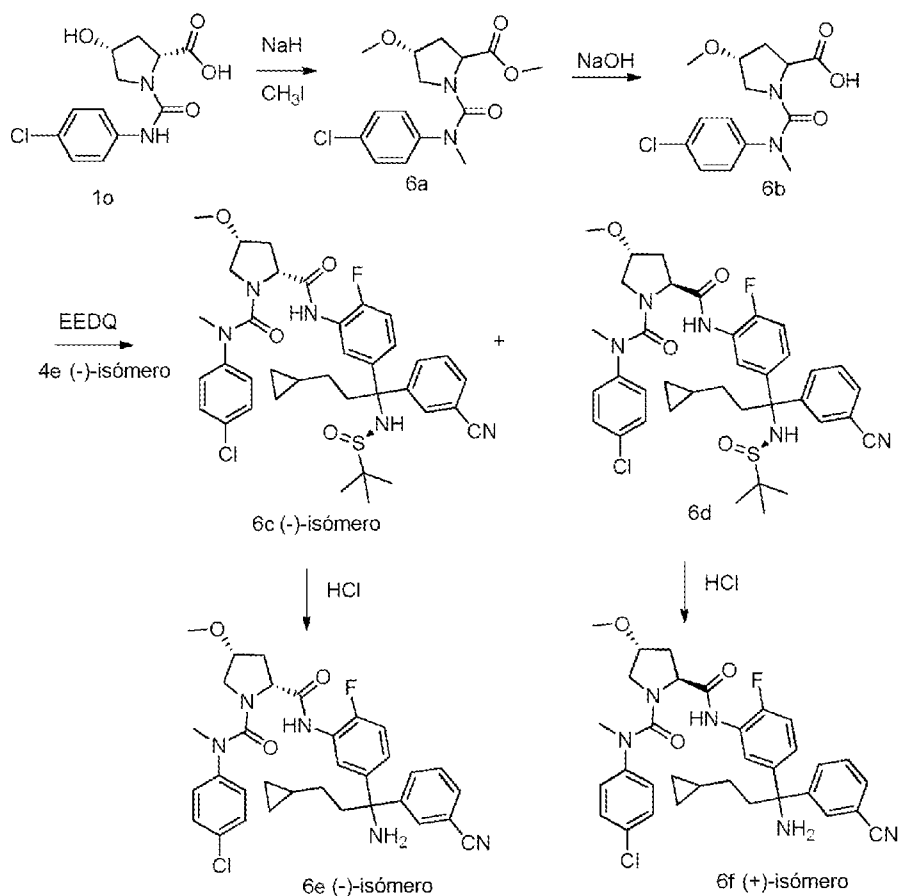
La reacción del ácido (4R)-1-(4-clorofenilcarbamoil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (5c) (550 mg, 1,932 mmol) con (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropano-2- sulfonamida (4e) (799 mg, 1,932 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) mediante el uso de 2-etoxiquinolina-1(2H)-carboxilato de etilo (478 mg, 1,932 mmol) como se informó en la etapa 5 del Esquema 4 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice 24 g, que eluye con CMA 80 en cloroformo proporcionó del 0 al 100 %)

1. (2R,4R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (4f) (267 mg, 0,393 mmol, rendimiento del 20,32 %) como un sólido blanco, seguido de.
2. (2S,4R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (5d) (203 mg, 0,298 mmol, rendimiento del 15,45 %) como un sólido de color naranja claro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,84 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,70 (dt, J = 7,3, 1,5 Hz, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,31 - 7,23 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,18 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 4,66 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,47 - 3,37 (m, 1H), 2,68 - 2,54 (m, 2H), 2,17-2,05 (m, 1H), 2,06 - 1,87 (m, 1H), 1,11 (s, 10H), 0,89 (m, 1H), 0,72-0,49 (m, 1H), 0,33 (m, 2H), -0,02 - -0,20 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ - 127,00; MS (ES-) 678,4, 679,5 (M-1); Rotación óptica [α]_D = (-) 190 [0,08, MeOH].

Etapa-4: Preparación de (2S,4R)-N2-(5-((-)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)-4- hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (5e)

La reacción de (2S,4R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (5d) (183 mg, 0,269 mmol) en etanol (5 mL) mediante el uso de cono. HCl (0,224 mL, 2,69 mmol) como se informó en el Esquema 4, etapa 6 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 12 g que eluye con 0 a 30 % de CMA 80 en cloroformo) (2 S,4R)-N2-(5-((-)-1 -amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N 1-(4-clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (5e) (100 mg, 0,174 mmol, rendimiento del 64,5 %) como un sólido incoloro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,77 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 2H), 7,57 - 7,51 (m, 2H), 7,45 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 2H), 7,15 - 7,08 (m, 2H), 5,17 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,67 (dd, J = 10,3, 4,6 Hz, 1H), 3,43 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,25 - 2,07 (m, 3H), 2,03 - 1,89 (m, 1H), 1,09 - 0,93 (m, 2H), 0,62 (m, 1H), 0,38 - 0,28 (m, 2H), -0,04 - -0,14 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -127,76; MS (ES+) 598,4, (M+Na); HPLC: 5,12 minutos. (93,86 %); Rotación óptica [α]_D = (-) 96,05 [0,86, MeOH].

Esquema 6 de Referencia



Preparación de (2R,4R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxi-N1-metilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (6c) y (2S,4R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxi-N1-metilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (6d)

Etapas-1: Preparación de 1-((4-clorofenil)(metil)carbamoil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxilato de (4R)-metilo (6a)

A una solución agitada de ácido (2R,4R)-1-(4-clorofenilcarbamoil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (1a) (0,837 g, 2,94 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) a 0 °C se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 0,941 g, 23,52 mmol) y se agitó a 0 °C durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió a 0 °C yoduro de metilo (1,471 mL, 23,52 mmol) y se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó mediante la adición de KHSO₄ acuoso 1 N (15 mL), agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 50 mL) salmuera (50 mL), se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna [gel de sílice, 40 g, que eluye con acetato de etilo (9:1) y metanol en hexanos del 0 al 40 %] para proporcionar 1-((4-clorofenil)(metil)carbamoil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxilato de ((4R)-metilo (6a) (250 mg, 0,765 mmol, rendimiento del 26,0 %) se usó en la siguiente reacción; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,49 - 7,40 (m, 2H), 7,37 - 7,30 (m, 2H), 4,54 - 4,30 (m, 1H), 3,90 - 3,74 (m, 1H), 3,67 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 3,29 - 3,18 (m, 1H), 3,11 (2s, 3H), 3,06 (2s, 3H), 2,70 - 2,21 (m, 2H), 1,80 - 1,60 (m, 1H); MS (ES⁺) 349,3 (M+1).

Etapas-2: Preparación de ácido ((4R)-1-((4-clorofenil)(metil)carbamoil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (6b)

A una solución agitada de 1-((4-clorofenil)(metil)carbamoil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxilato de (4R)-metilo (6a) (250 mg, 0,765 mmol) en metanol (10 mL) a temperatura ambiente se añadió hidróxido de sodio (0,765 mL, 3,06 mmol, acuoso 4 N), se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se concentró al vacío para eliminar el metanol. El residuo se disolvió en agua (30 mL), se acidificó con KHSO₄ 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido ((4R)-1-((4-clorofenil)(metil)carbamoil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (6b) (230 mg, 0,735 mmol, rendimiento del 96 %) como un sólido blanco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,64 (s, 1H), 7,47-7,31 (m, 4H), 4,40 - 4,24 (m, 1H), 3,90 - 3,73 (m, 1H), 3,33 - 3,16 (m, 1H), 3,11 (2s, 3H), 3,08 (2s, 3H), 2,50 - 2,19 (m, 2H), 1,80 - 1,57 (m, 1H); MS (ES⁺) 313,3, (ES⁻) 311,2 (M-1).

Etapa-3: Preparación de (2R,4R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxi-N1-metilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (6c) y (2S,4R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxi-N1-metilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (6d)

A una mezcla de ácido ((4R)-1-((4-clorofenil)(metil)carbamoil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (6b) (230 mg, 0,735 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (4e) (304 mg, 0,735 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió 2-etoxiquinolona-1(2H)-carboxilato de etilo (EEDQ, 182 mg, 0,735 mmol) y se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 40 g, que eluye con CMA 80 en cloroformo, del 0 al 100 %) para obtener:

1. (2R,4R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxi-N1-metilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (6c) (279 mg, 0,394 mmol, rendimiento del 53,6 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,89 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,73 (dt, $J = 7,4, 1,3$ Hz, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 1H), 7,54 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,40 (s, 4H), 7,21 (dd, $J = 10,5, 8,8$ Hz, 1H), 7,17 - 7,05 (m, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,75 - 4,56 (m, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,03 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,78 - 2,67 (m, 2H), 2,66 - 2,54 (m, 1H), 2,47 - 2,23 (m, 1H), 1,82 - 1,61 (m, 1H), 1,15 (d, $J = 1,4$ Hz, 9H), 1,14-1,00 (m, 1H), 1,04 - 0,76 (m, 1H), 0,66 (m, 1H), 0,36 (m, 2H), 0,08 - -0,11 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -126,84; MS (ES+) 708,6 (M+1), 730,6, 732,6 (M+Cl), (ES-) 706,6, 708,6 (M-1).
2. (2S,4R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxi-N1-metilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (6d) (200 mg, 0,282 mmol, rendimiento 38,4 %) como un sólido blanco: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,73 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,81 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,72 (dt, $J = 7,4, 1,3$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,40 (s, 4H), 7,22 (dd, $J = 10,4, 8,7$ Hz, 1H), 7,14 (m, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,58 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,94 - 3,79 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 1,74 - 1,50 (m, 1H), 1,28-1,16 (m, 1H), 1,15 (2s, 9H), 0,99 - 0,78 (m, 1H), 0,66 (m, 1H), 0,37 (m, 2H), 0,10 - -0,11 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -127,21; MS (ES+) 708,6 (M+1), 730,6, 732,6 (M+Cl), (ES-) 706,6, 708,6 (M-1).

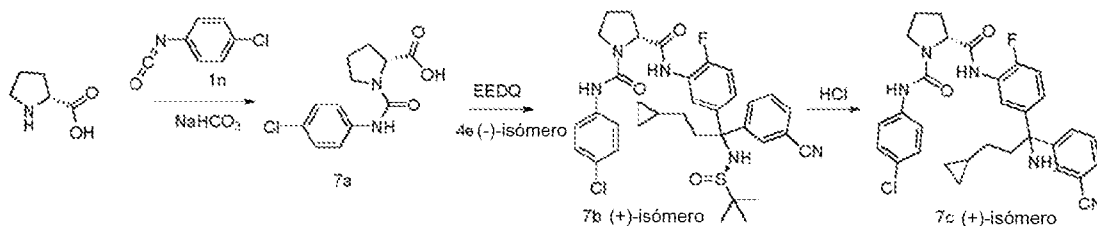
Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)-4-metoxi-N1-metilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (6e)

La reacción de (2R,4R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxi-N1-metilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (6c) (170 mg, 0,240 mmol) en etanol (5 mL) mediante el uso de HCl conc. (0,200 mL, 2,400 mmol) como se indica en el Esquema 4, etapa 6 para la preparación del compuesto 4g dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 12 g, que eluye con 0 a 30 % de CMA 80 en cloroformo) (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)-4-metoxi-N1-metilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (6e) (115 mg, 0,190 mmol, rendimiento del 79 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,65 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,89 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,66 (ddt, $J = 10,3, 7,7, 1,4$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,46 - 7,34 (m, 4H), 7,19-7,12 (m, 2H), 4,56 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,93 - 3,77 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,61 - 2,39 (m, 2H), 2,36 (s, 2H), 2,31-2,14 (m, 2H), 1,72-1,52 (m, 1H), 1,13-0,97 (m, 2H), 0,77 - 0,57 (m, 1H), 0,42 - 0,27 (m, 2H), 3,42 - 3,19 (m, 1H), -0,00 - -0,07 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128,01; MS (ES+) 626,4, 628,4 (M+Na); Pureza por HPLC 99,04 %; Rotación óptica $[\alpha]_D = (-) 142,49$ [1,005, MeOH].

Preparación de (2S,4R)-N2-(5-(+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)-4-metoxi-N1-metilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (6f).

La reacción de (2S,4R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxi-N1-metilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (6d) (238 mg, 0,336 mmol) en etanol (5 mL) mediante el uso de HCl conc. (0,280 mL, 3,36 mmol) como se informó en el Esquema 4, etapa 6 para la preparación del compuesto 4g dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 12 g, que eluye con 0 a 30 % de CMA 80 en cloroformo) (2S,4R)-N2-(5-(+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)-4-metoxi-N1-metilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (6f) (106 mg, 0,175 mmol, rendimiento 52,2 %) como blanco sólido; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,81 (s, 1H), 7,98 - 7,91 (m, 1H), 7,89 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,70 - 7,62 (m, 2H), 7,48 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 1,5$ Hz, 4H), 7,18 - 7,10 (m, 2H), 4,63 (dd, $J = 10,3, 7,0$ Hz, 1H), 3,80 (t, $J = 3,5$ Hz, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,02 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,05 (m, 2H), 0,66 (m, 1H), 0,36 (m, 2H), -0,03 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -127,42; MS (ES+) 626,4, 627,5 (M+Na), (ES-) 602,5, 603,3 (M-1); Pureza por HPLC 91,30 %; Rotación óptica $[\alpha]_D = (+) 189,77$ [0,86, MeOH].

Esquema 7



Preparación de (R)-N2-(5-((+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (7c)

Etapas: Preparación de ácido (R)-1-(4-clorofenilcarbamoil)pirrolidin-2-carboxílico (7a)

La reacción de D-Prolina (1,0 g, 8,69 mmol) en bicarbonato de sodio acuoso (69,5 mL, 34,7 mmol, 0,5 M) con isocianato de 4-clorofenilo (1n) (2,223 mL, 17,37 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 9 del Esquema 1 dio ácido (R)-1-(4-clorofenilcarbamoil)pirrolidin-2-carboxílico (7a) (1,6 g, 5,95 mmol, rendimiento del 68,6 %) como un sólido blanco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,45 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,66 - 7,41 (m, 2H), 7,41 - 7,09 (m, 2H), 4,44 - 4,16 (m, 1H), 3,67 - 3,38 (m, 2H), 2,28 - 2,05 (m, 1H), 1,92 (m, 3H); MS (ES⁺) 269,1 (M+1), 291,2, 293,2 (M+Na), (ES⁻) 267,2, 269,1 (M-1); Rotación óptica [α]_D = (+) 59,33 [0,3, MeOH].

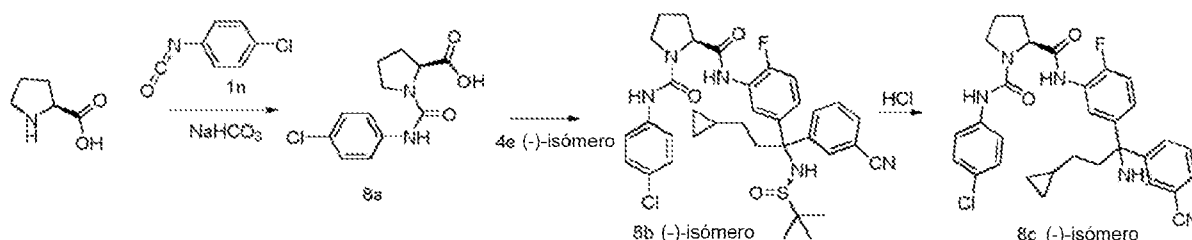
Etapas: Preparación de (R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-((+)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopilpropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (7b)

La reacción del ácido (R)-1-(4-clorofenilcarbamoil)pirrolidin-2-carboxílico (7a) (0,5 g, 1,861 mmol), (R)-N-((+)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopilpropil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (4e) (0,770 g, 1,861 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL) mediante el uso de 2-etoxiquinolona-1(2H)-carboxilato de etilo (0,460 g, 1,861 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 10 del Esquema 1 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice 25 g, que eluye con CMA 80 en cloroformo del 0 al 100 %) (R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-((+)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopilpropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (7b) (1,08 g, 1,626 mmol, rendimiento del 87 %) como un sólido incoloro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,84 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,92 (d, J = 13 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,71 (dt, J = 7,3, 1,4 Hz, 1H), 7,65 - 7,44 (m, 4H), 7,32-7,24 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 10,4, 8,7 Hz, 1H), 7,16-7,03 (m, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,68 - 4,45 (m, 1H), 3,71 - 3,55 (m, 2H), 3,56-3,42 (m, 1H), 2,77 - 2,55 (m, 1H), 2,22 - 2,04 (m, 1H), 1,95 (m, 4H), 1,12 (s, 9H), 1,00 - 0,75 (m, 1H), 0,74 - 0,50 (m, 1H), 0,41 - 0,26 (m, 2H), 0,10 - -0,25 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -127,07; MS (ES⁺) 686,5, 688,5 (M+Na); Rotación óptica [α]_D = (+) 142,65 [0,415, MeOH].

Etapas: (R)-N2-(5-((+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (7c)

La reacción de (R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-((+)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopilpropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (7b) (0,9 g, 1,355 mmol) en etanol (20 mL) mediante el uso de HCl conc. (1,129 mL, 13,55 mmol) como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 25 g, que eluye con CMA 80 en cloroformo del 0 al 30 %) (R)-N2-(5-((+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (7c) (200 mg, 0,357 mmol, rendimiento del 26,4 %) como un sólido blanco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,76 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,63 (ddt, J = 7,8, 6,1, 1,3 Hz, 2H), 7,59 - 7,51 (m, 2H), 7,46 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,33 - 7,23 (m, 2H), 7,19 - 7,05 (m, 2H), 4,64-4,52 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 2,31 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 1,96 (m, 3H), 1,04 (m, 2H), 0,63 (m, 1H), 0,33 (m, 2H), - 0,07 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -127,97; MS (ES⁺) 582,4 (M+Na), (ES⁻) 558,5 (M-1), 594,3, 596,3 (M+Cl); IR(KBr) 3385, 2229, 1657, 1527, 1494, 1406 cm⁻¹; Rotación óptica [α]_D = (+) 23,57 [0,28, MeOH].

Esquema 8



Preparación de (S)-N2-(5-((-)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)pirrolidin-1,2-

dicarboxamida (8c)

Etapla-1: Preparación de ácido (S)-1-(4-clorofenilcarbamoil)pirrolidin-2-carboxílico (8a)

La reacción de L-Prolina (1,0 g, 8,69 mmol) en bicarbonato de sodio acuoso (69,5 mL, 34,7 mmol, 0,5 M) con isocianato de 4-clorofenilo (1n) (2,223 mL, 17,37 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 9 del Esquema 1 dio ácido (S)-1-(4-clorofenilcarbamoil)pirrolidin-2-carboxílico (8a) (1,643 g, 6,11 mmol, rendimiento del 70,4 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,45 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,60 - 7,45 (m, 2H), 7,34 - 7,20 (m, 2H), 4,39 - 4,19 (m, 1H), 3,63 - 3,39 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,02 - 1,80 (m, 4H); MS (ES+) 269,3 (M+1), 291,3, 293,3 (M+Na); (ES-) 267,2 (M-1) Rotación óptica $[\alpha]_D = (-)$ 51,85 [0,27, MeOH].

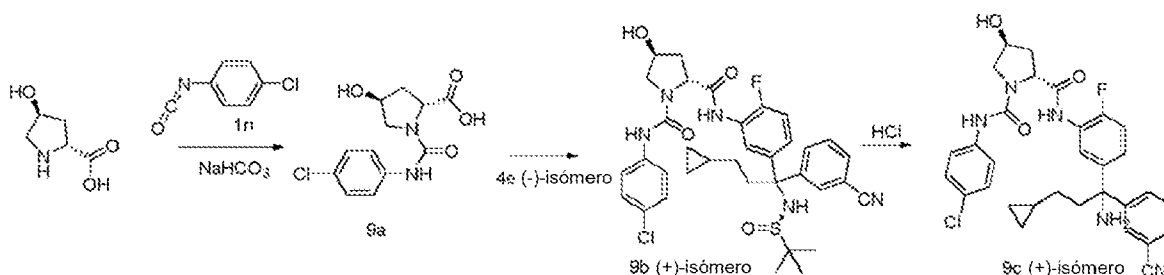
Etapla-2: Preparación de (S)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-(R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (8b)

La reacción del ácido (S)-1-(4-clorofenilcarbamoil)pirrolidin-2-carboxílico (8a) (0,5 g, 1,861 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (4e) (0,770 g, 1,861 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL) mediante el uso de 2-etoxiquinolona-1(2H)-carboxilato de etilo (0,46 g, 1,861 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 10 del Esquema 1 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 25 g, que eluye con CMA 80 en cloroformo del 0 al 100 %) (S)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-(R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (8b) (1,002 g, 1,509 mmol, rendimiento del 81 %) como un sólido incoloro; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,83 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,02 - 7,91 (m, 1H), 7,78 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,71 (dt, $J = 13, 1,5$ Hz, 1H), 7,61 - 7,45 (m, 4H), 7,32 - 7,25 (m, 2H), 7,20 (dd, $J = 10,4, 8,7$ Hz, 1H), 7,15 - 7,04 (m, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,72 - 4,49 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,58 - 3,42 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,06 - 1,85 (m, 4H), 1,12 (s, 10H), 0,97 - 0,78 (m, 1H), 0,70 - 0,54 (m, 1H), 0,45 - 0,26 (m, 2H), 0,02 - -0,17 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -127,28; MS (ES+) 686,5, 688,5 (M+Na) Rotación óptica $[\alpha]_D = (-)$ 208,15 [0,27, MeOH].

Etapla 3: (S)-N2-(5-((-)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (8c)

La reacción de (S)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-(R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (8b) (0,9 g, 1,355 mmol) en etanol (20 mL) mediante el uso de HCl conc. (1,129 mL, 13,55 mmol) como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice 25 g, que eluye con CMA 80 en cloroformo del 0 a 30 %) (S)-N2-(5-((-)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (8c) (300 mg, 0,536 mmol, rendimiento del 39,5 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,76 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 7,86 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,63 (ddt, $J = 7,8, 4,7, 1,3$ Hz, 2H), 7,59 - 7,51 (m, 2H), 7,46 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 2H), 7,12 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 4,66 - 4,45 (m, 1H), 3,69 - 3,54 (m, 1H), 3,56 - 3,42 (m, 1H), 2,37 - 2,28 (m, 2H), 2,27 - 2,06 (m, 2H), 2,04 - 1,86 (m, 4H), 1,11 - 0,89 (m, 2H), 0,73 - 0,54 (m, 1H), 0,40 - 0,25 (m, 2H), -0,02 - -0,15 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -128,04; MS (ES+) 582,4; 584,5 (M+Na), (ES-) 558,4 (M-1); IR (KBr) 3386, 2229, 1655, 1594, 1526, 1494, 1405 cm^{-1} ; Rotación óptica $[\alpha]_D = (-)$ 102,42 [1,035, MeOH]; Análisis calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_2$; C, 66,48; H, 5,58; N, 12,50; Encontrado: C, 66,23; H, 5,71; N, 12,24.

Esquema 9



Preparación de (2R,4S)-N2-(5-(+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (9c)

Etapla-1: Preparación de ácido (2R,4S)-1-(4-clorofenilcarbamoil)-4 hidroxipirrolidin-2-carboxílico (9a)

La reacción del ácido (2S,4S)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (trans-D-4-hidroxiprolina, 1,0 g, 7,63 mmol) en bicarbonato de sodio acuoso (61,0 mL, 30,5 mmol, 0,5 M) con isocianato de 4-clorofenilo (1n) (1,952 mL, 15,25 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 9 del Esquema 1 dio ácido (2R,4S)-1-(4-clorofenilcarbamoil)-4 hidroxipirrolidin-2-carboxílico (9a) (1,643 g, 5,77 mmol, rendimiento del 76 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,43 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,57 - 7,48 (m, 2H), 7,31 - 7,22 (m, 2H),

5,16 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 4,34 (m, 2H), 3,60 (dd, $J = 10,4, 4,6$ Hz, 1H), 3,45 - 3,35 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,92 (m, 1H); MS (ES+) 285,3 (M+1), 307,2, 309,3 (M+Na), (ES-) 283,2, 285,3 (M-1); Rotación óptica $[\alpha]_D = (+)54,375$ [0,32, MeOH].

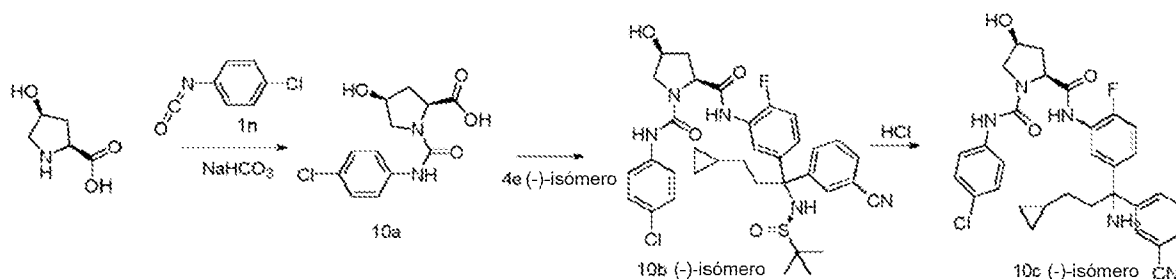
Etapa-2: Preparación de (2R,4S)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-((+)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (9b)

La reacción del ácido (2R,4S)-1-(4-clorofenilcarbamoil)-4 hidroxipirrolidin-2-carboxílico (9a) (0,7 g, 2,459 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (4e) (1,017 g, 2,459 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL) mediante el uso de 2-etoxiquinolona-1(2H)-carboxilato de etilo (0,608 g, 2,459 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 10 del Esquema 1 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 25 g, que eluye con CMA 80 en cloroformo del 0 al 100 %) (2R,4S)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-((+)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (9b) (1,37 g, 2,014 mmol, rendimiento del 82 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,86 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,91 (dd, $J = 7,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,78 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,71 (dt, $J = 7,4, 1,4$ Hz, 1H), 7,63 - 7,45 (m, 4H), 7,31 - 7,23 (m, 2H), 7,19 (dd, $J = 10,3, 8,7$ Hz, 1H), 7,14-7,03 (m, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,19 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 4,66 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,67 (dd, $J = 10,4, 4,6$ Hz, 1H), 3,44 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 2,80-2,53 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,04 - 1,84 (m, 1H), 1,12 (s, 10H), 1,05 (s, 1H), 0,90 (s, 1H), 0,63 (s, 1H), 0,39 - 0,27 (m, 2H), -0,03 - -0,16 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -126,81; MS (ES+) 702,5, 704,5 (M+Na); Rotación óptica $[\alpha]_D = (+)20-71$ [0,28, MeOH].

Etapa 3: (2R,4S)-N2-(5-((+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (9c)

La reacción de (2R,4S)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-((+)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (9b) (0,725 g, 1,066 mmol) en etanol (20 mL) mediante el uso de HCl conc. (0,888 mL, 10,66 mmol) como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice 25 g, que eluye con CMA 80 en cloroformo del 0 al 30 %) (2R,4S)-N2-(5-((+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (9c) (210 mg, 0,365 mmol, rendimiento 34,2 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,77 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,86 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,59 - 7,50 (m, 2H), 7,45 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,32 - 7,22 (m, 2H), 7,18 - 7,08 (m, 2H), 5,17 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 4,64 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,67 (dd, $J = 10,3, 4,6$ Hz, 1H), 3,47 - 3,36 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,11 - 0,91 (m, 2H), 0,62 (m, 1H), 0,41 - 0,22 (m, 2H), -0,08 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -127,52; MS (ES+) 598,4, 600,4 (M+Na), (ES-) 610,4, 612,4 (M+Cl); Rotación óptica $[\alpha]_D = (+) 132,69$ [0,82, MeOH].

Esquema 10



Preparación de (2S,4S)-N2-(5-((-)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (10c)

Etapa-1: Preparación de ácido (2S,4S)-1-(4-clorofenilcarbamoil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (10a)

La reacción del ácido (2S,4S)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (cis-L-4-hidroxiprolina, 1,0 g, 7,63 mmol) en bicarbonato de sodio acuoso (61,0 mL, 30,5 mmol, 0,5 M) con isocianato de 4-clorofenilo (1n) (1,952 mL, 15,25 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 9 del Esquema 1 dio ácido (2S,4S)-1-(4-clorofenilcarbamoil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (10a) (1,643 g, 5,77 mmol, rendimiento del 76 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,33 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,64 - 7,43 (m, 2H), 7,37 - 7,14 (m, 2H), 5,09 (s, 1H), 4,51 - 4,16 (m, 2H), 3,65 (dd, $J = 10,3, 5,6$ Hz, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 1,97 - 1,78 (m, 1H); MS (ES+) 307,2, 309,2 (M+Na), (ES-) 283,2, 285,2 (M-1); Rotación óptica $[\alpha]_D = (-) 37,74$ [0,265, MeOH].

Etapa-2: Preparación de (2S,4S)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (10b)

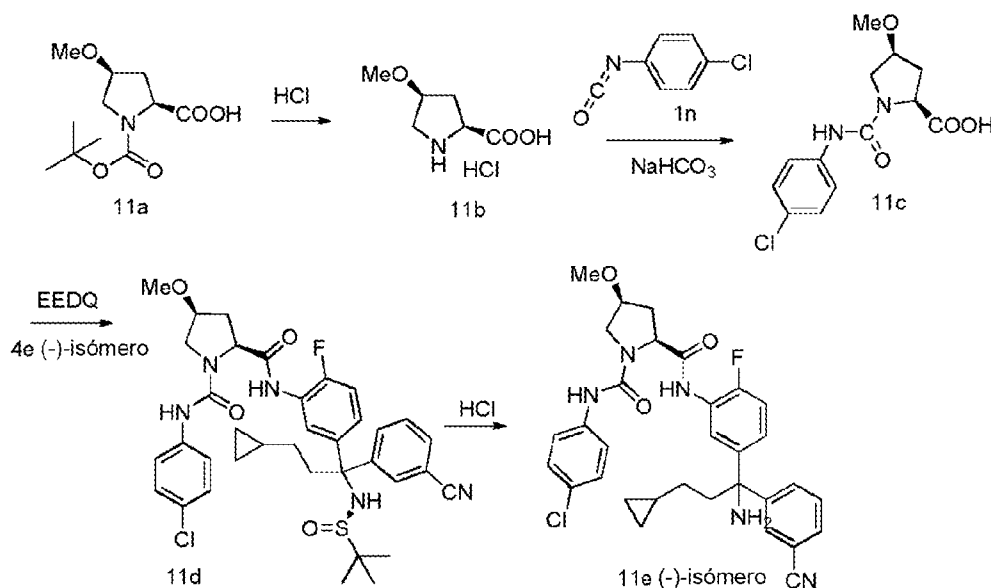
La reacción del ácido (2S,4S)-1-(4-clorofenilcarbamoil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (10a) (0,7 g, 2,459 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (4e) (1,017 g, 2,459

mmol) en tetrahidrofurano (25 mL) mediante el uso de 2-etoxiquinolona-1(2H)-carboxilato de etilo (0,608 g, 2,459 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 10 del Esquema 1 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 25 g, que eluye con CMA 80 en cloroformo del 0 al 100 %) (2S,4S)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (10b) (0,961 g, 1,413 mmol, rendimiento del 57,5 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,66 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,06 (dd, $J = 7,6, 2,4$ Hz, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,62 - 7,45 (m, 4H), 7,34 - 7,24 (m, 2H), 7,20 (dd, $J = 10,5, 8,7$ Hz, 1H), 7,14 - 7,03 (m, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,32 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,51 (dd, $J = 9,0, 4,7$ Hz, 1H), 4,39 - 4,25 (m, 1H), 3,68 (dd, $J = 10,1, 5,2$ Hz, 1H), 3,49 (dd, $J = 9,9, 3,9$ Hz, 1H), 2,75-2,51 (m, 2H), 2,49-2,20 (m, 1H), 1,97-1,81 (m, 1H), 1,13 (s, 9H), 1,07 (m, 1H), 0,90 (m, 1H), 0,64 (m, 1H), 0,40 - 0,26 (m, 2H), -0,06 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128,68; MS (ES+) 702,5, 704,5 (M+Na), (ES-) 678,6, 680,5 (M-1); Rotación óptica $[\alpha]_D = (-) 153,33$ [0,27, MeOH].

Etapla 3: Preparación de (2S,4S)-N2-(5-((-)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (10c)

La reacción de (2S,4S)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (10b) (0,5 g, 0,735 mmol) en etanol (20 mL) mediante el uso de HCl conc. (0,613 mL, 7,35 mmol) como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 25 g, que eluye con CMA 80 en cloroformo del 0 al 30 %) (2S,4S)-N2-(5-((-)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (10c) (50 mg, 0,087 mmol, rendimiento del 11,81 %) como un sólido incoloro; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,62 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,86 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,59 - 7,50 (m, 2H), 7,45 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,34 - 7,24 (m, 2H), 7,19 - 7,04 (m, 2H), 5,30 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,51 (dd, $J = 9,0, 4,7$ Hz, 1H), 4,34 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,69 (dd, $J = 10,1, 5,3$ Hz, 1H), 3,54 - 3,43 (m, 1H), 2,40 - 2,08 (m, 5H), 1,90 (m, 1H), 1,02 (m, 2H), 0,63 (m, 1H), 0,34 (m, 2H), -0,07 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -129,13; MS (ES+) 598,4, 600,4 (M+Na) Rotación óptica $[\alpha]_D = (-) 51,85$ [0,7, MeOH]; Análisis calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{ClFN}_5\text{O}_3 \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$: C, 63,15; H, 5,56; N, 11,88; Encontrado: C, 63,02; H, 5,89; N, 10,83.

Esquema 11



Preparación de (2S,4S)-N2-(5-((-)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (11e)

Etapla-1: Preparación de clorhidrato de ácido (2S,4S)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (11b)

A una solución agitada de ácido (2S,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (11a) (Preparado de acuerdo con el procedimiento informado en Benzimidazole-proline derivatives as orexin receptor antagonists and their preparation; de Boss, Christoph y otros; extraído de la solicitud Int. PCT., 2013182972, 12 de diciembre de 2013; 0,25 g, 1,019 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió HCl acuoso 6 N (0,680 mL, 4,08 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se concentró y se secó al vacío para dar clorhidrato del ácido (2S,4S)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (11b) (0,185 g, 1,019 mmol, rendimiento del 100 %) como un sólido blanco que se usó como tal en la siguiente etapa; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6/\text{D}_2\text{O}$) δ 4,42 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,38 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,25 - 3,18 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,30 (dd, $J = 7,3, 3,2$ Hz, 2H).

Etapa-2: Preparación de ácido (2S,4S)-1-(4-clorofenilcarbamoil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (11c)

La reacción del clorhidrato del ácido (2S,4S)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (11b) (182 mg, 1,0 mmol) en bicarbonato de sodio acuoso (10 mL, 20 mmol, 0,5 M) con isocianato de 4-clorofenilo (1n) (10,256 mL, 2,0 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 9 del Esquema 1 dio ácido (2S,4S)-1-(4-clorofenilcarbamoil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (11c) (133 mg, 0,445 mmol, rendimiento del 44,5 %) MS (ES+) 321,3, 323,3 (M+Na), (ES-) 297,3, 299,3 (M-1).

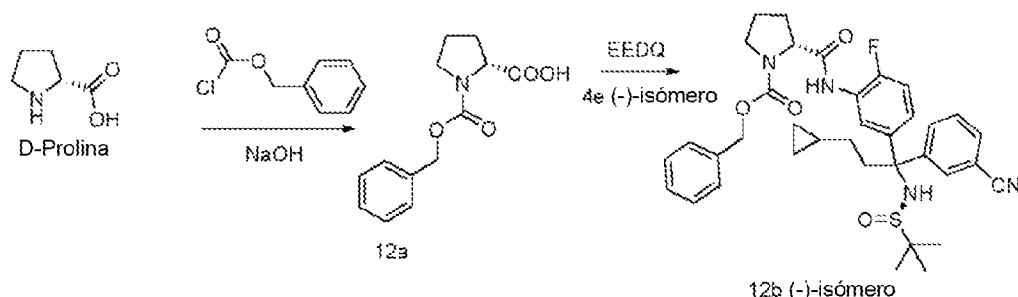
Etapa-3: Preparación de (2S,4S)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfamido)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (11d)

La reacción del ácido (2S,4S)-1-(4-clorofenilcarbamoil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (11c) (120 mg, 0,402 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropano-2-sulfamida (4e) (166 mg, 0,402 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) mediante el uso de 2-etoxiquinolina-1(2H)-carboxilato de etilo (99 mg, 0,402 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 10 del Esquema 1 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 25 g, que eluye con CMA 80 en cloroformo del 0 al 100 %) (2S,4S)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfamido)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (11d) (156 mg, 0,225 mmol, rendimiento del 55,9 %) como un sólido blanco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,51 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 13 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,64 - 7,46 (m, 4H), 7,35 - 7,25 (m, 2H), 7,24 - 7,14 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,54 (dd, *J* = 9,2, 3,9 Hz, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,72 (dd, *J* = 10,6, 5,0 Hz, 1H), 3,61 (dd, *J* = 10,0, 2,4 Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,69 - 2,51 (m, 2H), 2,43 - 2,24 (m, 1H), 2,23 - 2,06 (m, 1H), 1,12 (s, 10H), 0,99 - 0,79 (m, 1H), 0,63 (s, 1H), 0,42 - 0,27 (m, 2H), 0,06 - -0,16 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -128,19; MS (ES+) 716,6, 718,5 (M+Na).

Etapa 4: Preparación de (2S,4S)-N2-(5-((-)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (11e)

La reacción de (2S,4S)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfamido)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (11d) (0,143 g, 0,206 mmol) en etanol (20 mL) mediante el uso de HCl conc. (0,172 mL, 2,060 mmol) como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 25 g, que eluye con CMA 80 en cloroformo del 0 al 30 %) (2S,4S)-N2-(5-((-)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (11e) (80 mg, 0,136 mmol, rendimiento del 65,8 %) como un sólido blanco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,45 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,58 - 7,52 (m, 2H), 7,46 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,53 (dd, *J* = 9,1, 3,9 Hz, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,73 (dd, *J* = 10,6, 5,1 Hz, 1H), 3,61 (dd, *J* = 10,4, 3,3 Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,47 - 1,98 (m, 6H), 1,11 - 0,92 (m, 2H), 0,63 (m, 1H), 0,33 (m, 2H), -0,07 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -128,86; MS (ES+) 612,4, 614,4 (M+Na); IR (KBr) 2229 cm⁻¹; Rotación óptica [α]_D = (-)56,57 [0,495, MeOH]

Esquema 12 de Referencia



Preparación de 2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-bencilo (12b)

Etapa-1: Preparación de ácido (R)-1-(benciloxycarbonyl)pirrolidin-2-carboxílico (12a)

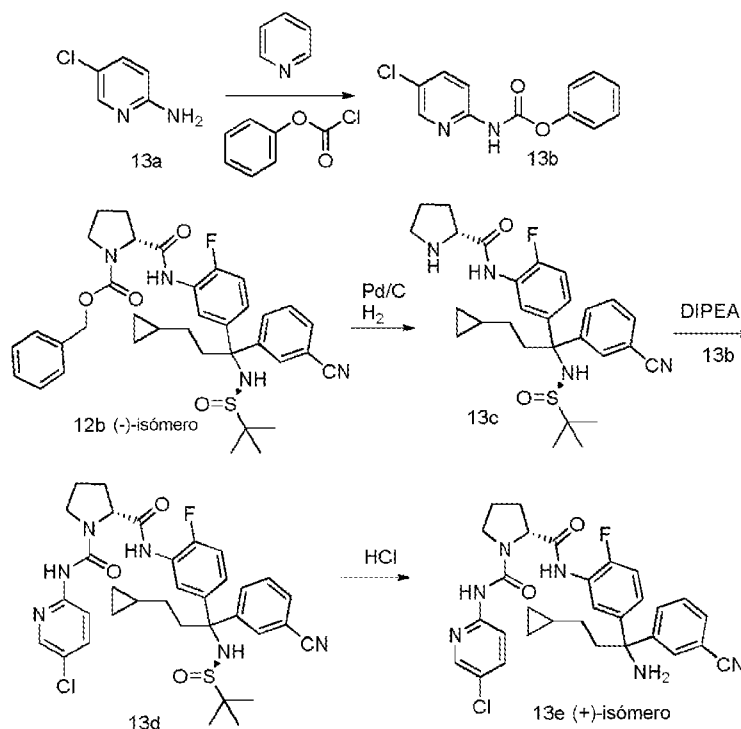
A una solución agitada de D-prolina (1,2 g, 10,42 mmol) en una solución acuosa de NaOH 2 N (20,85 mL, 41,7 mmol) a 0 °C se añadió cloroformato de bencilo (1,488 mL, 10,42 mmol) y se dejó calentar a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se lavó con MTBE (2 x 25 mL), se acidificó con HCl conc. y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 mL). Las capas de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con agua (50 mL), se secaron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido (R)-1-(benciloxycarbonyl)pirrolidin-2-carboxílico (12a) (2,41 g, 9,67 mmol, rendimiento del 93 %) que se usó como tal en la siguiente etapa; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,66 (s, 1H),

7,42 - 7,25 (m, 5H), 5,14 - 4,97 (m, 2H), 4,20 (ddd, $J = 22,7, 8,8, 3,5$ Hz, 1H), 3,50 - 3,25 (m, 2H), 2,32 - 2,08 (m, 1H), 1,97 - 1,75 (m, 3H); MS (ES+) 250,2 (M+1), 272,2 (M+Na), (ES-) 248,2 (M-1), 284,2 (M+Cl), 497,4 (2M-1).

Etapa-2: Preparación de 2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-bencilo (12b)

La reacción del ácido (R)-1-(benciloxycarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (12a) (1 g, 4,01 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (4e) (1,659 g, 4,01 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) mediante el uso de 2-etoxiquinolona-1(2H)-carboxilato de etilo (0,992 g, 4,01 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 10 del Esquema 1 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 25 g, que eluye con CMA 80 en cloroformo del 0 al 100 %) 2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-bencilo (12b) (2,4 g, 3,72 mmol, rendimiento del 93 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,86 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 7,92 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,65 - 7,56 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,29 - 7,06 (m, 5H), 5,52 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 5,14 - 4,93 (m, 2H), 4,62 - 4,38 (m, 1H), 3,58 - 3,33 (m, 2H), 2,72 - 2,57 (m, 1H), 2,33 - 2,08 (m, 1H), 1,97 - 1,73 (m, 4H), 1,12 (2s, 9H para rotámeros), 1,11-1,00 (m, 1H), 0,86 (m, 1H), 0,62 (m, 1H), 0,34 (m, 2H), 0,01 - 0,18 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -126,74; MS (ES+) 645,6 (M+1), 667,6 (M+Na), (ES-) 643,6 (M-1); Rotación óptica $[\alpha]_D = (-) 21,18$ [0,255, MeOH].

Esquema 13



Preparación de (R)-N2-(5-((+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (13e)

Etapa 1: Preparación de 5-cloropiridin-2-ilcarbamoato de fenilo (13b)

A una solución enfriada en un baño de agua helada de 2-amino-5-cloropiridina (13a) (5 g, 38,9 mmol) en diclorometano (100 mL) se añadió piridina (4,72 mL, 58,3 mmol) y cloruro de benzoato de fenilo (4,88 mL, 38,9 mmol). La mezcla resultante se agitó en un baño de agua helada durante 2 h, se diluyó con agua (100 mL) y diclorometano (50 mL). El sólido obtenido se recogió por filtración y se secó a 50°C al vacío para dar 5-cloropiridin-2-ilcarbamoato de fenilo (13b) (9,519 g, 38,3 mmol, rendimiento del 98 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,97 (s, 1H), 8,38 (dd, $J = 2,6, 0,8$ Hz, 1H), 7,93 (dd, $J = 9,0, 2,6$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 8,9, 0,8$ Hz, 1H), 7,51 - 7,37 (m, 2H), 7,36 - 7,17 (m, 3H).

Etapa 2: Preparación de (R)-N-(5-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxamida (13c)

A una suspensión de paladio sobre carbono al 10 % (0,165 g, 0,155 mmol) en etanol (75 mL) se añadió una solución de 2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoyl)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-bencilo (12b) (1 g, 1,551 mmol) en etanol y se hidrogenó en un agitador Parr a 50 psi durante 5 h. La reacción se filtró a través de una pequeña almohadilla de celite y se concentró para dar (R)-N-(5-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxamida (13c) (815 mg, 1,596 mmol, rendimiento del 103 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,13 (s, 1H), 8,29 (dd, $J = 7,6, 2,4$ Hz, 1H), 7,79 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,72 (dt, $J = 7,4, 1,4$ Hz, 1H), 7,60 (dt, $J = 8,3, 1,5$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 5,46 (s, 1H), 3,74 (dd, $J = 9,1, 5,2$ Hz, 1H), 3,43 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,71-2,53 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,79 (dq, $J = 12,4, 6,5$ Hz, 1H), 1,72 - 1,56 (m, 2H), 1,14 (s, 9H), 0,99 - 0,82 (m, 1H), 0,74 - 0,54 (m, 1H), 0,35 (m, 2H), 0,04 - -0,15 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -131,82; MS (ES+) 511,4 (M+1), 533,5 (M+Na), (ES-) 509,4 (M-1).

Etapa 3: Preparación de (R)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-N2-(5-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (13d)

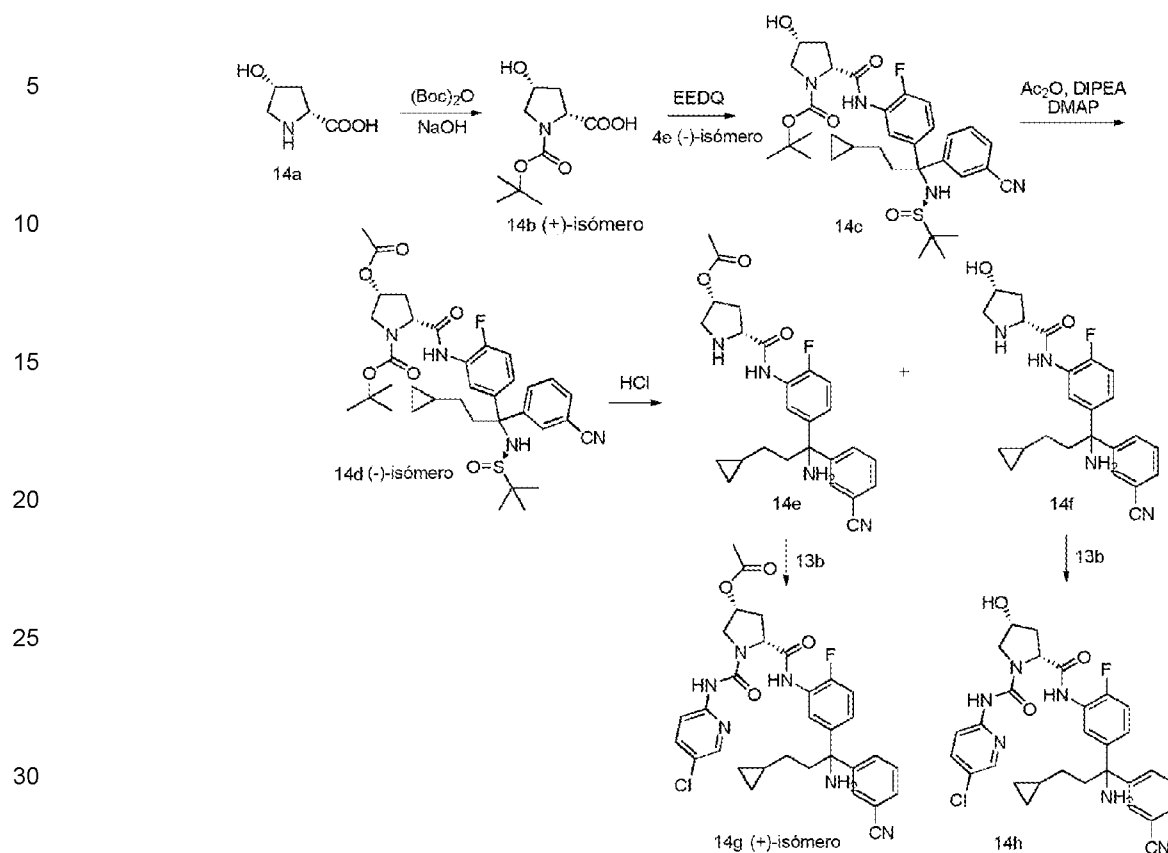
A una solución de (R)-N-(5-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenil)pirrolidin-2-carboxamida (13c) (0,763 g, 1,494 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) se añadió 5-cloropiridin-2-ilcarbamato de fenilo (13b) (0,446 g, 1,793 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,041 mL, 5,98 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó con agua (2 x 50 mL), salmuera (50 mL), se secó y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para proporcionar (R)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-N2-(5-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (13d) (773 mg, 1,162 mmol, rendimiento del 78 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,82 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,28 (dd, $J = 2,7, 0,8$ Hz, 1H), 7,96 - 7,86 (m, 2H), 7,83 - 7,76 (m, 2H), 7,71 (dt, $J = 7,4, 1,5$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,27 - 7,05 (m, 2H), 5,52 (s, 1H), 4,62 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 3,78 - 3,62 (m, 1H), 3,62 - 3,46 (m, 1H), 2,73 - 2,40 (m, 2H), 2,26-2,10 (m, 1H), 1,93 (m, 3H), 1,12 (s, 10H), 0,85 (m, 1H), 0,72-0,54 (m, 1H), 0,33 (m, 2H), 0,00 - -0,16 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -126,74.

Etapa-4: Preparación de (R)-N2-(5-((+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (13e)

La reacción de (R)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-N2-(5-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (13d)

(554 mg, 0,833 mmol) en etanol (100 mL) mediante el uso de HCl conc. (0,694 mL, 8,33 mmol) como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 25 g, que eluye con una mezcla 9:1 de acetato de etilo y metanol en hexanos del 0 al 60 %) (R)-N2-(5-((+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (13e) (219 mg, 0,390 mmol, rendimiento del 46,9 %) como un sólido incoloro; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,76 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,96 - 7,88 (m, 2H), 7,86 (m, 1H), 7,79 (dd, $J = 9,0, 2,6$ Hz, 1H), 7,63 (ddt, $J = 7,6, 5,9, 1,3$ Hz, 2H), 7,46 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 4,61 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,33 - 3,27 (m, 1H), 2,40 - 2,06 (m, 4H), 1,94 (m, 3H), 1,13 - 0,85 (m, 2H), 0,62 (m, 1H), 0,41 - 0,26 (m, 2H), -0,03 - -0,17 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -127,82; MS (ES+) 561,4, 562,4 (M+1), 583,4, 585,5 (M+Na); IR (KBr) 2229 cm^{-1} ; Rotación óptica $[\alpha]_D = (+) 160,49$ [0,82, MeOH].

Esquema 14



Preparación de (2R,4R)-N2-(5-(1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (14h)

Etapa 1: Preparación de ácido (2R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (14b)

A una solución de ácido (2R,4R)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (14a) (10 g, 76 mmol) en THF:H₂O (125 mL, 2:1) se añadió hidróxido de sodio acuoso 2,5 M (42,1 mL, 105 mmol) seguido de una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (22,80 g, 104 mmol) en THF:H₂O (125 mL, 2:1) y se agitó a temperatura ambiente durante 32 h. La mezcla se concentró al vacío para eliminar el THF y se añadió una capa acuosa acidificada con una solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 10 % (150 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó, se filtró y se evaporó hasta la sequedad. El semisólido resultante se cristalizó en acetato de etilo caliente para proporcionar ácido (2R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (14b) (13,58 g, 58,7 mmol, rendimiento del 77 %) como un sólido blanco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,41 (s, 1H, D₂O intercambiable), 4,95 (s, 1H, D₂O intercambiable), 4,20 (q, J = 5,1 Hz, 1H), 4,14 - 4,02 (m, 1H), 3,48 (dt, J = 10,8 5,4 Hz, 1H), 3,09 (ddd, J = 10,6, 6,2, 4,2 Hz, 1H), 2,41 - 2,20 (m, 1H), 1,81 (dt, J = 12,8 5,0 Hz, 1H), 1,37 (d, J = 15,9 Hz, 9H); ¹H NMR (300 MHz, MeOH-*d*₄) δ 4,34 (ddd, J = 5,8, 4,0, 1,5 Hz, 1H), 4,30-4,22 (m, 1H), 3,61 (dd, J = 11,1, 5,6 Hz, 1H), 3,38 - 3,33 (m, 1H), 2,54-2,32 (m, 1H), 2,15 - 1,97 (m, 1H), 1,45 (d, J = 12,0 Hz, 9H); MS (ES⁺) 254,3 (M+Na); MS (ES⁻) 230,2 (M-1), 461,5 (2M-1); Rotación óptica [α]_D = (+) 52,96 [1,065, MeOH].

Etapa 2: Preparación de 2-(5-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoyl)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (14c)

La reacción del ácido (2R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (14b) (0,752 g, 3,25 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (4e) (1,345 g, 3,25 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) mediante el uso de 2-etoxiquinolona-1(2H)-carboxilato de etilo (0,804 g, 3,25 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 10 del Esquema 1 después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 25 g, que eluye con CMA 80 en cloroformo del 0 al 100 %) 2-(5-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoyl)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (14c) (0,84 g, 1,340 mmol, rendimiento del 41,2 %) como un sólido blanco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,79 (s, 1H), 7,78 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 5,28 (s, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,38-4,14 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,31 - 3,19 (m, 1H), 2,76 - 2,23 (m, 3H), 1,99 (m, 1H), 1,12 (s, 18H), 1,00 - 0,79 (m, 2H),

0,76 - 0,56 (m, 1H), 0,35 (m, 2H), -0,00 - -0,16 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -137,33; MS (ES+) 649,5 (M+Na), (ES-) 625,5 (M-1).

Etapa 3: Preparación de 4-acetoxi-2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (14d)

A una solución de 2-(5-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (14c) (0,8 g, 1,276 mmol) en diclorometano (30 mL) se añadió DIPEA (0,669 mL, 3,83 mmol), anhídrido acético (0,145 mL, 1,532 mmol), DMAP (7,80 mg, 0,064 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se diluyó con diclorometano (100 mL), se lavó con agua (2 x 25 mL), salmuera (25 mL), se secó y se concentró. El residuo bruto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 12 g, que eluye con acetato de etilo en hexanos del 0 al 50 %) para proporcionar 4-acetoxi-2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (14d) (324 mg, 0,484 mmol, rendimiento del 38,0 %) como un semisólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,63 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,76 - 7,55 (m, 3H), 7,51 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 5,49 (s, 1H), 5,09 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,42 (2 conjuntos de dd, J = 32,7, 7,2 Hz, 1H para rotámeros), 3,76 - 3,59 (m, 1H), 3,49 - 3,35 (m, 1H), 2,75 - 2,38 (m, 2H), 2,09 - 1,95 (m, 1H), 1,87 (2s, 3H para rotámeros), 1,36 (2s, 9H para rotámeros), 1,12 (s, 10H), 1,08 - 1,00 (m, 1H), 1,00 - 0,80 (m, 1H), 0,72 - 0,51 (m, 1H), 0,44 - 0,24 (m, 2H), -0,06 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -125,32; MS (ES+) 691,6 (M+Na), (ES-) 667,6 (M-1); Rotación óptica $[\alpha]_D = (-) 48,0$ [0,125, MeOH].

Etapa-4: Preparación de acetato de (3R,5R)-5-(5-(1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenilcarbamoil)pirrolidin-3-ilo (14e) y (2R,4R)-N-(5-(1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida (14f)

La reacción de 4-acetoxi-2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (14d) (0,32 g, 0,478 mmol) en etanol (10 mL) mediante el uso de HCl conc. (0,399 mL, 4,78 mmol) como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice 12 g, que eluye con CMA-80 en cloroformo del 0 al 60 %) dio

1. Acetato de (3R,5R)-5-(5-(1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenilcarbamoil)pirrolidin-3-ilo (14e) (90 mg, 0,194 mmol, rendimiento del 40,5 %); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,24 - 8,11 (m, 1H), 7,84 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64 (tt, J = 7,6, 1,3 Hz, 2H), 7,47 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,27 - 7,06 (m, 2H), 5,07 (m, 1H), 3,81 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,26 (m, 5H), 2,06 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,03 (m, 2H), 0,64 (m, 1H), 0,42 - 0,28 (m, 2H), -0,07 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -132,66. EM (ES+) 465,4 (M+1), 487,4 (M+Na), (ES-) 463,4 (M-1), 499,5 (M+Cl).
2. (2R,4R)-N-(5-(1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida (14f) (100 mg, 0,237 mmol, rendimiento del 49,5 %); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,19 (s, 1H), 8,42 - 8,22 (m, 1H), 7,86 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,74 - 7,59 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,25 - 6,94 (m, 2H), 4,67 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,84 - 3,60 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,72 (dd, J = 10,6, 3,0 Hz, 1H), 2,43 - 2,03 (m, 6H), 1,83 (dt, J = 13,0, 3,9 Hz, 1H), 1,14 - 0,88 (m, 2H), 0,76 - 0,51 (m, 1H), 0,46 - 0,25 (m, 2H), -0,03 - -0,10 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -133,44; MS (ES+) 423,4 (M+1), 445,4 (M+Na), (ES-) 457,4 (M+Cl).

Etapa 5: Preparación de la preparación de (2R,4R)-N2-(5-(1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (14h)

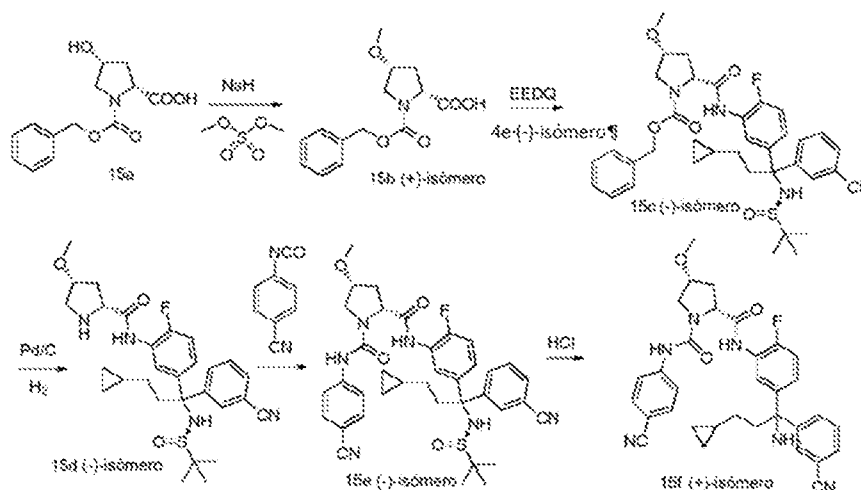
La reacción de (2R,4R)-N-(5-(1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida (14f) (92 mg, 0,218 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) con 5-cloropiridin-2-ilcarbamoato de fenilo (54,1 mg, 0,218 mmol) como se informó en la etapa 3 del Esquema 13 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice 12 g, que eluye con 0-100 % de CMA-80 en cloroformo) proporcionó (2R,4R)-N2-(5-(1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (14h) (34 mg, 0,059 mmol, rendimiento del 27,1 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,67 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,31 - 8,26 (m, 1H), 8,01 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,94 - 7,83 (m, 2H), 7,79 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,46 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 7,4, 2,0 Hz, 2H), 5,31 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,31 (q, J = 4,9 Hz, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,51 (dd, J = 10,5, 4,2 Hz, 1H), 2,47 - 2,28 (m, 3H), 2,28 - 2,10 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,01 (m, 2H), 0,63 (m, 1H), 0,34 (m, 2H), -0,03 - -0,17 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128,70; MS (ES+) 577,5, 579,5 (M+1); IR (KBr) 2229 cm^{-1} .

Preparación de acetato de (3R,5R)-5-(5-(1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-1-(5-cloropiridin-2-ilcarbamoil)pirrolidin-3-ilo (14g)

La reacción de acetato de (3R,5R)-5-(5-(1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenilcarbamoil)pirrolidin-3-ilo (14e) (81 mg, 0,174 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) con 5-cloropiridin-2-ilcarbamoato de fenilo (43,4 mg, 0,174 mmol) como se informó en la etapa 3 del Esquema 13 después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice 12 g, que eluye con 0-100 % de CMA-80 en cloroformo) proporcionó acetato de (3R,5R)-5-

(5-((+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-1-(5-cloropiridin-2-ilcarbamoil)pirrolidin-3-ilo (14g) (24 mg, 0,039 mmol, rendimiento del 22,23 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,64 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J = 9,0, 0,8$ Hz, 1H), 7,86 - 7,79 (m, 2H), 7,75 (dd, $J = 7,6, 2,2$ Hz, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,23 - 7,10 (m, 2H), 5,19 (q, $J = 4,6, 3,7$ Hz, 1H), 4,72 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 3,88 (dd, $J = 11,7, 5,2$ Hz, 1H), 3,75 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 2,48 - 2,40 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,22 (m, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,12 - 0,91 (m, 2H), 0,72 - 0,50 (m, 1H), 0,42 - 0,28 (m, 2H), -0,03 - -0,14 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -126,76; MS (ES-) 617,4 (M-1), 653,3, 655,3 (M+Cl); Rotación óptica $[\alpha]_D = (+) 109,1$ [0,165, MeOH].

Esquema 15



Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-cianofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (15f)

Etapas 1: Preparación de ácido (2R,4R)-1-(benciloxycarbonil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (15b)

A una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite, 2,262 g, 56,5 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) a -10 °C se añadió una solución de ácido (2R,4R)-1-(benciloxycarbonil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (15a) (2,5 g, 9,42 mmol) en THF (60 mL). La reacción se agitó durante 30 min, seguido de la adición de sulfato de dimetilo (0,901 mL, 9,42 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se concentró al vacío para eliminar el THF. La mezcla de reacción se basificó, se lavó con éter, se acidificó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó, se filtró y se evaporó al vacío para obtener ácido (2R,4R)-1-(benciloxycarbonil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (15b) (2,138 g, 7,66 mmol, rendimiento del 81 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,56 (s, 1H), 7,55 - 7,12 (m, 5H), 5,23 - 4,88 (m, 2H), 4,29 (ddd, $J = 21,9, 9,4, 3,0$ Hz, 1H), 3,95 (qt, $J = 5,3, 2,7$ Hz, 1H), 3,61 (ddd, $J = 15,6, 11,5, 5,4$ Hz, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,17 (2s, 3H, para rotámeros), 2,42 - 2,24 (m, 1H), 2,17 - 2,01 (m, 1H); MS (ES-) 278,2 (M-1); Rotación óptica $[\alpha]_D = (+) 33,81$ [0,775, MeOH].

Etapas 2: Preparación de 2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-bencilo (15c)

La reacción del ácido (2R,4R)-1-(benciloxycarbonil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (15b) (1,52 g, 5,44 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (4e) (2,251 g, 5,44 mmol) en tetrahidrofurano (75 mL) mediante el uso de 2-etoxiquinolona-1(2H)-carboxilato de etilo (1,346 g, 5,44 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 10 del Esquema 1 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 25 g, que eluye con CMA 80 en cloroformo del 0 al 100 %) 2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-bencilo (15c) (3,15 g, 4,67 mmol, rendimiento del 86 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,54 (2s, 1H, para rotámeros), 7,86 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,19 (m, 5H), 5,50 (2s, 1H, para rotámeros), 5,18 - 4,93 (m, 2H), 4,54 - 4,33 (m, 1H), 4,05 - 3,93 (m, 2H), 3,75 - 3,59 (m, 1H), 3,49 - 3,39 (m, 1H), 3,19 (2s, 3H, para rotámeros), 2,51 (m, 2H), 2,12 - 2,00 (m, 1H), 1,17 - 1,01 (m, 10H), 0,98 - 0,81 (m, 1H), 0,71 - 0,55 (m, 1H), 0,42 - 0,25 (m, 2H), 0,01 - -0,13 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -126,94, -127,36; MS (ES+) 675,5 (M+1), 697,5, 698,5 (M+Na), (ES) 673,5 (M-1), 709,4, 710,4 (M+Cl); Rotación óptica $[\alpha]_D = (-) 58,2$ [0,165, MeOH].

Etapas 3: Preparación de (2R,4R)-N-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (15d)

Desbencilación por hidrogenación de 2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-bencilo (15c) (3,05 g, 4,52 mmol) en etanol (100 mL), mediante el uso de paladio sobre carbono al 10 % (0,265 g, 0,249 mmol) como catalizador de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del Esquema 13 dio (2R,4R)-N-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (15d) (2,4 g, 4,44 mmol, rendimiento del 98 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,09 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 8,29 (dd, $J=7,7, 2,4$ Hz, 1H), 7,80 (t, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,71 (dt, $J=7,4, 1,3$ Hz, 1H), 7,62 (dt, $J=8,3, 1,5$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J=10,8, 8,7$ Hz, 1H), 7,10 - 7,01 (m, 1H), 5,47 (s, 1H), 3,95 - 3,81 (m, 1H), 3,74 (dd, $J=8,1, 5,1$ Hz, 1H), 3,11 (s, 3H), 3,08-2,97 (m, 1H), 2,89 (dd, $J=11,1, 2,4$ Hz, 1H), 2,75-2,56 (m, 2H), 2,13 - 2,01 (m, 2H), 1,14 (s, 10H), 1,12-1,04 (m, 1H), 0,96-0,80 (m, 1H), 0,72 - 0,53 (m, 1H), 0,43 - 0,27 (m, 2H), 0,00 - -0,15 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -132,45; MS (ES+) 541,5 (M+1), (ES-) 575,4 (M+Cl); Rotación óptica $[\alpha]_D = (-)67,1$ [0,155, MeOH].

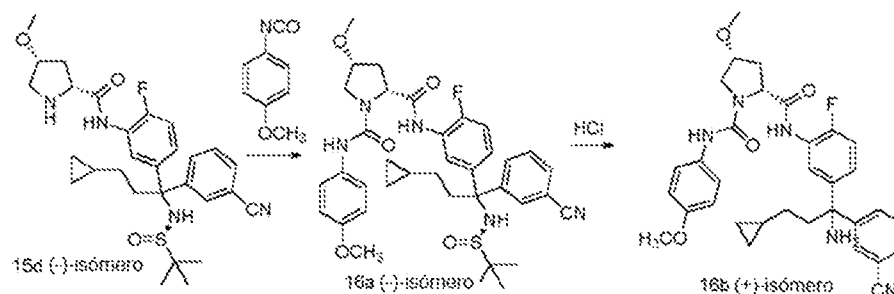
Etapas: Preparación de (2R,4R)-N1-(4-cianofenil)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (15e)

La reacción de (2R,4R)-N-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (15d) (0,5 g, 0,925 mmol) en tetrahydrofurano (20 mL), 4-isocianatobenzonitrilo (0,267 g, 1,849 mmol) mediante el uso de DIPEA (0,646 mL, 3,70 mmol) como base mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 9 del Esquema 1 dio (2R,4R)-N1-(4-cianofenil)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (15e) (514 mg, 0,751 mmol, rendimiento del 81 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,51 (d, $J=1,3$ Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,90 - 7,84 (m, 1H), 7,78 (t, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,77 - 7,66 (m, 5H), 7,62 - 7,57 (m, 1H), 7,50 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J=10,3, 8,7$ Hz, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,57 (dd, $J=9,1, 4,1$ Hz, 1H), 4,11 - 4,06 (m, 1H), 3,76 (dd, $J=10,6, 5,2$ Hz, 1H), 3,65 (dd, $J=10,2, 2,9$ Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,76-2,53 (m, 1H), 2,48 - 2,31 (m, 1H), 2,18-2,05 (m, 1H), 1,13 (s, 9H), 1,11-1,01 (m, 1H), 0,98 - 0,80 (m, 1H), 0,72-0,55 (m, 1H), 0,41-0,26 (m, 2H), -0,02 - -0,14 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -127,51; MS: (ES+) 685,5 (M+1), 707,5, 709,7 (M+Na), (ES-) 719,5, 721,1 (M+Cl); Rotación óptica $[\alpha]_D = (-)4,21$ [0,19, MeOH].

Etapas: Preparación de (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-cianofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (15f)

La reacción de (2R,4R)-N1-(4-cianofenil)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (15e) (445 mg, 0,650 mmol) en etanol (20 mL) mediante el uso de HCl conc. (0,542 mL, 6,50 mmol) como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice 12 g, que eluye con CMA-80 en cloroformo del 0 al 60 %) dio (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-cianofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (15f) (300 mg, 0,517 mmol, rendimiento del 80 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,46 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,89 - 7,81 (m, 2H), 7,78 - 7,60 (m, 6H), 7,46 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,18 - 7,07 (m, 2H), 4,56 (dd, $J=9,1, 4,1$ Hz, 1H), 4,17 - 3,98 (m, 1H), 3,77 (dd, $J=10,5, 5,2$ Hz, 1H), 3,63 (dd, $J=10,4, 3,4$ Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,41 - 2,14 (m, 5H), 2,14-2,00 (m, 1H), 1,09 - 0,92 (m, 2H), 0,76 - 0,49 (m, 1H), 0,41 - 0,27 (m, 2H), -0,04 - -0,19 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128,39; MS (ES+) 603,5, 604,5 (M+Na), (ES-) 615,6, 617,4 (M+Cl) Rotación óptica $[\alpha]_D = (+)108,68$ [0,265, MeOH].

Esquema 16



Preparación de (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-metoxifenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (16b)

Etapas: Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxi-N1-(4-metoxifenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (16a)

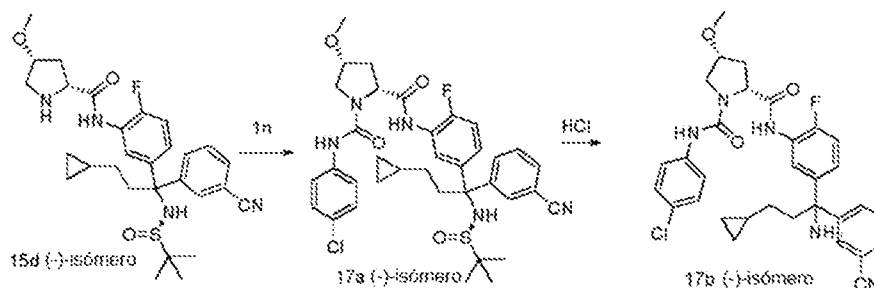
La reacción de (2R,4R)-N-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (15d) (0,5 g, 0,925 mmol) en tetrahydrofurano (20 mL), 1-isocianato-4-metoxibenceno de fenilo (0,240 mL, 1,849 mmol), DIPEA (0,646 mL, 3,70 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y

reacción como se informó en la etapa 9 del esquema 1 dio (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfamido)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxi-N1-(4-metoxifenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (16a) (552 mg, 0,800 mmol, rendimiento del 87 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,50 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,00 (dd, $J=7,7, 2,4$ Hz, 1H), 7,79 (t, $J=1,7$ Hz, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,50 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,43 - 7,34 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 6,87 - 6,79 (m, 2H), 5,50 (s, 1H), 4,52 (dd, $J=9,2, 3,7$ Hz, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,65 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,75 - 2,48 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,23 - 2,11 (m, 1H), 1,13 (s, 10H), 1,00-0,79 (m, 1H), 0,43-0,25 (m, 2H), 0,63 (m, 1H), 0,43-0,25 (m, 2H), -0,01 - -0,15 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -127,51; MS (ES+) 690,5 (M+1), 712,5, 713,5 (M+Na), (ES-) 724,4, 726,6 (M+Cl); Rotación óptica $[\alpha]_D = (-) 17,78$ [0,36, MeOH].

Etapla 2: Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-4-metoxi-N1-(4-metoxifenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (16b)

La reacción de (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfamido)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxi-N1-(4-metoxifenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (16a) (485 mg, 0,703 mmol) en etanol (20 mL) mediante el uso de HCl conc. (0,586 mL, 7,03 mmol) como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, que eluye con CMA-80 en cloroformo del 0 al 100 %) dio (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-4-metoxi-N1-(4-metoxifenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (16b) (19 mg, 0,032 mmol, rendimiento del 4,61 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,44 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,97 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,86 (t, $J=1,7$ Hz, 1H), 7,71 - 7,57 (m, 2H), 7,46 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 2H), 7,13 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 6,88 - 6,75 (m, 2H), 4,51 (dd, $J=9,3, 3,7$ Hz, 1H), 4,11-3,99 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 3,64 - 3,56 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,38 - 2,11 (m, 6H), 1,11-0,94 (m, 2H), 0,73 - 0,55 (m, 1H), 0,40 - 0,24 (m, 2H), -0,01 - -0,21 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -129,61; MS (ES+) 586,5 (M+1), 608,5, 610,6 (M+Na), (ES-) 620,5, 622,5 (M+Cl); IR (KBr) 2228 cm^{-1} ; Análisis calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{FN}_5\text{O}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$; C, 66,65; H, 6,27; N, 11,78; Encontrado; C, 66,83; H, 6,19; N, 11,71; Rotación óptica $[\alpha]_D = (+) 95,48$ [0,155, MeOH].

Esquema 17



Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-4-metoxi-N1-(4-clorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (17b)

Etapla 1: Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfamido)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxi-N1-(4-clorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (17a)

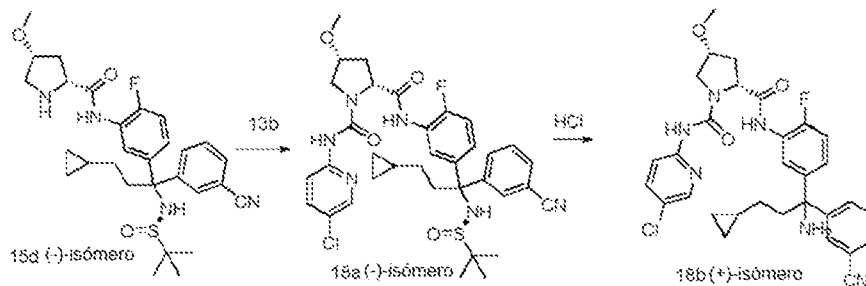
La reacción de (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfamido)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (15d) (0,5 g, 0,925 mmol) en tetrahydrofurano (20 mL), isocianato de 4-clorofenilo (1n) (0,237 mL, 1,849 mmol), DIPEA (0,646 mL, 3,70 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 9 del Esquema 1 dio (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfamido)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxi-N1-(4-clorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (17a) (555 mg, 0,799 mmol, rendimiento del 86 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,52 - 9,44 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,96 - 7,88 (m, 1H), 7,79 (t, $J=1,7$ Hz, 1H), 7,71 (dt, $J=7,5, 1,3$ Hz, 1H), 7,63 - 7,46 (m, 4H), 7,33 - 7,25 (m, 2H), 7,19 (dd, $J=10,4, 8,8$ Hz, 1H), 7,11 (m, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,10 - 4,05 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,68 - 3,57 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,63 (m, 2H), 2,42 - 2,26 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,13 (s, 9H), 1,12-1,01 (m, 1H), 0,98 - 0,76 (m, 1H), 0,72-0,56 (m, 1H), 0,43 - 0,22 (m, 2H), -0,02 - -0,16 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128,06; MS: (ES+) 694,5 (M+H), 716,5, 718,5 (M+Na), (ES-) 728,5, 730,4 (M+Cl); Rotación óptica $[\alpha]_D = (-) 17,31$ [0,335, MeOH].

Etapla 2: Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-4-metoxi-N1-(4-clorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (17b)

La reacción de (2R,4R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfamido)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (17a) (478 mg, 0,689 mmol) en etanol (20 mL) mediante el uso de HCl conc. (0,574 mL, 6,89 mmol) como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, que eluye con CMA-80 en cloroformo del 0 al 100 %) (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (17b) (52 mg, 8,3 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz,

DMSO- d_6) δ 9,67 (s, 1H), 9,21 (s, 3H), 8,56 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,84 (m, 1H), 7,70 - 7,58 (m, 2H), 7,58 - 7,52 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 4,56 (dd, J = 9,2, 4,0 Hz, 1H), 4,13 - 4,04 (m, 1H), 3,74 (dd, J = 10,5, 5,2 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,60 - 2,53 (m, 1H), 2,47 - 2,32 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,15 - 0,99 (m, 2H), 0,78 - 0,57 (m, 1H), 0,45 - 0,17 (m, 2H), 0,17 - -0,10 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -125,67; MS (ES+) 612,5, 614,4 (M+Na), (ES-) 624,4, (M+Cl); Rotación óptica $[\alpha]_D^{25}$ = (+) 71,88 [0,32, MeOH]; Análisis calculado para: $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{ClFN}_5\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; C, 58,01; H, 5,78; N, 10,57; Encontrado: C, 58,21; H, 5,41; N, 10,24; IR (KBr) 2233 cm^{-1} .

Esquema 18



Preparación de (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (18b)

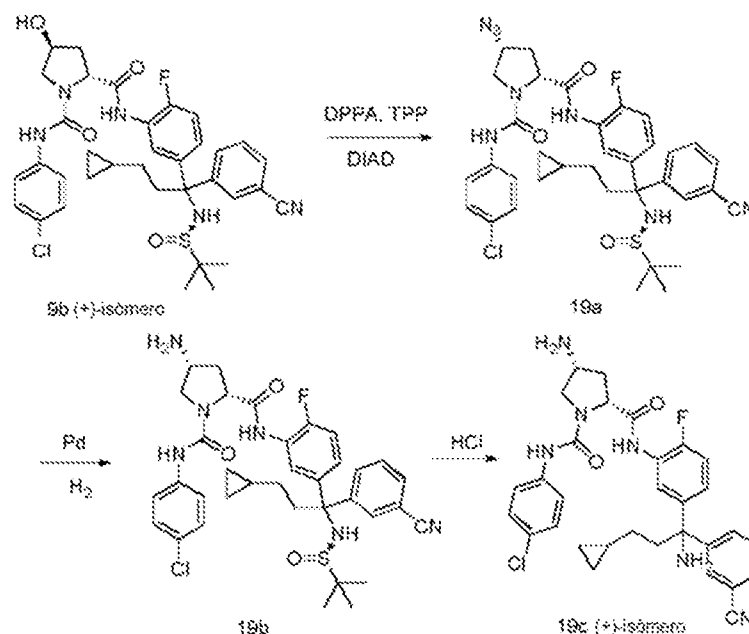
Etapas 1: Preparación de ((2R,4R)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (18a)

La reacción de (2R,4R)-N-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (15d) (0,475 g, 0,879 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL), 5-cloropiridin-2-ilcarbamatato de fenilo (13b) (0,437 g, 1,757 mmol), DIPEA (0,614 mL, 3,51 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 3 del Esquema 13 dio ((2R,4R)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (18a) (484 mg, 0,696 mmol, rendimiento del 79 %) como un polvo blanco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,49 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,30 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,93 - 7,86 (m, 2H), 7,84 - 7,77 (m, 2H), 7,71 (dt, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,59 (dt, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 10,4, 8,7 Hz, 1H), 7,14-7,06 (m, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,59 (dd, J = 9,1, 3,9 Hz, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,81-3,63 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,75 - 2,52 (m, 2H), 2,48 - 2,29 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,13 (s, 10H), 0,97 - 0,80 (m, 1H), 0,72-0,49 (m, 1H), 0,40 - 0,27 (m, 2H), -0,01 - -0,15 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -127,91; MS (ES+) 695,5 (M+1), 717,5, 719,5 (M+Na), (ES-) 729,5, 731,5 (M+Cl); IR (KBr) 2230 cm^{-1} ; Rotación óptica $[\alpha]_D^{25}$ = (-) 19,10 [0,335, MeOH]; CHN calculado para: $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{ClFN}_6\text{O}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$; C, 59,69; H, 5,87; N, 11,93; Encontrado: C, 59,74; H, 5,75; N, 11,79.

Etapas 2: Preparación de (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (18b)

La reacción de ((2R,4R)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (18a) (406 mg, 0,584 mmol) en etanol (20 mL) mediante el uso de HCl conc. (0,487 mL, 5,84 mmol) como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, que eluye con CMA-80 en cloroformo del 0 al 100 %) (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (18b) (60 mg, 10 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, DMSCM,) δ 9,45 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 2,6, 0,8 Hz, 1H), 7,93 - 7,84 (m, 3H), 7,81 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,63 (ddt, J = 7,5, 5,7, 1,3 Hz, 2H), 7,46 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 9,2, 3,9 Hz, 1H), 4,10 - 3,97 (m, 1H), 3,82 - 3,62 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,41-2,18 (m, 5H), 2,17-2,00 (m, 1H), 1,08 - 0,94 (m, 2H), 0,72-0,53 (m, 1H), 0,42 - 0,25 (m, 2H), -0,03 - -0,16 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -128,61; MS (ES+) 591,5, 593,4 (M+1), (ES-) 625,3, 627,6 (M+Cl); Análisis calculado para: $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{ClFN}_6\text{O}_3 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$; C, 62,52; H, 5,50; N, 14,11; Encontrado: C, 62,53; H, 5,52; N, 13,89; Rotación óptica $[\alpha]_D^{25}$ = (+) 95,38 [0,26, MeOH].

Esquema 19



Preparación de (2R,4R)-4-amino-N2-(5-((+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (19c)

Etapa 1: Preparación de (2R,4R)-4-azido-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (19a)

A una solución de (2R,4S)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-((+)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (9b) (0,502 g, 0,738 mmol) y trifenilfosfina (0,581 g, 2,214 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) a 0 °C se añadió una mezcla de fosforazidato de difenilo (0,477 mL, 2,214 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,430 mL, 2,214 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) durante un período de 30 minutos. La reacción se dejó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h, se diluyó con acetato de etilo (150 mL), se lavó con agua (2 x 25 mL), salmuera (25 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 40 g que eluye con acetato de etilo (9:1) y metanol en hexanos del 0 al 100 %) para proporcionar (2R,4R)-4-azido-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (19a) (88 mg, 0,125 mmol, rendimiento del 16,91 %) como un sólido blanco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,97 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,76 (m, 4H), 7,51 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,38 - 7,26 (m, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,79 (m, 2H), 4,35 - 4,15 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,76 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 2,37 - 2,23 (m, 1H), 1,40 - 1,35 (m, 1H), 1,33 (s, 11H), 1,23 - 1,01 (m, 1H), 0,84 (m, 1H), 0,62 - 0,46 (m, 2H), 0,21 - 0,06 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -126,67.

Etapa 2: Preparación de (2R,4R)-4-amino-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (19c)

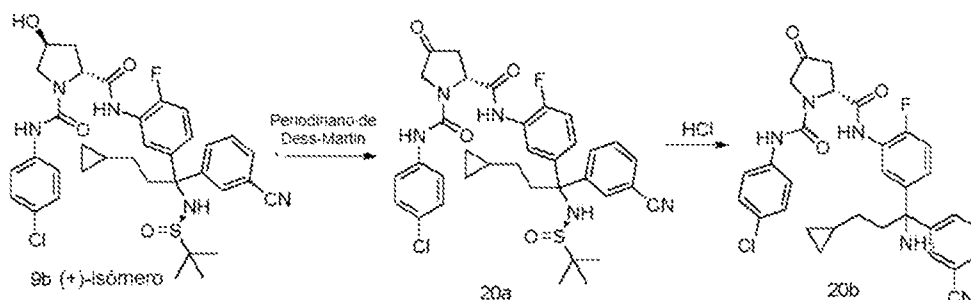
Hydrogenación de (2R,4R)-4-azido-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (19a) (0,08 g, 0,113 mmol) en etanol (10 mL), mediante el uso de paladio sobre carbono al 10 % (0,012 g, 0,011 mmol) como catalizador durante seis horas de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del Esquema 13, dio (2R,4R)-4-amino-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (19c) (60 mg, 0,088 mmol, rendimiento del 78 %) como un sólido blanco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,46 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,63 - 7,46 (m, 4H), 7,26 (m, 2H), 7,23 - 7,13 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,44 (dd, *J* = 9,1, 5,1 Hz, 1H), 3,74-3,40 (m, 3H), 2,76-2,21 (m, 4H), 1,78 (m, 1H), 1,13 (s, 10H), 1,02-0,74 (m, 1H), 0,74 - 0,51 (m, 1H), 0,34 (m, 2H), -0,06 (m, 2H); MS (ES+) 679,6 (M+1); 702,5 (M+Na).

Etapa-3: Preparación de (2R,4R)-4-amino-N2-(5-((+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (19c)

La reacción de (2R,4R)-4-amino-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (19c) (0,052 g, 0,077 mmol) en etanol (5 mL) mediante el uso de HCl conc. (0,064 mL, 0,766 mmol) como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, que eluye con CMA-80 en cloroformo del

0 al 100 %) (2R,4R)-4-amino-N2-(5-((+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (19c) (12 mg, 0,021 mmol, rendimiento del 27,3 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,45 (s, 1H), 8,15 - 7,99 (m, 1H), 7,86 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 2H), 7,57 - 7,42 (m, 3H), 7,32 - 7,23 (m, 2H), 7,15 - 7,06 (m, 2H), 4,43 (dd, J = 9,0, 5,3 Hz, 1H), 3,64 (dd, J = 9,6, 5,6 Hz, 1H), 3,58 - 3,47 (m, 1H), 2,41 - 2,27 (m, 4H), 2,25 - 2,18 (m, 2H), 1,84 - 1,63 (m, 1H), 1,12 - 0,93 (m, 2H), 0,72 - 0,55 (m, 1H), 0,34 (m, 2H), -0,01 - -0,14 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128,51; MS (ES-) 573,5, 575,4 (M-1); Rotación óptica $[\alpha]_D = (+)$ 85,0 [0,08, MeOH].

Esquema 20



Preparación de (R)-N2-(5-(1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)-4-oxopirrolidin-1,2-dicarboxamida (20b)

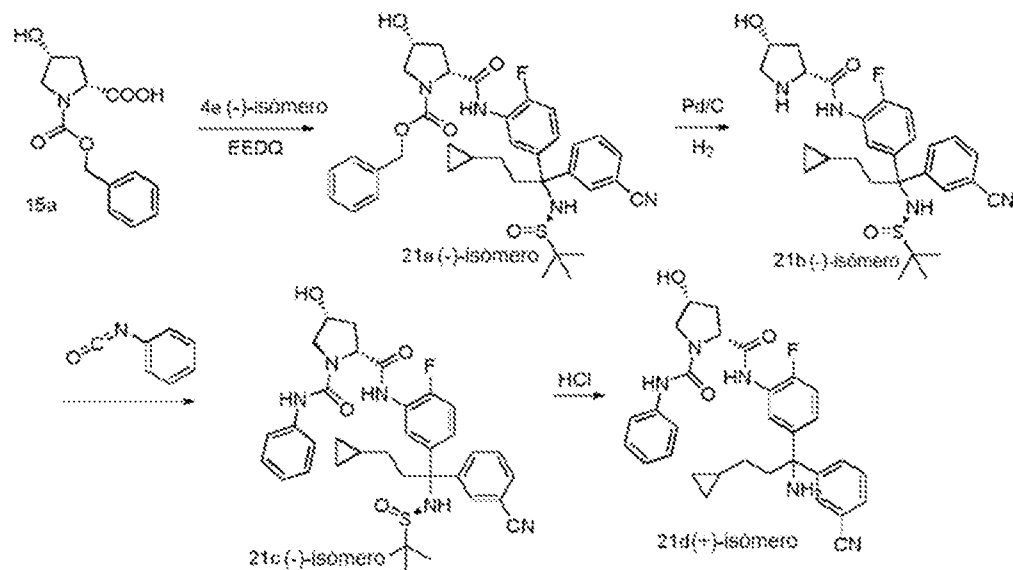
Etapas 1: Preparación de (R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-oxopirrolidin-1,2-dicarboxamida (20a)

A una solución de (2R,4S)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-((+)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (9b) (50 mg, 0,074 mmol) en diclorometano (10 mL) a temperatura ambiente se añadió bicarbonato de sodio (24,70 mg, 0,294 mmol), Periodinano de Dess-Martin (100 mg, 0,235 mmol) y se agitó durante 30 minutos. La reacción se diluyó con diclorometano (50 mL), se lavó con agua (2 x 25 mL), salmuera (25 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío hasta la sequedad. El residuo bruto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 4 g, que eluye con CMA-80 en cloroformo del 0 al 100 %) para proporcionar (R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-oxopirrolidin-1,2-dicarboxamida (20a) (40 mg, 0,059 mmol, rendimiento del 80 %) como un sólido casi incoloro; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,09 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,08 - 7,98 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,85 - 7,66 (m, 2H), 7,61 - 7,45 (m, 3H), 7,31 (m, 2H), 7,26 - 7,16 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,10 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,27 - 4,10 (m, 1H), 3,98 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,63 - 2,38 (m, 2H), 1,11 (s, 10H), 0,98 - 0,79 (m, 1H), 0,72 - 0,51 (m, 1H), 0,40 - 0,25 (m, 2H), -0,00 - -0,21 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -126,75; MS (ES+) 700,4 (M+23), (ES-) 676,4 (M-1); 712,4, 714,4 (M+Cl).

Etapas 2: Preparación de (R)-N2-(5-(1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)-4-oxopirrolidin-1,2-dicarboxamida (20b)

La reacción de (R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-oxopirrolidin-1,2-dicarboxamida (20a) (35 mg, 0,052 mmol) en etanol (5 mL) mediante el uso de HCl conc. (0,043 mL, 0,516 mmol) como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, que eluye con CMA-80 en cloroformo del 0 al 100 %) (R)-N2-(5-(1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)-4-oxopirrolidin-1,2-dicarboxamida (20b) (20 mg, 0,035 mmol, rendimiento del 67,5 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,03 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,04 - 7,96 (m, 1H), 7,86 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,63 (ddt, J = 7,6, 5,9, 1,4 Hz, 2H), 7,59 - 7,51 (m, 2H), 7,45 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,18 - 7,08 (m, 2H), 5,10 (dd, J = 10,0, 2,2 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,61 - 2,51 (m, 1H), 2,36 - 2,27 (m, 2H), 2,27 - 2,15 (m, 2H), 1,09 - 0,90 (m, 2H), 0,70 - 0,51 (m, 1H), 0,37 - 0,27 (m, 2H), -0,00 - -0,13 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -127,99; MS (ES+) 596,5 (M+Na), (ES-) 610,4 (M+Cl).

Esquema 21



Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-N1-fenilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (21d)

Etapa 1: Preparación de 2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinaido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-bencilo (21a)

La reacción del ácido (2R,4R)-1-(benciloxycarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (15a) (1,5 g, 5,65 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropano-2-sulfinaido (4e) (2,339 g, 5,65 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) mediante el uso de 2-etoxiquinolina-1(2H)-carboxilato de etilo (1,398 g, 5,65 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 10 del Esquema 1 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 25 g, que eluye con CMA 80 en cloroformo del 0 al 100 %) 2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinaido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-bencilo (21a) (2,396 g, 3,63 mmol, rendimiento del 64,1 %) como un sólido blanco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,79 (2s, 1H, rotámeros), 8,04 (d, *J* = 13 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,26 - 7,04 (m, 5H), 5,50 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 5,29 (s, 1H), 5,14-4,89 (m, 2H), 4,53 - 4,34 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,71 - 3,47 (m, 2H), 3,47 - 3,24 (m, 1H), 2,77 - 2,26 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,16 - 1,01 (m, 10H, rotámeros), 0,98 - 0,77 (m, 1H), 0,73 - 0,53 (m, 1H), 0,41 - 0,26 (m, 2H), -0,02 - -0,16 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -127,76, -127,94; MS (ES+) 683,6 (M+Na), (ES-) 695,6 (M+Cl); Rotación óptica [α]_D = (-) 75,0 [0,16, MeOH].

Etapa 2: Preparación de (2R,4R)-N-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinaido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida (21b)

Desbencilación por hidrogenación de 2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinaido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-bencilo (21a) (2,35 g, 3,56 mmol) en etanol (100 mL), mediante el uso de paladio sobre carbono al 10 % (0,378 g, 0,356 mmol) como catalizador de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del Esquema 13 dio (2R,4R)-N-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinaido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida (21b) (1,61 g, 3,06 mmol, rendimiento del 86 %) como un sólido blanco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,24 (s, 1H), 8,36 (dd, *J* = 7,8, 2,4 Hz, 1H), 7,79 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,21 (dd, *J* = 10,8, 8,7 Hz, 1H), 7,09 - 6,99 (m, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,70 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 4,22 - 4,10 (m, 1H), 3,84 - 3,64 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,79-2,68 (m, 2H), 2,68 - 2,52 (m, 2H), 2,21 - 2,07 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,14 (s, 10H), 1,01 - 0,76 (m, 1H), 0,75 - 0,54 (m, 1H), 0,44 - 0,25 (m, 2H), -0,02 - -0,23 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -132,73; MS (ES+) 527,5 (M+1), 549,5 (M+Na), (ES-) 525,5 (M-1), 561,5 (M+Cl); Rotación óptica [α]_D = (-) 0,44 [0,15, MeOH].

Etapa 3: Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinaido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-N1-fenilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (21c)

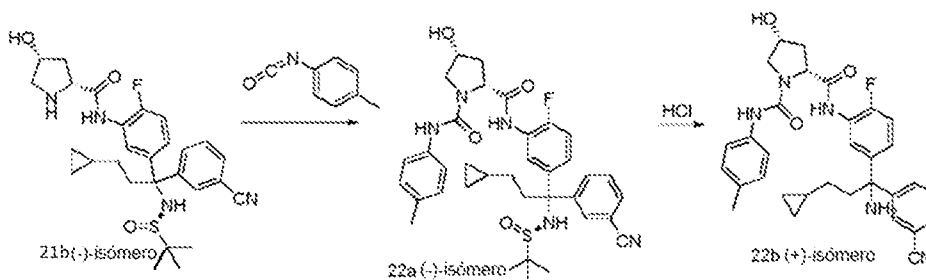
La reacción de (2R,4R)-N-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinaido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida (21b) (160 mg, 0,304 mmol) e isocianato de fenilo (0,040 mL, 0,365 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 9 del Esquema 1 dio (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinaido)propil)-2-

fluorofenil)-4-hidroxi-N1-fenilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (21c) (176 mg, 0,273 mmol, rendimiento del 90 %) como un sólido blanco ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,67 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,14 - 8,02 (m, 1H), 7,79 (t, $J=1,7$ Hz, 1H), 7,70 (dt, $J=7,4, 1,3$ Hz, 1H), 7,59 (dt, $J=8,1, 1,6$ Hz, 1H), 7,55 - 7,44 (m, 3H), 7,29 - 7,10 (m, 3H), 7,12 - 7,02 (m, 1H), 6,94 (tt, $J=7,3, 1,2$ Hz, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,34 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 4,51 (dd, $J=9,1, 4,5$ Hz, 1H), 4,42 - 4,27 (m, 1H), 3,67 (dd, $J=10,1, 5,1$ Hz, 1H), 3,52 (m, 1H), 2,74 - 2,52 (m, 2H), 2,44 - 2,29 (m, 1H), 1,93 (dd, $J=11,0, 6,5$ Hz, 1H), 1,13 (s, 10H), 1,00 - 0,79 (m, 1H), 0,71 - 0,55 (m, 1H), 0,42 - 0,26 (m, 2H), 0,02 - -0,15 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128,67; MS: (ES+) 646,5 (M+1), 668,5 (M+Na), (ES-) 644,5 (M), 680,5 (M+Cl); Rotación óptica $[\alpha]_D = (-) 37,42$ [0,155, MeOH].

Etapa-4: Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-N1-fenilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (21d)

La reacción de (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-N1-fenilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (21c) (160 mg, 0,248 mmol) en etanol (10 mL) mediante el uso de HCl conc. (0,206 mL, 2,478 mmol) como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 dio (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-N1-fenilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (21d) (50 mg, 0,092 mmol, rendimiento del 37,3 %) como un sólido incoloro; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,61 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,07 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,86 (t, $J=1,7$ Hz, 1H), 7,68 - 7,58 (m, 2H), 7,55 - 7,39 (m, 3H), 7,29 - 7,17 (m, 1H), 7,12 (d, $J=9,5$ Hz, 2H), 6,99 - 6,85 (m, 1H), 5,30 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 4,50 (dd, $J=9,1, 4,5$ Hz, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,68 (dd, $J=10,1, 5,1$ Hz, 1H), 3,50 (m, 1H), 2,38 - 2,19 (m, 6H), 1,98 - 1,84 (m, 1H), 1,10 - 0,94 (m, 2H), 0,70 - 0,55 (m, 1H), 0,39 - 0,28 (m, 2H), -0,02 - -0,12 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -129,38; MS (ES+) 564,4 (M+Na); Análisis calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{FN}_5\text{O}_3 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$: C, 67,62; H, 6,04; N, 12,72; Encontrado: C, 67,72; H, 6,10; N, 12,60; Rotación óptica $[\alpha]_D = (+) 90,3$ [0,32, MeOH].

Esquema 22



Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-N1-p-tolilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (22b)

Etapa 1: Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-N1-p-tolilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (22a)

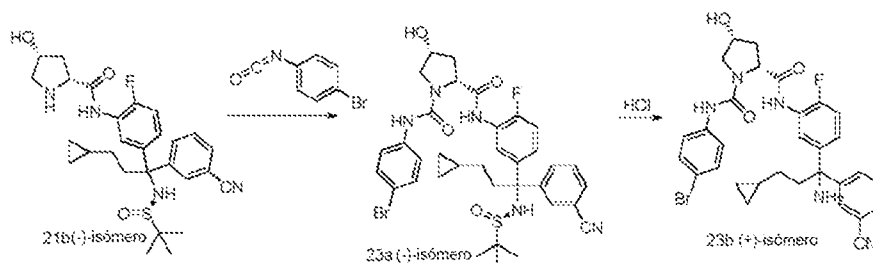
La reacción de (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-N1-p-tolilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (21b) (160 mg, 0,304 mmol) e isocianato de p-tolilo (0,046 mL, 0,365 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 9 del Esquema 1 dio (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-N1-p-tolilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (22a) (154 mg, 0,233 mmol, rendimiento del 77 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,65 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,10 (dd, $J=7,7, 2,4$ Hz, 1H), 7,79 (t, $J=1,7$ Hz, 1H), 7,70 (dt, $J=7,4, 1,4$ Hz, 1H), 7,59 (dt, $J=8,1, 1,6$ Hz, 1H), 7,55 - 7,45 (m, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 2H), 7,19 (dd, $J=10,6, 8,7$ Hz, 1H), 7,10 - 6,98 (m, 3H), 5,51 (s, 1H), 5,32 (d, $J=3,7$ Hz, 1H), 4,50 (d, $J=4,7$ Hz, 1H), 4,41 - 4,27 (m, 1H), 3,63 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 3,55 - 3,46 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,61 - 2,51 (m, 1H), 2,42 - 2,28 (m, 1H), 2,22 (m, 3H), 1,92 (m, 1H), 1,14 (d, 9H, rotámeros), 1,12 - 1,00 (m, 1H), 0,98 - 0,81 (m, 1H), 0,72 - 0,55 (m, 1H), 0,44 - 0,29 (m, 2H), -0,01 - -0,13 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128,93; MS: (ES+) 682,5 (M+Na), (ES-) 658,6 (M-1), 694,6 (M+Cl); Rotación óptica $[\alpha]_D = 014,66$ [0,15, MeOH].

Etapa 2: Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-N1-p-tolilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (22b)

La reacción de (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-N1-p-tolilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (22a) (140 mg, 0,212 mmol) en etanol (10 mL) mediante el uso de HCl conc. (0,177 mL, 2,122 mmol) como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 dio (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-N1-p-tolilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (22b) (39 mg, 0,070 mmol, rendimiento del 33,1 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,60 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,07 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,87 (t, $J=1,7$ Hz, 1H), 7,73 - 7,57 (m, 2H), 7,46 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 7,15 - 7,09 (m, 2H), 7,03 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 5,29 (d, $J=4,3$ Hz, 1H), 4,49 (dd, $J=9,1, 4,5$ Hz, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,66 (dd, $J=10,1, 5,1$

Hz, 1H), 3,48 (dd, $J = 10,0, 3,9$ Hz, 1H), 2,44-2,27 (m, 3H), 2,22 (m, 5H), 1,98 - 1,84 (m, 1H), 1,10 - 0,93 (m, 2H), 0,72 - 0,54 (m, 1H), 0,40 - 0,26 (m, 2H), -0,06 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -129,66; MS (ES+) 578,5 (M+Na), (ES-) 554,6 (M-1), 590,5 (M+Cl); Rotación óptica $[\alpha]_D = (+) 92,5$ [0,24, MeOH]; Análisis calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{FN}_5\text{O}_3 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$: C, 68,61; H, 6,21; N, 12,50; Encontrado, 68,68; H, 6,26; N, 12,30; Rotación óptica $[\alpha]_D = (+) 90,0$ [0,32, MeOH].

Esquema 23



Preparación de (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-bromofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (23b)

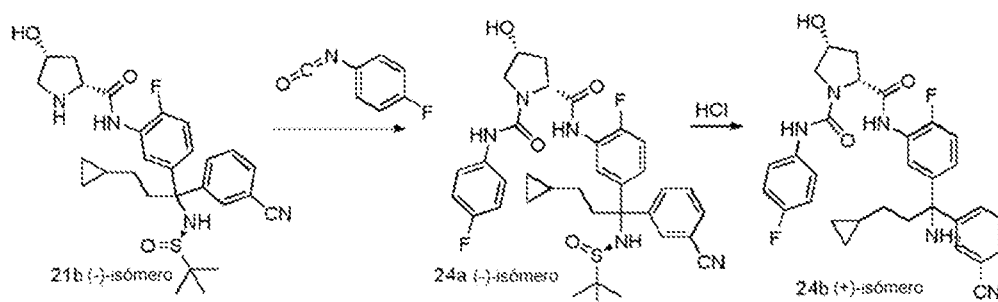
Etapas 1: Preparación de (2R,4R)-N1-(4-bromofenil)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (23a)

La reacción de (2R,4R)-N-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida (21b) (160 mg, 0,304 mmol) e isocianato de 4-bromofenilo (72,2 mg, 0,365 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 9 del Esquema 1 dio (2R,4R)-N1-(4-bromofenil)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (23a) (192 mg, 0,265 mmol, rendimiento del 87 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,66 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,06 (dd, $J = 7,4, 2,3$ Hz, 1H), 7,79 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,71 (dt, $J = 7,5, 1,3$ Hz, 1H), 7,59 (dt, $J = 8,2, 1,6$ Hz, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 3H), 7,45 - 7,37 (m, 2H), 7,23 - 7,14 (m, 1H), 7,11 - 7,03 (m, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,33 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,51 (dd, $J = 9,0, 4,7$ Hz, 1H), 4,41-4,27 (m, 1H), 3,68 (dd, $J = 10,1, 5,2$ Hz, 1H), 3,49 (dd, $J = 9,9, 3,8$ Hz, 1H), 2,77 - 2,60 (m, 1H), 2,64 - 2,51 (m, 1H), 2,47 - 2,24 (m, 1H), 1,97 - 1,78 (m, 1H), 1,13 (s, 10H), 0,98-0,77 (m, 1H), 0,63 (m, 1H), 0,41-0,22 (m, 2H), -0,02 - -0,17 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -128,38; MS: (ES+) 746,5, 748,5 (M+Na), (ES-) 722,5 (M-1), 758,5, 760,4 (M+Cl); Rotación óptica $[\alpha]_D = (-) 12,9$ [0,155, MeOH].

Etapas 2: Preparación de (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-bromofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (23b)

La reacción de (2R,4R)-N1-(4-bromofenil)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (23a) (180 mg, 0,248 mmol) en etanol (10 mL) mediante el uso de HCl conc. (0,207 mL, 2,484 mmol) como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 dio (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-bromofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (23b) (41 mg, 0,066 mmol, rendimiento del 26,6 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,61 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,86 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,67 - 7,59 (m, 2H), 7,53 - 7,45 (m, 3H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 7,12 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 5,30 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 4,50 (dd, $J = 9,1, 4,8$ Hz, 1H), 4,41 - 4,28 (m, 1H), 3,68 (dd, $J = 10,2, 5,4$ Hz, 1H), 3,47 (dd, $J = 9,8, 4,0$ Hz, 1H), 2,40 - 2,14 (m, 5H), 2,01 - 1,79 (m, 1H), 1,13 - 0,88 (m, 2H), 0,63 (m, 1H), 0,42 - 0,27 (m, 2H), -0,02 - -0,12 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -129,26; MS (ES+) 642,4, 644,5 (M+Na); IR (KBr) 2229 cm^{-1} ; Rotación óptica $[\alpha]_D = (+) 101,54$ [0,325, MeOH]; Análisis calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{BrFN}_5\text{O}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 59,15; H, 5,12; N, 11,12; Encontrado: C, 59,11; H, 5,18; N, 10,95.

Esquema 24



Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (24b)

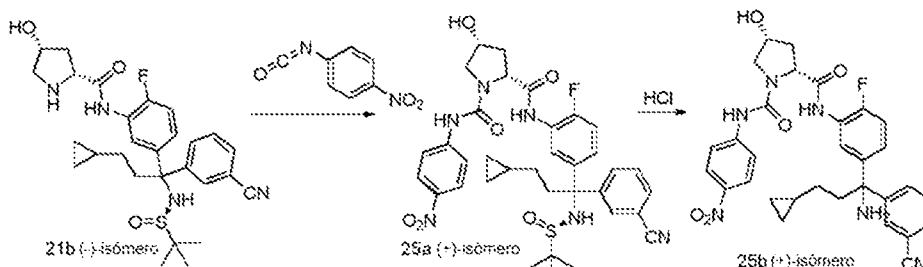
Etapa 1: Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenil)-N1-(4-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (24a)

La reacción de (2R,4R)-N-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida (21b) (160 mg, 0,304 mmol) e isocianato de 4-fluorofenilo (0,041 mL, 0,365 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 9 del Esquema 1 dio (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenil)-N1-(4-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (24a) (138 mg, 0,208 mmol, rendimiento del 68,4 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,64 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 7,6, 2,5 Hz, 1H), 7,91 - 7,75 (m, 1H), 7,71 (dt, J = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 7,59 (dt, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,12 - 7,01 (m, 3H), 5,50 (m, 1H), 5,32 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 9,1, 4,5 Hz, 1H), 4,41-4,28 (m, 1H), 3,66 (dd, J = 10,0, 5,1 Hz, 1H), 3,49 (dd, J = 10,2, 3,8 Hz, 1H), 2,74-2,51 (m, 2H), 2,49-2,23 (m, 2H), 1,98-1,81 (m, 1H), 1,13 (d, J = 2,2 Hz, 10H), 0,98 - 0,76 (m, 1H), 0,70 - 0,52 (m, 1H), 0,38 - 0,27 (m, 2H), 0,01 - -0,16 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,20, -128,61; MS: (ES+) 664,5 (M+1), 686,5 (M+Na), (ES-) 662,5 (M-1), 698,5 (M+Cl); Rotación óptica $[\alpha]_D = (-)$ 10,52 [0,095, MeOH].

Etapa 2: Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (24b)

La reacción de (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenil)-N1-(4-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (24a) (125 mg, 0,188 mmol) en etanol (10 mL) mediante el uso de HCl conc. (0,157 mL, 1,883 mmol) como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 dio (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (24b) (35 mg, 0,063 mmol, rendimiento del 33,2 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,60 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,55 - 7,41 (m, 3H), 7,18 - 7,06 (m, 2H), 7,05 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 9,1, 4,6 Hz, 1H), 4,43 - 4,22 (m, 1H), 3,67 (dd, J = 10,1, 5,3 Hz, 1H), 3,58-3,31 (m, 1H), 2,37-2,17 (m, 6H), 1,98 - 1,77 (m, 1H), 1,11 - 0,94 (m, 2H), 0,71 - 0,54 (m, 1H), 0,40 - 0,26 (m, 2H), -0,03 - -0,12 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -121,39, -129,49; MS (ES+) 582,5 (M+Na); Rotación óptica $[\alpha]_D = (+)$ 85,93 [0,27, MeOH]

Esquema 25



Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-N1-(4-nitrofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (25b)

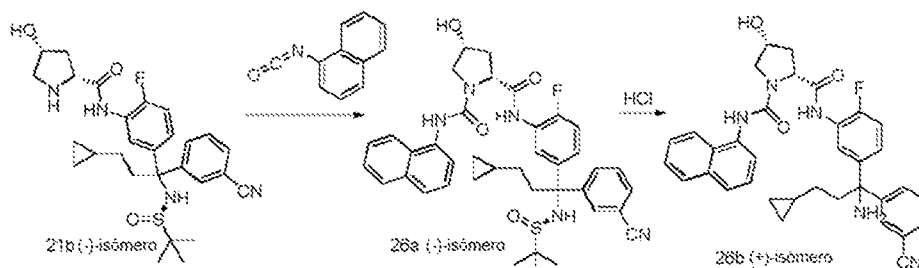
Etapa 1: Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-N1-(4-nitrofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (25a)

La reacción de (2R,4R)-N-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida (21b) (280 mg, 0,532 mmol) e isocianato de 4-nitrofenilo (105 mg, 0,638 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 9 del Esquema 1 dio (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-N1-(4-nitrofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (25a) (353 mg, 0,511 mmol, rendimiento del 96 %) como un sólido amarillo claro; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,72 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,19 - 8,10 (m, 2H), 8,02 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,85 - 7,75 (m, 3H), 7,70 (m, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 1H), 7,50 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 10,5, 8,7 Hz, 1H), 7,15 - 7,02 (m, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,56 (dd, J = 8,8, 5,1 Hz, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,75 (dd, J = 10,1, 5,4 Hz, 1H), 3,52 (dd, J = 9,9, 4,2 Hz, 1H), 3,48 - 3,38 (m, 1H), 2,75 - 2,51 (m, 1H), 2,48 - 2,30 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,13 (s, 9H), 1,11 - 1,01 (m, 1H), 0,90 (m, 1H), 0,61 (m, 1H), 0,38-0,30 (m, 2H), -0,00 - -0,14 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -127,81; MS (ES+) 713,5 (M+Na), (ES-) 689,5 (M-1), 725,5 (M+Cl); Rotación óptica $[\alpha]_D = (+)$ 18,66 [0,15, MeOH].

Etapa 2: Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-N1-(4-nitrofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (25b)

La reacción de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-N1-(4-nitrofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (25a) (100 mg, 0,145 mmol) en etanol (10 mL) mediante el uso de HCl conc. (0,121 mL, 1,448 mmol) como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 dio (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-N1-(4-nitrofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (25b) (61 mg, 0,104 mmol, rendimiento del 71,8 %) como un sólido amarillo claro; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,66 (s, 1H), 9,05 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,15 (ddt, J = 9,3, 4,3, 2,1 Hz, 2H), 7,99 (d, J = 13 Hz, 1H), 7,89 - 7,75 (m, 3H), 7,69 - 7,56 (m, 2H), 7,47 (ddd, J = 8,0, 3,9, 2,3 Hz, 1H), 7,18 - 7,07 (m, 2H), 5,32 (td, J = 4,9, 4,2, 2,2 Hz, 1H), 4,63 - 4,45 (m, 1H), 4,41 - 4,25 (m, 1H), 3,85 - 3,65 (m, 1H), 3,58 - 3,43 (m, 1H), 2,49 - 2,37 (m, 1H), 2,36 - 2,26 (m, 1H), 2,29 - 2,13 (m, 3H), 1,89 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 1,12 - 0,92 (m, 2H), 0,71 - 0,53 (m, 1H), 0,40 - 0,26 (m, 2H), -0,02 - -0,15 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -128,42; MS (ES+) 609,5 (M+Na), (ES-) 585,5 (M-1), 621,4 (M+Cl); Rotación óptica $[\alpha]_D^{25}$ (+) 124,90 [0,27, MeOH]; Análisis calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{FN}_6\text{O}_5 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 62,51; H, 5,42; N, 14,11; Encontrado: C, 62,58; H, 5,43; N, 13,89.

Esquema 26



Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-N1-(naftalen-1-il)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (26b)

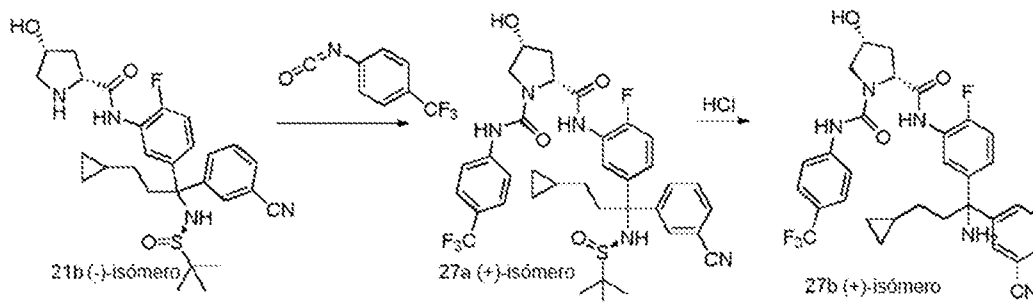
Etapa 1: Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-N1-(naftalen-1-il)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (26a)

La reacción de (2R,4R)-N-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida (21b) 160 mg, 0,304 mmol y 1-isocianatonaftaleno (61,7 mg, 0,365 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 9 del Esquema 1 dio (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-N1-(naftalen-1-il)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (26a) (196 mg, 0,282 mmol, rendimiento del 93 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,69 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,17 (dd, J = 7,7, 2,4 Hz, 1H), 8,04 - 7,95 (m, 1H), 7,91 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,79 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,77 - 7,67 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,54 - 7,39 (m, 5H), 7,21 (dd, J = 10,6, 8,7 Hz, 1H), 7,07 (m, 1H), 5,47 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,56 (dd, J = 9,3, 3,9 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,80 (dd, J = 10,3, 4,9 Hz, 1H), 3,64 (dd, J = 10,0, 3,1 Hz, 1H), 2,75-2,51 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,12 (s, 10H), 0,99-0,79 (m, 1H), 0,70-0,54 (m, 1H), 0,41 - 0,26 (m, 2H), -0,02 - -0,14 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -129,33; MS (ES+) 718,5 (M+Na), (ES-) 694,6 (M-1), 730,5 (M+Cl); Rotación óptica $[\alpha]_D^{25}$ (-) 61,3 [0,075, MeOH].

Etapa 2: Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-N1-(naftalen-1-il)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (26b)

La reacción de (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-N1-(naftalen-1-il)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (26a) (160 mg, 0,230 mmol) en etanol (10 mL) mediante el uso de HCl conc. (0,192 mL, 2,299 mmol) como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 dio (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-N1-(naftalen-1-il)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (26b) (30 mg, 0,051 mmol, rendimiento del 22,05 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,63 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,13 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,87 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 1H), 7,66 - 7,62 (m, 1H), 7,51 - 7,40 (m, 5H), 7,20 - 7,07 (m, 2H), 5,34 (s, 1H), 4,55 (dd, J = 9,3, 4,0 Hz, 1H), 4,46 - 4,28 (m, 1H), 3,81 (dd, J = 10,3, 5,0 Hz, 1H), 3,68 - 3,55 (m, 1H), 2,48 - 2,35 (m, 2H), 2,30 (s, 2H), 2,22 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,08 - 1,96 (m, 1H), 1,12-0,94 (m, 2H), 0,71-0,55 (m, 1H), 0,39-0,28 (m, 2H), -0,03 - -0,15 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -129,99; MS (ES+) 614,5 (M+Na), (ES-) 590,6 (M-1), 626,5 (M+Cl); Rotación óptica $[\alpha]_D^{25}$ (+) 81,2 [0,165, MeOH]; Análisis calculado para: $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{FN}_5\text{O}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 69,98; H, 5,87; N, 11,66; Encontrado: C, 70,25; H, 5,99; N, 11,44.

Esquema 27



Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-N1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (27b)

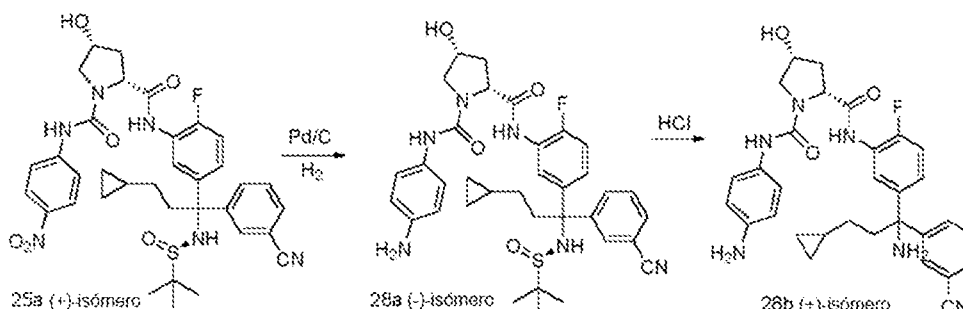
Etap 1: Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-N1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (27a)

La reacción de (2R,4R)-N-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida (21b) (160 mg, 0,304 mmol) y 1-isocianato-4-(trifluorometil)benzene (0,043 mL, 0,304 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 9 del Esquema 1 dieron (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-N1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (27a) (161 mg, 0,226 mmol, rendimiento del 74,2 %) como un sólido incoloro; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,69 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,89 - 7,62 (m, 4H), 7,60 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,25 - 7,11 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 5,50 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,35 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 9,0, 4,7 Hz, 1H), 4,41 - 4,28 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 2,75 - 2,54 (m, 1H), 2,48 - 2,24 (m, 1H), 1,99 - 1,80 (m, 1H), 1,13 (m, 10H), 1,11 - 1,00 (m, 1H), 0,97 - 0,76 (m, 1H), 0,71 - 0,56 (m, 1H), 0,42 - 0,26 (m, 2H), 0,00 - -0,18 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -59,80, -128,17; MS (ES+) 736,5 (M+Na), (ES-) 712,6 (M-1), 748,5 (M+Cl); Rotación óptica $[\alpha]_D^{25} = (+)$ 14,19 [0,155, MeOH].

Etap 2: Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-N1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (27b)

La reacción de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-N1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (27a) (150 mg, 0,210 mmol) en etanol (10 mL) mediante el uso de HCl conc. (0,175 mL, 2,101 mmol) como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 dio (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-N1-(4-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (27b) (50 mg, 0,082 mmol, rendimiento del 39,0 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,63 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,02 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,61 (m, 4H), 7,46 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,31 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 9,0, 4,9 Hz, 1H), 4,42 - 4,27 (m, 1H), 3,72 (dd, J = 10,1, 5,3 Hz, 1H), 3,57 - 3,45 (m, 1H), 2,42-2,15 (m, 5H), 1,97 - 1,77 (m, 1H), 1,09 - 0,92 (m, 2H), 0,70 - 0,55 (m, 1H), 0,41 - 0,24 (m, 2H), -0,02 - -0,14 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -59,77, -128,84; MS (ES+) 632,5 (M+Na), (ES-) 608,4 (M-1), 644,5 (M+Cl); Rotación óptica $[\alpha]_D^{25} = (+)$ 94,00 [0,3, MeOH]; Análisis calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 62,13; H, 5,21; N, 11,32; Encontrado: C, 62,54; H, 5,34; N, 11,15.

Esquema 28



Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-aminofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (28b)

Etap 1: Preparación de (2R,4R)-N1-(4-aminofenil)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-

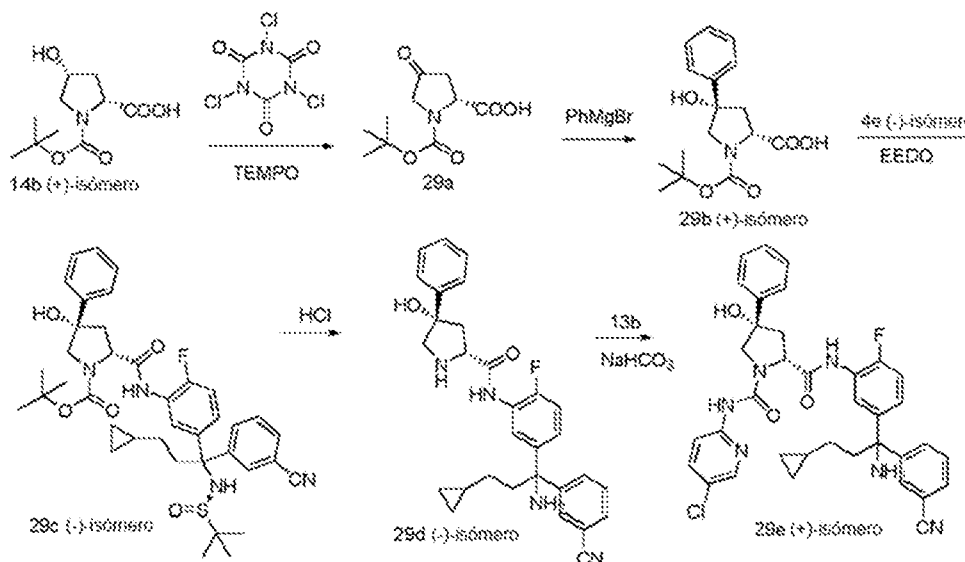
dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (28a)

Reducción de nitro a amina mediante hidrogenación de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-N1-(4-nitrofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (25a) (200 mg, 0,290 mmol) en etanol (20 mL), mediante el uso de paladio sobre carbono al 10 % (30,8 mg, 0,029 mmol) como catalizador de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del Esquema 13, dio (2R,4R)-N1-(4-aminofenil)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (28a) (160 mg, 0,242 mmol, rendimiento del 84 %) como un sólido amarillo claro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,62 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,79 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 7,2, 1,5 Hz, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 1H), 7,50 (td, *J* = 7,8, 2,3 Hz, 1H), 7,19 (ddd, *J* = 10,6, 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,11 - 7,01 (m, 3H), 6,46 (dd, *J* = 8,8, 2,2 Hz, 2H), 5,48 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 5,29 (dd, *J* = 4,7, 2,0 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,46 (dd, *J* = 9,3, 4,0 Hz, 1H), 4,41 - 4,26 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,53 - 3,41 (m, 1H), 2,75 - 2,50 (m, 1H), 2,41 - 2,22 (m, 1H), 1,94 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 1,21 - 1,03 (m, 10H), 0,98 - 0,79 (m, 1H), 0,72 - 0,53 (m, 1H), 0,44 - 0,28 (m, 2H), - 0,03 - - 0,11 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -129,01; MS (ES+) 661,5 (M+1), 683,5 (M+Na), (ES-) 659,5 (M-1), 695,6 (M+Cl); Rotación óptica [α]_D = (-) 21,9 [0,155, MeOH].

Etapla 2: Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-aminofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (28b)

La reacción de (2R,4R)-N1-(4-aminofenil)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (28a) (0,15 g, 0,227 mmol) en etanol (10 mL) mediante el uso de HCl conc. (0,208 mL, 2,497 mmol) como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 dio (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-aminofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (28b) (65 mg, 0,117 mmol, rendimiento del 51,4 %) como un sólido blanco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,57 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,12 (dd, *J* = 7,7, 2,1 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,87 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,67 - 7,58 (m, 2H), 7,46 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,19 - 7,08 (m, 2H), 7,08 - 7,00 (m, 2H), 6,50 - 6,40 (m, 2H), 5,26 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,45 (dd, *J* = 9,2, 4,1 Hz, 1H), 4,38-4,23 (m, 1H), 3,59 (dd, *J* = 10,1, 4,9 Hz, 1H), 3,45 (dd, *J* = 10,0, 3,3 Hz, 1H), 2,41 - 2,27 (m, 3H), 2,23 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 2,00 - 1,86 (m, 1H), 1,02 (m, 2H), 0,72 - 0,54 (m, 1H), 0,39 - 0,27 (m, 2H), -0,02 - -0,14 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -130,17; MS (ES+) 579,5 (M+Na), (ES-) 555,5 (M-1), 593,6 (M+Cl); Rotación óptica [α]_D = (+) 100,8 [0,25, MeOH]; Análisis calculado para C₃₁H₃₃FN₆O₃·0,5H₂O: C, 65,83; H, 6,06; N, 14,86; Encontrado: C, 65,67; H, 5,98; N, 14,58.

Esquema 29



Preparación de (2R,4S)-N2-(5-((+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (29e)

Etapla 1: Preparación de ácido (R)-1(terc-butoxicarbonil)-4-oxopirrolidin-2-carboxílico (29a)

A una solución de ácido (2R,4R)-1(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (14b) (51 g, 221 mmol) en diclorometano (2023 mL) a 0 °C que contiene ácido tricloroisocianúrico (51,3 g, 221 mmol) se añadió TEMPO (1,723 g, 11,03 mmol), se agitó a 0 °C durante 30 minutos y se dejó calentar a temperatura ambiente durante la toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL), se agitó durante 30 minutos y se concentró al vacío para eliminar el diclorometano. La mezcla de reacción se diluyó con 200 mL de acetato de etilo, se filtró a través de un tapón de

Celite. El filtrado se acidificó con 8 mL de HCl 1 M. La capa de acetato de etilo se separó, se lavó con agua (4 x 200 mL), salmuera (100 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar ácido (R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-oxopirrolidin-2-carboxílico (29a) (38 g, 166 mmol, rendimiento del 75 %) como un sólido blanco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,00 (s, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,82 (dd, *J* = 18,6, 10,6 Hz, 1H), 3,66 (dd, *J* = 18,4, 4,4 Hz, 1H), 3,44 (s, 1H), 3,12 (m, 1H), 1,40 (s, 9H); MS (ES-) 228,2 (M-1), 457,3 (2M-1).

Etapas 2: Preparación de ácido (2R,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-2-carboxílico (29b)

Una solución de ácido (R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-oxopirrolidin-2-carboxílico (29a) (1,45 g, 6,33 mmol) en THF (20 mL) se añadió gota a gota a una solución 1,0 M de bromuro de fenilmagnesio (17,40 mL, 17,40 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min, se inactivó con cloruro de amonio saturado (15 mL) y se concentró al vacío para eliminar los solventes orgánicos. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (50 mL) y HCl 1 M (20 mL). La capa orgánica se separó se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró hasta un volumen de 25 mL, la solución se diluyó con agitación con hexanos (70 mL). El sólido obtenido se recogió mediante filtración, se lavó con hexanos y se secó al vacío para rendir ácido (2R,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-2-carboxílico (29b) (900 mg, 2,93 mmol, rendimiento del 46,3 %) como un sólido de color marrón claro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,47 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,41 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,33 (q, *J* = 7,1, 6,5 Hz, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,47 - 4,29 (m, 1H), 3,76 - 3,55 (m, 2H), 2,74-2,61 (m, 1H), 2,31 (dd, *J* = 12,8, 6,7 Hz, 1H), 1,56- 1,40 (m, 9H); MS (ES+) 330,3 (M+Na), (ES-) 306,3 (M-1); Rotación óptica [α]_D = (+) 38,43 [0,255, MeOH].

Etapas 3: Preparación de 2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-1-carboxilato de (2R,4S)-terc-butilo (29c)

La reacción del ácido (2R,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-2-carboxílico (29b) (500 mg, 1,627 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (4e) (673 mg, 1,627 mmol) en tetrahidrofurano (75 mL) mediante el uso de 2-etoxiquinolona-1(2H)-carboxilato de etilo (402 mg, 1,627 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 10 del Esquema 1 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 25 g, que eluye con CMA 80 en cloroformo del 0 al 100 %) 2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-1-carboxilato de (2R,4S)-terc-butilo (29c) (345 mg, 0,491 mmol, rendimiento del 30,2 %) como un sólido blanco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,78 (2s, 1H, rotámeros), 8,40 - 7,98 (2m, 1H, rotámeros), 7,77 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,58 - 7,46 (m, 3H), 7,37 (m, 2H), 7,33 - 6,99 (m, 4H), 6,00 (2s, 1H, rotámeros), 5,48 (2s, 1H, rotámeros), 4,66 - 4,30 (m, 1H), 3,82 - 3,53 (m, 2H), 2,80-2,55 (m, 2H), 2,33 - 2,14 (m, 1H), 1,32 (2s, 9H, rotámeros), 1,14 (2s, 10H, rotámeros), 1,00 - 0,75 (m, 1H), 0,71 - 0,52 (m, 1H), 0,44 - 0,26 (m, 2H), 0,01 - -0,17 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -128,69, -129,87; MS (ES+) 725,5 (M+Na), (ES-) 701,6 (M-1), 737,5 (M+Cl); Rotación óptica [α]_D = (-) 71,10 [0,09, MeOH].

Etapas 4: Preparación de (2R,4S)-N-(5-((-)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-2-carboxamida (29d)

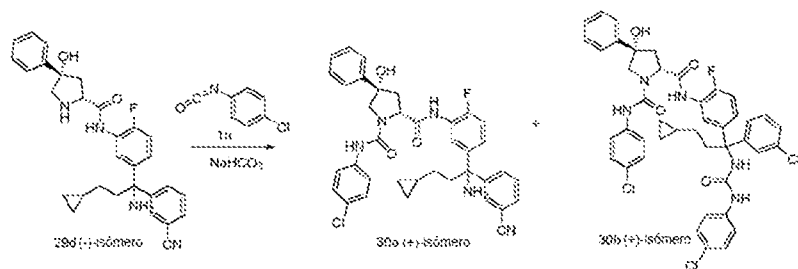
La reacción de 2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-1-carboxilato de (2R,4S)-terc-butilo (29c) (335 mg, 0,477 mmol) en HCl metanólico (2,383 mL, 7,15 mmol) seguido de la preparación y purificación como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 dio (2R,4S)-N-(5-((-)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-2-carboxamida (29d) (260 mg, 0,455 mmol, rendimiento del 95 %) como un sólido blanco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,56 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 9,45 (s, 3H), 8,78 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,86 (m, 1H), 7,72 - 7,63 (m, 2H), 7,57 - 7,51 (m, 2H), 7,49 - 7,24 (m, 5H), 5,88 (s, 1H), 4,72 (m, 1H), 3,60 - 3,41 (m, 3H), 2,79 (t, *J* = 12,4 Hz, 1H), 1,26 - 1,14 (m, 1H), 1,14-1,01 (m, 3H), 0,82-0,59 (m, 1H), 0,48 - 0,32 (m, 2H), 0,11-0,06 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -123,49; MS (ES+) 521,5 (M+Na), (ES-) 533,5 (M+Cl); Rotación óptica [α]_D = (-) 56,67 [0,18, MeOH].

Etapas 5: Preparación de (2R,4S)-N2-(5-((+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (29e)

La reacción de (2R,4S)-N-(5-((-)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-2-carboxamida (29d) (99 mg, 0,173 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) con 5-cloropiridin-2-ilcarbamoato de fenilo (43,1 mg, 0,173 mmol) mediante el uso de bicarbonato de sodio (3,46 mL, 3,46 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 13 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 12 g, que eluye con CMA-80 al 0-100 % en cloroformo) (2R,4S)-N2-(5-((+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (29e) (65 mg, 0,100 mmol, rendimiento del 57,5 %) como un sólido blanquecino; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,74 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,30 (dd, *J* = 2,7, 0,8 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 9,1, 0,8 Hz, 1H), 7,87 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 2H), 7,54 (dt, *J* = 6,6, 1,3 Hz, 2H), 7,47 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 2H), 7,33 - 7,26 (m, 1H), 7,20 - 7,11 (m, 2H), 5,95 (s, 1H), 4,71 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,02 - 3,96 (m, 1H), 3,90 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 2,68 (dd, *J* = 13,2, 9,7 Hz, 1H), 2,34 (s, 2H), 2,34 - 2,18 (m, 3H), 1,11 - 0,95 (m, 2H), 0,74 - 0,54 (m, 1H), 0,39 - 0,29 (m, 2H), -0,01 - -0,11 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -129,26; MS (ES+) 653,5 (M+1) 675,4, 677,5 (M+Na), (ES-) 651,5, 653,7 (M-1), 689,5 (M+Cl); IR (KBr) 2229 cm⁻¹; Rotación

óptica $[\alpha]_D = (+) 80$ [0,295, MeOH].

Esquema 30

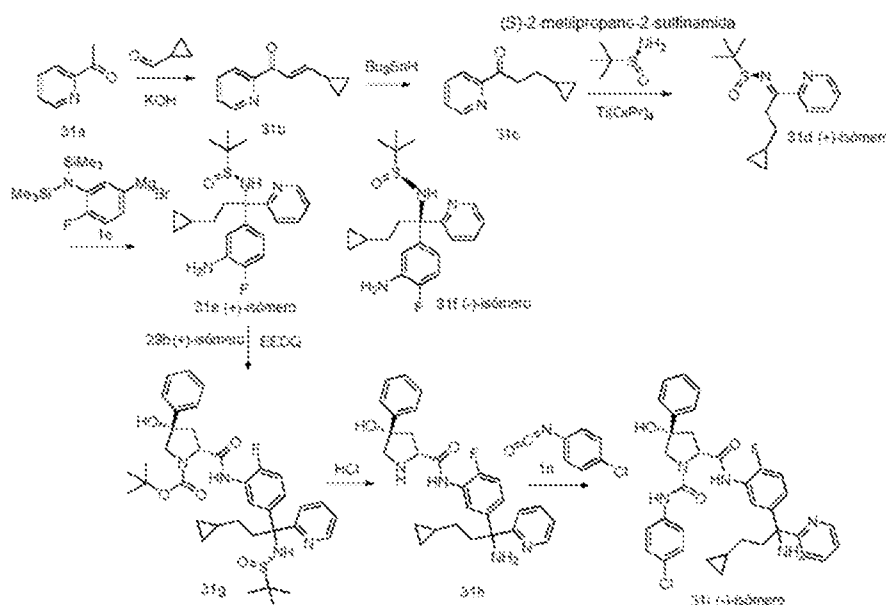


Preparación de (2R,4S)-N2-(5-((+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (30a) y (2R,4S)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-((+)-1-(3-(4-clorofenil)ureido)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (30b)

La reacción de (2R,4S)-N-(5-((-)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-2-carboxamida (29d) (150 mg, 0,262 mmol) en diclorometano (10 mL) con isocianato de 4-clorofenilo (1n) (0,034 mL, 0,262 mmol) y bicarbonato de sodio (5,25 mL, 5,25 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 9 esquema 1 dio después de la purificación

1. (2R,4S)-N2-(5-((+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (30a) (65 mg, 0,100 mmol, rendimiento del 38,0 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,69 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,88 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,60 - 7,53 (m, 4H), 7,48 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,45 - 7,35 (m, 2H), 7,33 - 7,25 (m, 3H), 7,18-7,10 (m, 2H), 5,97 (s, 1H), 4,76 - 4,60 (m, 1H), 3,93 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 3,83 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 2,72 (dd, $J = 13,2, 9,5$ Hz, 1H), 2,35-2,21 (m, 5H), 1,10-0,96 (m, 2H), 0,71-0,56 (m, 1H), 0,40-0,28 (m, 2H), -0,00 - -0,11 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -129,82; MS (ES+) 674,5, 677,5 (M+Na), (ES-) 650,5, 652,0 (M-1), 686,5, 688,6 (M+Cl); IR (KBr) 2229cm $^{-1}$; Rotación óptica $[\alpha]_D = (+)$ 87,5 [0,32, MeOH]; Análisis calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{35}\text{ClFN}_3\text{O}_3 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$; C, 67,68; H, 5,45; N, 10,67; Encontrado: C, 67,73; H, 5,53; N, 10,51.
2. (2R,4S)-N 1-(4-clorofenil)-N2-(5-((+)-1-(3-(4-clorofenil)ureido)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (30b) (68 mg, 0,084 mmol, rendimiento del 32,2 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,73 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,20 - 8,10 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,58 - 7,49 (m, 5H), 7,43 - 7,18 (m, 10H), 7,14 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,68 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,93 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 3,83 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 2,80-2,61 (m, 3H), 2,30 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 1,11 -0,91 (m, 2H), 0,74 - 0,57 (m, 1H), 0,42 - 0,29 (m, 2H), -0,01 - -0,13 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -129,16; MS (ES+) 827,5, 828,6 (M+Na), (ES-) 803,5, 805,4 (M-1), 839,5, 840,6 (M+Cl); IR (KBr) 2229 cm $^{-1}$; Rotación óptica $[\alpha]_D = (+)$ 52,0 [0,25, MeOH]; Análisis calculado para $\text{C}_{44}\text{H}_{39}\text{Cl}_2\text{FN}_6\text{O}_4 \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$; C, 64,51; H, 4,98; N, 10,26; Encontrado: C, 64,49; H, 5,06; N, 9,99.

Esquema 31



Preparación de (2R,4S)-N2-(5-((-)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (3li)

Etapas-1: Preparación de (E)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)prop-2-an-1-ona (31b)

A una solución agitada de 2-acetilpiridina (31a) (53 g, 438 mmol) en metanol (636 mL) enfriado a 0 °C se añadió ciclopropanocarboxaldehído (52,8 mL, 700 mmol) e hidróxido potásico acuoso (solución 1N, 88 mL, 88 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se concentró al vacío para eliminar el metanol. El residuo bruto se disolvió en acetato de etilo (500 mL), se lavó con agua (500 mL), salmuera (200 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar (E)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)prop-2-an-1-ona (31b) (80 g, 462 mmol, rendimiento del 106 %) que se usó como tal para la siguiente etapa. Se preparó una muestra analítica mediante purificación del residuo bruto mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, que eluye con acetato de etilo en hexanos del 0 al 100 %); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,80 - 8,68 (m, 1H), 8,07 - 7,98 (m, 2H), 7,74 - 7,63 (m, 2H), 6,63 (dd, *J* = 15,5, 10,4 Hz, 1H), 1,93 - 1,76 (m, 1H), 1,08 - 0,98 (m, 2H), 0,84-0,71 (m, 2H).

Etapas-2: Preparación de 3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propan-1-ona (31c)

A una solución agitada de (E)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)prop-2-an-1-ona (31b) (80 g, 462 mmol) en acetonitrilo (829 mL) se añadió tributilestanano (256 mL, 924 mmol) y se calentó a reflujo durante 9 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se separaron las capas. La capa de acetonitrilo se concentró al vacío y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, que eluye con acetato de etilo en hexanos del 0 al 100 %) para proporcionar 3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propan-1-ona (31c) (17,2 g, 98 mmol, rendimiento del 21,25 %) como un aceite

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,94 (dt, *J* = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,19 (m, 2H), 7,87 (m, 1H), 3,46 (td, *J* = 7,2, 2,0 Hz, 2H), 1,74 (qd, *J* = 7,2, 2,1 Hz, 2H), 1,03 - 0,87 (m, 1H), 0,59 (m, 2H), 0,30 - 0,20 (m, 2H).

Etapas-3: Preparación de (+)-N-(3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (31d)

La reacción de 3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propan-1-ona (31c) (15,2 g, 87 mmol) en tetrahidrofurano (220 mL) con (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (12,62 g, 104 mmol) y tetraisopropoxitanio (51,2 mL, 173 mmol) de acuerdo con el procedimiento y la preparación informada en la Etapa-3 del Esquema 1 dio (+)-N-(3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (31d) (11,65 g, 41,8 mmol, rendimiento del 48,2 %) como un aceite amarillo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,70 (dt, *J* = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,94 (td, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,56 (ddd, *J* = 7,5, 4,7, 1,4 Hz, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,41 - 3,35 (m, 1H), 1,49 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,25 (s, 9H), 0,81-0,65 (m, 1H), 0,44 - 0,28 (m, 2H), 0,03 (m, 2H); MS (ES+) 279,3 (M+1), 301,3 (M+Na); Rotación óptica [α]_D = (+) 50,8 [2,64, MeOH].

Etapas-4: Preparación de (S)-N-(+)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (31e) y (S)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-2-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (31f)

La reacción de (+)-N-(3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (31d) (12,665 g, 45,5 mmol) en tolueno (400 mL) con una solución recién preparada de bromuro (3-bis(trimetilsilil)amino)-4-fluorofenil)de magnesio (1c) (142 mL, 114 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 4 del Esquema 1 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 120 g que eluye con acetato de etilo en hexanos del 0 al 60 al 100 %)

1. (S)-N-(+)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (31e) (10 g, 25,7 mmol, rendimiento del 56,4 %) como un sólido blanco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,52 (dt, *J* = 4,6, 1,5 Hz, 1H), 7,73 (td, *J* = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,26 (ddd, *J* = 7,5, 4,8, 1,0 Hz, 1H), 7,07 (dt, *J* = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 11,3, 8,5 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,43 (ddd, *J* = 8,6, 4,3, 2,3 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 1,29 - 1,15 (m, 1H), 1,10 (s, 9H), 0,63 - 0,42 (m, 2H), 0,35 - 0,23 (m, 2H), -0,07 (m, 1H), -0,20 (m, 1H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -137,14; MS: (ES+) 412,4 (M+Na), (ES-) 388,4 (M-1), 424,4 (M+Cl); Rotación óptica [α]_D = (+) 136,36 [0,55, MeOH].
2. (S)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (31f) (300 mg, 0,770 mmol, rendimiento del 1,693 %) como un sólido blanco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,53 (ddd, *J* = 4,9, 1,9, 0,9 Hz, 1H), 7,71 (td, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,35 - 7,09 (m, 2H), 6,85 (dd, *J* = 11,3, 8,5 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,41 (ddd, *J* = 8,5, 4,3, 2,4 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 2,55 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 1,13 (s, 9H), 1,08-0,96 (m, 1H), 0,81 (m, 1H), 0,61 (m, 1H), 0,38 - 0,29 (m, 2H), -0,10 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -137,42; MS (ES+) 390,4 (M+1), 412,4 (M+Na), (ES-) 388,4 (M-1), 424,4 (M+Cl); Rotación óptica [α]_D = (-) 3,28 [0,305, MeOH].

Etapas-5: Preparación de 2-(5-(3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)carbamoyl)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-1-carboxilato de (2R,4S)-terc-butilo (31g)

La reacción del ácido (2R,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-2-carboxílico (29b) (158 mg, 0,513 mmol), (S)-N-(+)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (31e) (200 mg, 0,513 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) mediante el uso de 2-etoxiquinolona-1(2H)-carboxilato de etilo (127 mg, 0,513 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 10 del Esquema 1 después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 25 g, que eluye con CMA 80 en cloroformo del 0 al 100 %) 2-(5-(3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoyl)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-1-carboxilato de (2R,4S)-terc-butilo (31g) (130 mg, 0,191 mmol, rendimiento del 37,3 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,71 (2s, 1H, rotámeros), 8,54 (2d, J = 4,8 Hz, 1H, rotámeros), 8,37 - 8,04 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,59 - 7,44 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,33 - 7,23 (m, 1H), 7,23 - 6,94 (m, 2H), 6,14 (m, 1H), 5,95 (2s, 1H, rotámeros), 4,44 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 2,79-2,51 (m, 5H), 2,23 (m, 1H), 1,33 (2s, 9H, rotámeros), 1,11 (s, 10H), 0,67 - 0,46 (m, 2H), 0,31 (m, 2H), 0,01 (m, 1H), -0,18 (m, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -128,48, -129,79; MS (ES+) 679,6 (M+1), 701,6 (M+Na), (ES-) 677,7 (M-1), 713,6 (M+Cl).

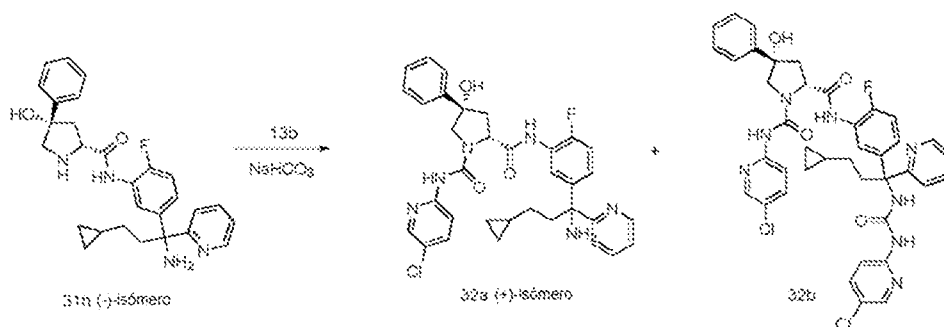
Etapa-6: Preparación de (2R,4S)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-2-carboxamida (31h)

La reacción de 2-(5-(3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoyl)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-1-carboxilato de (2R,4S)-terc-butilo (31g) (125 mg, 0,184 mmol) en HCl metanólico (0,614 mL, 1,841 mmol) seguido de la preparación y purificación como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 dio, (2R,4S)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-2-carboxamida (31h) (106 mg, 0,182 mmol, rendimiento del 99 %) como un sólido de color marrón claro; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,61 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 9,06 (s, 3H), 8,96 - 8,78 (m, 1H), 8,74 (m, 1H), 8,10 - 8,02 (m, 1H), 7,96 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,65 - 7,56 (m, 2H), 7,56 - 7,35 (m, 5H), 7,31 (s, 1H), 4,77 (m, 1H), 3,94 - 3,50 (m, 5H), 2,97 - 2,75 (m, 1H), 1,39 - 1,20 (m, 1H), 1,16 (m, 2H), 1,14-1,06 (m, 2H), 0,75 (m, 1H), 0,46 (m, 2H), 0,27 - -0,13 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -123,51; MS (ES+) 475,5 (M+1), 497,5 (M+Na), (ES-) 473,6 (M-1), 509,5 (M+Cl).

Etapa-7: Preparación de (2R,4S)-N2-(5-((-)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (31i)

La reacción de (2R,4S)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-2-carboxamida (31h) (50 mg, 0,086 mmol) en diclorometano (10 mL) con isocianato de 4-clorofenilo (1n) (10,96 μL , 0,086 mmol) y bicarbonato de sodio de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 9, El Esquema 1 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 12 g, que eluye con CMA 80 en cloroformo) (2R,4S)-N2-(5-((-)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (31i) (36 mg, 0,057 mmol, rendimiento del 66,9 %) como un sólido blanquecino; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,64 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,48 (dt, J = 4,5, 1,5 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 7,8, 2,2 Hz, 1H), 7,70 (td, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,60 - 7,51 (m, 5H), 7,39 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,33 - 7,26 (m, 3H), 7,21 - 7,06 (m, 3H), 5,98 (s, 1H), 4,68 (dd, J = 9,6, 2,8 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 2,72 (dd, J = 13,1, 9,7 Hz, 1H), 2,40 - 2,21 (m, 5H), 1,04 (m, 2H), 0,70 - 0,55 (m, 1H), 0,40 - 0,26 (m, 2H), -0,01 - -0,12 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -130,30; MS (ES+) 650,5, 651,4 (M+Na), (ES-) 626,5 (M-1), 662,6, 664,5 (M+Cl); Rotación óptica $[\alpha]_D^{25}$ = (-) 56,25 [0,16, MeOH].

Esquema 32

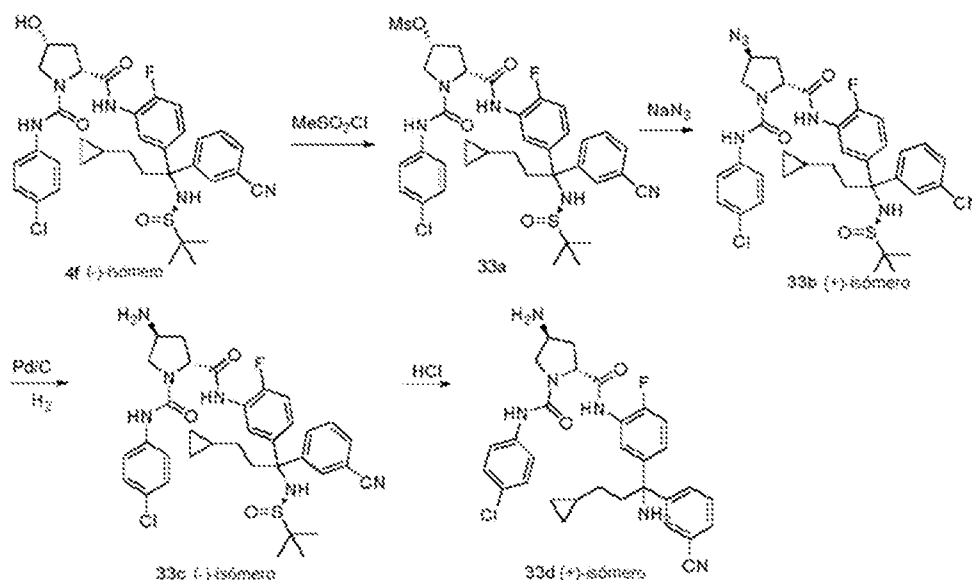


Preparación de (2R,4S)-N2-(5-((-)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (32a) y (2R,4S)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-N2-(5-(1-(3-(5-cloropiridin-2-il)ureido)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (32b)

La reacción de (2R,4S)-N-(5-((-)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-2-carboxamida (31h) (50 mg, 0,086 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) con 5-cloropiridin-2-ilcarbamato de fenilo (13b) (21,29 mg, 0,086 mmol) mediante el uso de bicarbonato de sodio como base de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del Esquema 13 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 12 g, que eluye con 0-100 % de CMA-80 en cloroformo)

1. (2R,4S)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (32a) (29 mg, 0,046 mmol, rendimiento del 53,8 %) como un sólido blanquecino; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,70 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,56 - 8,41 (m, 1H), 8,30 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,21 - 8,07 (m, 1H), 7,92 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 9,0, 2,7$ Hz, 1H), 7,70 (td, $J = 7,7, 1,9$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 7,8$ Hz, 3H), 7,38 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,13 (m, 3H), 5,96 (s, 1H), 4,77 - 4,66 (m, 1H), 4,00 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 3,90 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 2,68 (dd, $J = 13,2, 9,6$ Hz, 1H), 2,38 - 2,32 (m, 3H), 2,34 - 2,22 (m, 2H), 1,12 - 0,94 (m, 2H), 0,70 - 0,54 (m, 1H), 0,40 - 0,25 (m, 2H), 0,00 - -0,15 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -129,71; MS (ES+) 629,5 (M+1) 652,5 (M+Na), (ES-) 627,5, 628,5 (M-1); Rotación óptica $[\alpha]_D = (+) 14,81$ [0,27, MeOH].
2. (2R,4S)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-N2-(5-(1-(3-(5-cloropiridin-2-il)ureido)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (32b) (10 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 14,90 %) como sólidos blanquecinos; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,88 (s, 1H), 9,69 (s, 2H), 9,24 (s, 1H), 8,62 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,85 - 7,67 (m, 3H), 7,53 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,37 (m, 3H), 7,26 (m, 3H), 7,14 (m, 2H), 5,92 (s, 1H), 4,71 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,00 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 3,90 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 2,76 - 2,64 (m, 1H), 2,67 - 2,54 (m, 2H), 2,40 - 2,20 (m, 1H), 1,13 - 0,93 (m, 2H), 0,70 - 0,53 (m, 1H), 0,30 (m, 2H), -0,07 - -0,26 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -129,58; MS (ES+) 783,6 (M+1) 805,5, 807,5 (M+Na).

Esquema 33



Preparación de (2R,4S)-4-amino-N2-(5-((+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (33d)

Etapas 1: Preparación de metanosulfonato de (3R,5R)-1-(4-clorofenilcarbamoil)-5-(5-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)pirrolidin-3-ilo (33a)

A una solución enfriada con hielo de (2R,4R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (4f) (110 mg, 0,162 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió trietilamina (0,09 mL, 0,647 mmol), cloruro de metanosulfonilo (0,019 mL, 0,243 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se diluyó con diclorometano (100 mL), se lavó con agua (2 x 20 mL), salmuera (2 x 20 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar metanosulfonato de (3R,5R)-1-(4-clorofenilcarbamoil)-5-(5-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)pirrolidin-3-ilo (33a) (136 mg, 0,179 mmol, rendimiento del 111 %) que se usó para la siguiente etapa; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,74 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,87 - 7,75 (m, 2H), 7,70 (dt, $J = 7,4, 1,4$ Hz, 1H), 7,64 - 7,44 (m, 4H), 7,40 - 7,25 (m, 2H), 7,24 - 7,10 (m, 2H), 5,46 (s, 1H), 5,36 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,01 - 3,91 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,75 - 2,55 (m, 1H), 2,44 - 2,24 (m, 2H), 1,13 (s, 10H), 0,98 - 0,80 (m, 1H), 0,63 (s, 1H), 0,39 - 0,30 (m, 2H), 0,01 - -0,14 (m, 2H); MS (ES+) 780,5, 782,4 (M+Na), (ES-) 792,5, 793,4 (M+Cl).

Etapas 2: Preparación de ((2R,4S)-4-azido-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-((+)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (33b)

A una solución agitada de metanosulfonato de (3R,5R)-1-(4-clorofenilcarbamoil)-5-(5-(1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)pirrolidin-3-ilo (33a) (120 mg, 0,158 mmol) en DMF (10

mL) se añadió azida sódica (41,1 mg, 0,633 mmol) y se calentó a 70 °C durante 16 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó con agua (2 x 25 mL), salmuera (25 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 12 g, que eluye con CMA 80 en cloroformo del 0 al 100 %) para proporcionar ((2R,4S)-4-azido-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-((+)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (33b) (65 mg, 0,092 mmol, rendimiento del 58,2 %) como un sólido incoloro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,92 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 1H), 7,62 - 7,44 (m, 3H), 7,31 - 7,25 (m, 2H), 7,24 - 7,16 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,70 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,77 (dd, *J* = 11,0, 5,0 Hz, 1H), 3,62 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 2,44 (m, 2H), 2,41 - 2,22 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,12 (s, 11H), 0,97-0,80 (m, 1H), 0,70 - 0,53 (m, 1H), 0,39 - 0,27 (m, 2H), -0,01 - -0,14 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -127,00; MS (ES+) 727,5, 729,5 (M+Na), (ES-) 739,5 (M+Cl); Rotación óptica [α]_D = (+) 62,25 [0,71, MeOH].

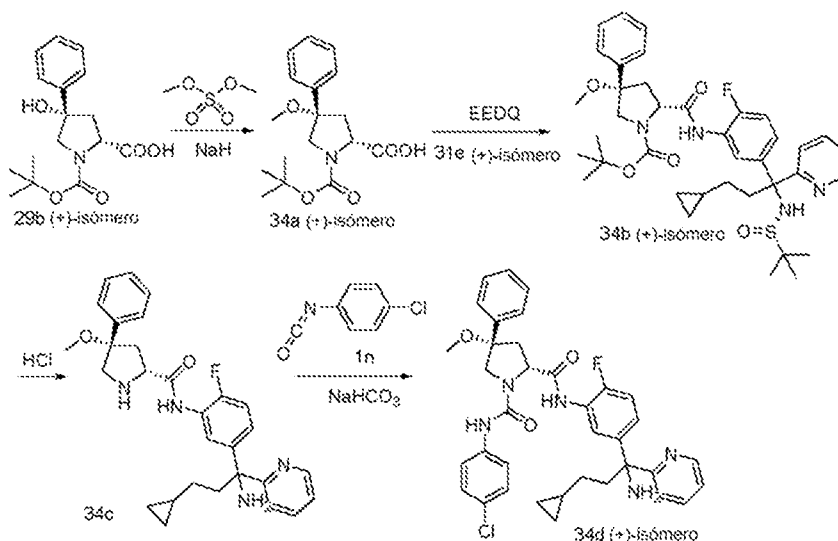
Etapas 3: Preparación de (2R,4S)-4-amino-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (33c)

15 Hidrogenación de ((2R,4S)-4-azido-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-((+)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (33b) (34 mg, 0,050 mmol) en etanol (10 mL), mediante el uso de paladio sobre carbono al 10 % (9,05 mg, 8,51 pmol) como catalizador durante 3 h de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del Esquema 13 dio (2R,4S)-4-amino-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (33c) (34 mg, 0,050 mmol, rendimiento del 58,8 %) como un sólido blanquecino; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,81 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 1H), 7,64 - 7,44 (m, 4H), 7,35 - 7,24 (m, 2H), 7,23 - 7,06 (m, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,65 (m, 1H), 3,81 - 3,70 (m, 1H), 3,69 - 3,55 (m, 1H), 3,23 - 3,10 (m, 1H), 2,80 - 2,40 (m, 4H), 2,06 - 1,73 (m, 3H), 1,12 (s, 10H), 0,99 - 0,78 (m, 1H), 0,71 - 0,54 (m, 1H), 0,43 - 0,25 (m, 2H), -0,00 - -0,14 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -126,77; MS (ES+) 701,6, 703,5 (M+Na), (ES-) 713,5, 715,6 (M+Cl); Rotación óptica [α]_D = (-) 5,07 [0,355, MeOH].

Etapas 4: Preparación de (2R,4S)-4-amino-N2-(5-((+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (33d)

30 La reacción de (2R,4S)-4-amino-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-((-)-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (33c) (32 mg, 0,047 mmol) en etanol (5 mL) mediante el uso de HCl conc. (0,039 mL, 0,471 mmol) como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, que eluye con CMA-80 en cloroformo del 0 al 100 %) (2R,4S)-4-amino-N2-(5-((+)-1-amino-1-(3-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (33d) (10 mg, 0,017 mmol, rendimiento del 36,9 %) como un sólido blanco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,76 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,69 - 7,40 (m, 4H), 7,30 - 7,25 (m, 2H), 7,13 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 4,64 (dd, *J* = 8,3, 4,4 Hz, 1H), 3,74 (dd, *J* = 9,4, 6,3 Hz, 1H), 3,62 (p, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,17 (dd, *J* = 9,4, 5,8 Hz, 1H), 2,43 - 2,31 (m, 5H), 2,22 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,10 - 1,87 (m, 2H), 1,11 - 0,91 (m, 2H), 0,71 - 0,54 (m, 1H), 0,40 - 0,26 (m, 2H), -0,00 - -0,15 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -127,63; MS (ES+) 597,4, 599,8 (M+Na), (ES-) 609,5, 610,4 (M+Cl); Rotación óptica [α]_D = (+) 136,0 [0,05, MeOH].

Esquema 34



Preparación de (2R,4S)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)-4-metoxi-4-fenilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (34d)

Etapa-1: Preparación de ácido (2R,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-metoxi-4-fenilpirrolidin-2-carboxílico (34a)

A una suspensión de hidruro de sodio (dispersión en aceite al 60 %) (0,781 g, 19,52 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) a -10 °C se añadió ácido (2R,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-2-carboxílico (29b) (1 g, 3,25 mmol), seguido de la adición después de 30 minutos de sulfato de dimetilo (0,311 mL, 3,25 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 16 h y se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado. Se eliminó el THF al vacío y el residuo obtenido se basificó y se lavó con éter. La capa acuosa se acidificó y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). La capa de acetato de etilo combinada se lavó con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar ácido (2R,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-metoxi-4-fenilpirrolidin-2-carboxílico (34a) (673 mg, 2,094 mmol, rendimiento del 64,4 %) como un sólido de color marrón claro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,49 (s, 1H), 7,52 - 7,15 (m, 5H), 4,26 (m, 1H), 3,82 - 3,65 (m, 1H), 3,53 (dd, J = 13,4, 11,3 Hz, 1H), 2,82 (2s, 3H, rotámeros), 2,67 - 2,55 (m, 2H), 1,38 (2S, 9H, rotámeros); MS (ES+) 344,3 (M+Na), (ES-) 320,3 (M-1); Rotación óptica [α]_D = (+) 44,0 [0,25, MeOH].

Etapa-2: Preparación de (2R,4S)-terc-butil-2-(5-((+)-3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoyl)-4-metoxi-4-fenilpirrolidin-1-carboxilato (34b)

La reacción del ácido (2R,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-metoxi-4-fenilpirrolidin-2-carboxílico (34a) (111 mg, 0,347 mmol), (S)-N-((+)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (31e) (86 mg, 0,347 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) mediante el uso de 2-etoxiquinolona-1(2H)-carboxilato de etilo (127 mg, 0,513 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 10 del Esquema 1 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 25 g, que eluye con CMA 80 en cloroformo del 0 al 100 %) (2R,4S)-terc-butil-2-(5-((+)-3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoyl)-4-metoxi-4-fenilpirrolidin-1-carboxilato (34b) (141 mg, 0,203 mmol, rendimiento del 58,7 %) como un sólido; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,66 (2s, 1H, rotámeros), 8,73 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,36 - 8,12 (m, 1H), 7,94 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,60 (m, 4H), 7,52 - 7,19 (m, 4H), 6,34 (s, 1H), 4,57 (m, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,02 (2s, 3H, rotámeros), 2,95 - 2,73 (m, 3H), 2,74 - 2,53 (m, 2H), 1,52 (2s, 9H, rotámeros), 1,31 (s, 9H), 1,24 - 0,94 (m, 1H), 0,88 - 0,66 (m, 2H), 0,57 - 0,43 (m, 2H), 0,30 - -0,06 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -128,09, -129,22 (rotámeros); MS (ES+) 693,7 (M+1), 715,7 (M+Na), (ES-) 691,7 (M-1), 727,7 (M+Cl); Rotación óptica [α]_D = (+) 122,60 [0,075, MeOH].

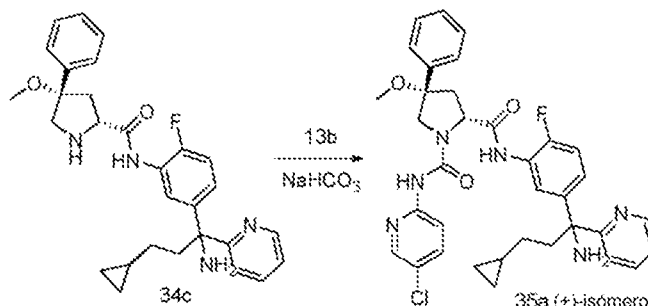
Etapa-3: Preparación de (2R,4S)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxi-4-fenilpirrolidin-2-carboxamida (34c)

La reacción de (2R,4S)-terc-butil-2-(5-((+)-3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoyl)-4-metoxi-4-fenilpirrolidin-1-carboxilato (34b) (131 mg, 0,189 mmol) en HCl metanólico (1,260 mL, 3,78 mmol) seguido de la preparación y purificación como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 dio, (2R,4S)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxi-4-fenilpirrolidin-2-carboxamida (34c) (125 mg, 0,209 mmol, rendimiento del 111 %) como una sal clorhidrato que se usó directamente como tal en la siguiente etapa; MS (ES+) 511,5 (M+Na), (ES-) 523,5 (M+Cl).

Etapa-4: Preparación de (2R,4S)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)-4-metoxi-4-fenilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (34d)

La reacción de (2R,4S)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxi-4-fenilpirrolidin-2-carboxamida (34c) (44 mg, 0,074 mmol) en diclorometano (10 mL) con isocianato de 4-clorofenilo (1n) (9,42 pL, 0,074 mmol) y bicarbonato de sodio de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 9 Esquema 1 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 12 g, que eluye con CMA 80 en cloroformo) (2R,4S)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)-4-metoxi-4-fenilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (34d) (36 mg, 0,056 mmol, rendimiento del 76 %) como un sólido blanco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,41 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,00 - 7,90 (m, 1H), 7,69 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,62 - 7,50 (m, 3H), 7,45 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 7,41 - 7,35 (m, 1H), 7,33 - 7,25 (m, 2H), 7,25 - 7,18 (m, 1H), 7,18 - 7,05 (m, 2H), 4,62 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,74 - 2,57 (m, 2H), 2,44 - 2,19 (m, 5H), 1,12 - 0,89 (m, 2H), 0,72 - 0,51 (m, 1H), 0,42 - 0,24 (m, 2H), -0,02 - -0,14 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -129,42; MS (ES+) 664,5, 665,6 (M+Na), (ES-) 676,5 (M+Cl); Rotación óptica [α]_D = (+) 89,0 [0,155, MeOH].

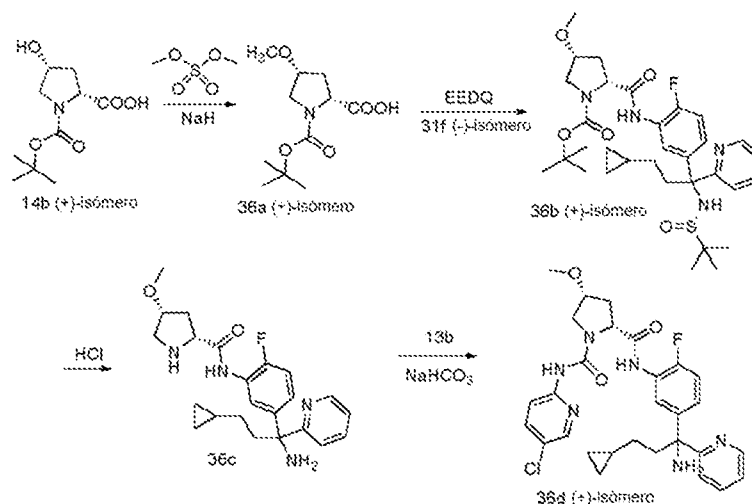
Esquema 35



Preparación de (2R,4S)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-metoxi-4-fenilpirrolidin-1,2-dicarboxamida

La reacción de (2R,4S)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxi-4-fenilpirrolidin-2-carboxamida (34c) (50 mg, 0,084 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) con 5-cloropiridin-2-ilcarbamato de fenilo (13b) (20,79 mg, 0,084 mmol) mediante el uso de bicarbonato de sodio como base de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del Esquema 13 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 12 g, que eluye con 0-100 % de CMA-80 en cloroformo) (2R, 4S)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-metoxi-4-fenilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (35a) (36 mg, 0,056 mmol, rendimiento 66,9 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,41 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,47 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,82 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,69 (td, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,54 (dt, J = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 4,0 Hz, 4H), 7,37 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,19 - 7,04 (m, 2H), 4,64 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,61 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,43 - 2,24 (m, 4H), 1,12 - 0,95 (m, 2H), 0,68 - 0,53 (m, 1H), 0,38 - 0,26 (m, 2H), -0,02 - -0,14 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128,95; MS (ES+) 665,5 (M+Na), (ES-) 641,6, 642,3 (M-1); Rotación óptica $[\alpha]_D = (+)$ 85,30 [0,075, MeOH].

Esquema 36



Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (36d)

Etapas: Preparación de ácido (2R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (36a)

La reacción del ácido (2R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (14b) (6 g, 26 mmol) con NaH (6,24 g, 156 mmol; suspensión en aceite al 60 %) en THF (300 mL) y sulfato de dimetilo (3,9 g, 31 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 1 del Esquema 34 dio ácido (2R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (36a) (5,82 g, 91 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4,14 (td, J = 8,9, 3,7 Hz, 1H), 3,98 - 3,85 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,27 - 3,11 (m, 4H), 2,33 (m, 1H), 2,00 (dt, J = 13,3, 3,8 Hz, 1H), 1,37 (2s, 9H); MS (ES+) 268,4 (M+Na), MS (ES-) 244,3 (M-1), 280,3 (M+Cl); Rotación óptica $[\alpha]_D = (+)$ 45,28 [0,265, MeOH]. Etapa-2: Preparación de 2-(5-((+)-3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfamido)-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoi)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (36b)

La reacción del ácido (2R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (36a) (95 mg, 0,388 mmol), (S)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (31f) (151 mg, 0,388 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL) mediante el uso de 2-etoxiquinolona-1(2H)-carboxilato de etilo (96 mg, 0,388 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 10 del Esquema 1 después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, que eluye con CMA 80 en cloroformo del 0 al 100 %) 2-(5-((+)-3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (36b) (135 mg, 0,219 mmol, rendimiento del 56,5 %) como un sólido incoloro; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,43 (2s, 1H, rotámeros), 8,61 - 8,45 (m, 1H), 7,89 - 7,66 (m, 2H), 7,33 - 7,23 (m, 2H), 7,15 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,91 (2s, 1H, rotámeros), 4,39 - 4,17 (m, 1H), 4,01 - 3,91 (m, 1H), 3,56 (dd, J = 11,0, 5,2 Hz, 1H), 3,21 (2s, 3H, rotámeros), 2,70 - 2,52 (m, 2H), 2,50 - 2,37 (m, 1H), 2,16 - 1,86 (m, 1H), 1,34 (2s, 9H, rotámeros), 1,14 (s, 10H), 1,11 - 0,94 (m, 1H), 0,97 - 0,79 (m, 1H), 0,71 - 0,54 (m, 1H), 0,42 - 0,26 (m, 2H), -0,01 - -0,16 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -127,64, -128,92 rotámeros; MS (ES+) 639,5 (M+Na), (ES-) 615,6 (M-1); Rotación óptica $[\alpha]_D = (+) 11,42$ [0,07, MeOH].

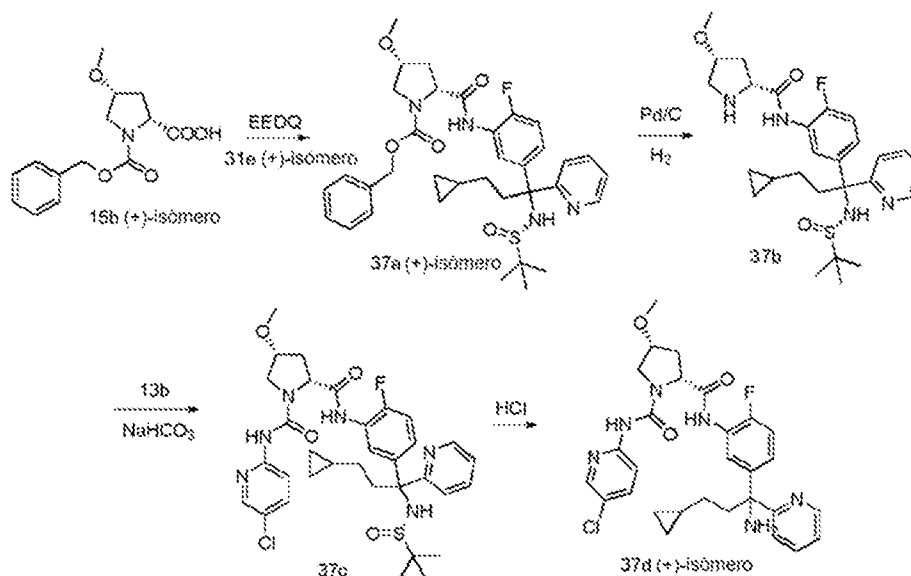
Etapa-3: Preparación de (2R,4R)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (36c)

La reacción de 2-(5-((+)-3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (36b) (120 mg, 0,195 mmol) en HCl metanólico 3 N (0,973 mL, 2,92 mmol) seguido de la preparación y purificación como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 dio, (2R,4R)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (36c) (100 mg, 0,192 mmol, rendimiento del 98 %) sal clorhidrato que se usó como tal para la siguiente etapa; MS: (ES+) 413,5 (M+1), 435,5 (M+Na), (ES-) 447,5 (M+Cl).

Etapa-4: Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (36d)

La reacción de (2R,4R)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (36c) (95 mg, 0,182 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL) con 5-cloropiridin-2-ilcarbamoato de fenilo (13b) (40,7 mg, 0,164 mmol) mediante el uso de bicarbonato de sodio (306 mg, 3,64 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del Esquema 13 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna se obtuvo (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (36d) (30 mg, 0,053 mmol, rendimiento del 29,1 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,42 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,53 - 8,42 (m, 1H), 8,30 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 9,8, 2,5 Hz, 2H), 7,81 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 7,69 (td, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 4,57 (dd, J = 9,1, 3,9 Hz, 1H), 4,12 - 3,98 (m, 1H), 3,81 - 3,61 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,45 - 2,23 (m, 5H), 2,10 (m, 1H), 1,11 - 0,93 (m, 2H), 0,69 - 0,53 (m, 1H), 0,39 - 0,23 (m, 2H), -0,05 - -0,17 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -128,86 ; MS (ES+) 567,4, 569,4 (M+1), (ES-) 565,4, 567,4 (M-1) Rotación óptica $[\alpha]_D = (+) 70,7$ [0,065, MeOH].

Esquema 37



Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-

metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (37d)

Etapa-1: Preparación de (2R,4R)-2-((5-((+)-1-(((S)-terc-butilsulfonil)amino)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)carbamoil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de bencilo (37a)

La reacción del ácido (2R,4R)-1-(benciloxicarbonil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (15b) (0,17 g, 0,6 mmol), (S)-N-((+)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (31e) (0,2 g, 0,5 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) mediante el uso de 2-etoxiquinolona-1(2H)-carboxilato de etilo (0,15 g, 0,6 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 10 del Esquema 1 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (2R,4R)-2-((5-((+)-1-(((S)-terc-butilsulfonil)amino)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)carbamoil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de bencilo (37a) (0,29 g, 86 %) como un sólido blanco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,54 (2s, 1H, rotámeros), 8,58 - 8,50 (m, 1H), 7,97 (dd, *J* = 7,6, 2,3 Hz, 1H), 7,74 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,31 - 6,99 (m, 7H), 6,16 (s, 1H), 5,16 - 4,91 (m, 2H), 4,51 - 4,34 (m, 1H), 4,05 - 3,91 (m, 1H), 3,74 - 3,58 (m, 1H), 3,47 - 3,37 (m, 1H), 3,19 (d, *J* = 5,3 Hz, 3H), 2,58 (m, 2H), 1,09 (m, 9H, rotámeros), 0,64 - 0,47 (m, 3H), 0,38 - 0,24 (m, 2H), -0,10 - -0,25 (m, 2H); MS (ES+) 651,6 (M+1), 673,5 (M+Na), MS (ES-) 685,6 (M+Cl); Rotación óptica [α]_D = (+) 131,3 [0,23, MeOH].

Etapa 2: Preparación de (2R,4R)-N-(5-(1-(((S)-terc-butilsulfonil)amino)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (37b)

Desbencilación por hidrogenación de bencilo (2R,4R)-2-((5-((+)-1-(((S)-terc-butilsulfonil)amino)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)carbamoil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de bencilo (37a) (0,28 g, 0,43 mmol) en etanol (20 mL), mediante el uso de paladio sobre carbono al 10 % como catalizador de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del Esquema 13, dio (2R,4R)-N-(5-(1-(((S)-terc-butilsulfonil)amino)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (37b) (0,21 g, rendimiento del 95 %) como un sólido gomoso; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,09 (s, 1H), 8,58 - 8,49 (m, 1H), 8,32 (dd, *J* = 7,8, 2,3 Hz, 1H), 7,74 (td, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,31-7,14 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,04 - 6,96 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,91 - 3,75 (m, 1H), 3,74 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,04-2,98 (m, 1H), 2,90 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 2,66-2,54 (m, 5H), 2,18-1,95 (m, 2H), 1,08 (s, 9H), 0,68 - 0,46 (m, 3H), 0,31 (m, 2H), -0,10 - -0,25 (m, 2H); MS (ES+) 516,5 (M+1), 539,5 (M+Na), MS (ES-) 515,5 (M-1).

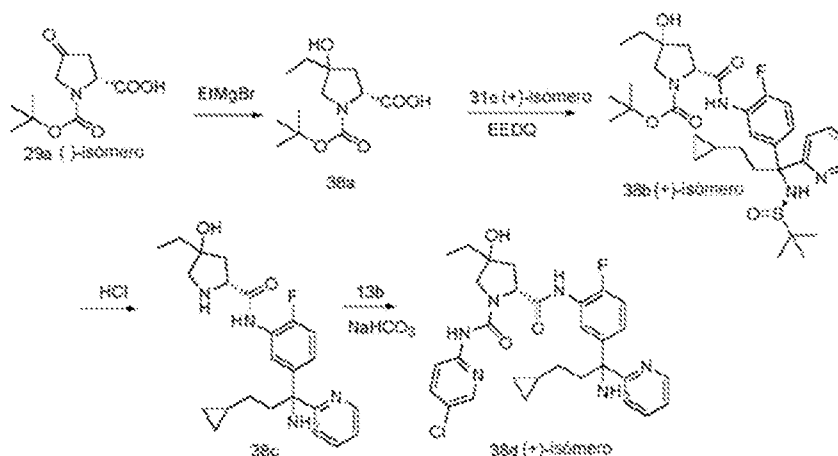
Etapa 3: Preparación de (2R,4R)-N2-(5-(1-(((S)-terc-butilsulfonil)amino)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (37c)

La reacción de (2R,4R)-N-(5-(1-(((S)-terc-butilsulfonil)amino)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (37b) (0,1 g, 0,19 mmol) en THF (5 mL) con 5-cloropiridin-2-ilcarbamoato de fenilo (13b) (0,06 g, 0,23 mmol) mediante el uso de TEA (50 µL) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del Esquema 13 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (2R,4R)-N2-(5-(1-(((S)-terc-butilsulfonil)amino)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (37c) (0,11 g, 84 %) como un sólido blanco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,50 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,53 (dd, *J* = 4,9, 1,8 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 7,6, 2,3 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,73 (td, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,22 - 7,07 (m, 2H), 7,10-6,99 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,58 (dd, *J* = 9,1, 3,9 Hz, 1H), 4,03 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,63 - 2,52 (m, 2H), 2,45 - 2,27 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,09 (s, 9H), 0,90 - 0,78 (m, 2H), 0,64 - 0,46 (m, 1H), 0,36 - 0,23 (m, 2H), -0,19 (m, 2H); MS (ES+) 671,5 (M+1), 693,5 (M+Na), MS (ES-) 669,5 (M-1), 705,5 (M+Cl).

Etapa 4: Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (37d)

La reacción de (2R,4R)-N2-(5-(1-(((S)-terc-butilsulfonil)amino)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (37c) (0,1 g, 0,15 mmol) en etanol (5 mL) mediante el uso de HCl conc. (0,12 mL) como se indica en la etapa 6 del Esquema 4 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (37d) (50 mg, rendimiento del 60 %) como un sólido blanco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,40 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,47 (ddd, *J* = 4,9, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 8,30 (dd, *J* = 2,6, 0,8 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 8,2, 1,5 Hz, 2H), 7,81 (dd, *J* = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,69 (td, *J* = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,53 (dt, *J* = 8,1, 1,1 Hz, 1H), 7,23 - 7,03 (m, 3H), 4,56 (dd, *J* = 9,2, 3,9 Hz, 1H), 4,11 - 3,96 (m, 1H), 3,81-3,64 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,43 - 2,20 (m, 4H), 2,09 (m, 1H), 1,02 (m, 2H), 0,71 - 0,54 (m, 1H), 0,40 - 0,30 (m, 2H), -0,08 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -128,01; MS (ES+) 567,5 (M+1), (ES-) 603,5 (M+Cl); Rotación óptica [α]_D = (+) 70,7 [0,065, MeOH].

Esquema 38



Preparación de (2R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-etil-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (38d)

Etap 1: Preparación de ácido (2R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-etil-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (38a)

La reacción del ácido (R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-oxopirrolidin-2-carboxílico (29a) (0,502 g, 2,19 mmol) en THF (20 mL) con una solución 1,0 M de bromuro de etilmagnesio (6,02 mL, 6,02 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 2 del Esquema 29 dio ácido (2R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-etil-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (38a) (330 mg, 1,273 mmol, rendimiento del 58,1 %) como un aceite que se usó como tal para la siguiente etapa; MS (ES+) 282,4 (M+Na), 541,6 (2M+Na), (ES-) 258,3 (M-1), 517,6 (2M-1).

Etap 2: Preparación de 2-(5-((+)-3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfamido)-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-etil-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (2R)-terc-butilo (38b)

La reacción del ácido (2R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-etil-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (38a) (300 mg, 1,157 mmol), (S)-N-((+)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfamida (31e) (451 mg, 1,157 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL) mediante el uso de 2-etoxiquinolona-1(2H)-carboxilato de etilo (402 mg, 1,627 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 10 del Esquema 1 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna 2-(5-((+)-3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfamido)-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-etil-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (2R)-terc-butilo (38b) (97 mg, 0,154 mmol, rendimiento del 13,29 %) como un sólido blanco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,68 (2s, 1H, rotámeros), 8,69 - 8,46 (m, 1H), 8,11 (2dd, 1H, rotámeros), 7,74 (m, 1H), 7,41 - 6,95 (m, 3H), 6,14 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,08 (2s, 1H, rotámeros), 4,41 - 4,21 (m, 1H), 3,30 - 3,17 (m, 1H), 2,67 - 2,54 (m, 4H), 2,32 - 2,11 (m, 1H), 1,98 - 1,80 (m, 1H), 1,52 (m, 2H), 1,31 (2s, 9H, rotámeros), 1,10 (s, 9H), 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,57 (m, 3H), 0,38 - 0,26 (m, 2H), 0,05 - -0,28 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -128,40, -129,65 rotámeros; MS (ES+) 631,7 (M+1), 653,7 (M+Na), (ES-) 629,7 (M-1), 665,7 (M+Cl); Rotación óptica [α]_D²⁵ = (+) 100,0 [0,07, MeOH].

Etap 3: Preparación de (2R)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-4-etil-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida (38c)

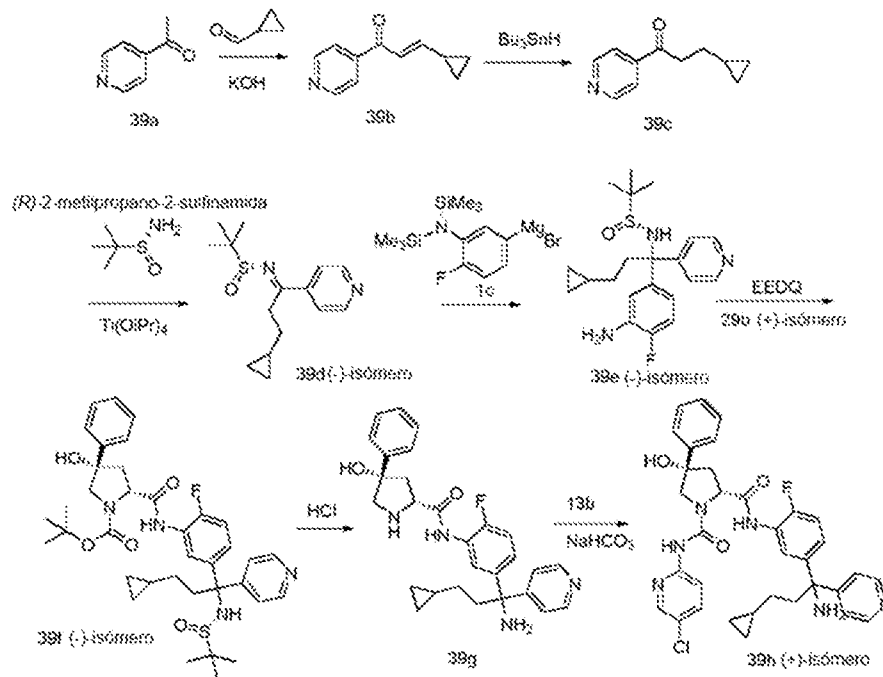
La reacción de 2-(5-((+)-3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfamido)-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-etil-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (2R)-terc-butilo (38b) (87 mg, 0,138 mmol) en metanol (20 mL) mediante el uso de HCl metanólico 3 N (0,919 mL, 2,76 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 dio (2R)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-4-etil-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida (38c) (69 mg, 0,138 mmol, rendimiento del 100 %) como una sal clorhidrato, que se usó como tal en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional; EM (ES+) 449,4 (M+Na), (ES-) 461,2 (M+Cl).

Etap 4: Preparación de (2R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-etil-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (38d)

La reacción de (2R)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-4-etil-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida (38c) (65 mg, 0,130 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL) con 5-cloropiridin-2-ilcarbamato de fenilo (29,1 mg, 0,117 mmol) mediante el uso de bicarbonato de sodio como base de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del Esquema 13 después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 12 g, que eluye con 0-100 % CMA-80 en cloroformo) (2R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-etil-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (38d) (28 mg, 0,048 mmol, rendimiento

del 37,0 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,68 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,47 (dd, $J = 4,7, 1,9$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,08 (dd, $J = 7,8, 2,3$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 9,0, 2,6$ Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,25-7,03 (m, 3H), 5,77 (s, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,63-4,45 (m, 1H), 3,64 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 3,48 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 2,42-2,15 (m, 4H), 2,01-1,89 (m, 1H), 1,56 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,12-0,97 (m, 2H), 0,92 (t, $J = 13$ Hz, 3H), 0,71-0,52 (m, 1H), 0,40-0,26 (m, 2H), -0,02--0,14 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -129,61; MS (ES+) 581,4 (M+1), 604,5, 606,4 (M+Na), (ES-) 579,4, 581,5 (M-1), 615,5, 616,5 (M+Cl); Rotación óptica $[\alpha]_D = (+)$ 67,37 [0,19, MeOH].

Esquema 39



Preparación de (2R,4S)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (39h)

Etapa-1 Preparación de (E)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)prop-2-an-1-ona (39b)

La reacción de 1-(piridin-4-il)etanona (39a) (1,516 mL, 13,27 mmol) en metanol (100 mL) con ciclopropanocarboxaldehído (1,5 mL, 19,90 mmol) e hidróxido de potasio acuoso (1N, 2,65 mL, 2,65 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en el Esquema 31, etapa 1 dio, (E)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)prop-2-an-1-ona (39b) (479 mg, 20,85 %); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,89 - 8,59 (m, 2H), 7,91 - 7,71 (m, 2H), 7,19 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 6,58 (dd, $J = 15,1, 10,4$ Hz, 1H), 1,88-1,71 (m, 1H), 1,10-0,96 (m, 2H), 0,87-0,72 (m, 2H).

Etapa-2: Preparación de 3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propan-1-ona (39c)

La reacción de (E)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)prop-2-an-1-ona (39b) (18,35 g, 106 mmol) en acetonitrilo (180 mL) y tributil estano (60,0 mL, 216 mmol) mediante el uso del procedimiento informado en la etapa 2 del Esquema 31 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, que eluye con 0-30 % de acetato de etilo en hexano) 3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propan-1-ona (39c) (3,028 g, 15%) como un aceite; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,14 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,52 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 0,75 (dddd, $J = 12,0, 8,1, 7,0, 2,8$ Hz, 1H), 0,47 - 0,28 (m, 2H), 0,14 - 0,02 (m, 2H).

Etapa-3: Preparación de (-)-N-(3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (39d)

El compuesto (39d) se preparó a partir de 3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propan-1-ona (39c) (1,8 g, 10,27 mmol) y (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,566 g, 12,84 mmol) mediante el uso del procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 31 para proporcionar (-)-N-(3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (39d) (1,838 g, 6,57 mmol, rendimiento 63,9 %) como un jarabe amarillo; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,76 - 8,69 (m, 2H), 7,80 - 7,73 (m, 2H), 3,49 - 3,15 (m, 2H), 1,45 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,24 (s, 9H), 0,84 - 0,65 (m, 1H), 0,43 - 0,30 (m, 2H), 0,10 - -0,03 (m, 2H); MS (ES+) 301,3, (M+Na); (ES-) 277,3 (M-1); Rotación óptica $[\alpha]_D = (-)$ 27,61 [0,355, MeOH].

Etapa-4: Preparación de (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (39e)

El compuesto (39e) se preparó a partir de (-)-N-(3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (39d) (1,7 g, 6,11 mmol), mediante el uso del procedimiento informado en la etapa 4 del esquema 31 para proporcionar (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (39e) (1,443 g, 3,7 mmol, rendimiento del 60,7 %) como un sólido blanco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,77 - 8,68 (m, 2H), 7,62 - 7,53 (m, 2H), 7,15 (dd, *J* = 11,3, 8,5 Hz, 1H), 7,00 - 6,94 (m, 1H), 6,77 - 6,70 (m, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 2,90-2,60 (m, 2H), 1,47-1,27 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,25-1,05 (m, 1H), 0,97-0,80 (m, 1H), 0,65-0,55 (m, 2H), 0,32-0,10 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) -137,30; MS (ES+): 390,4 (M+1); Pureza quiral comprobada al realizar HPLC mediante el uso de columna AD-H quiral, 1 mL/min, Solvente: 90 % de hexano, 10 % de EtOH, 0,1 % de TEA, UV = 260 nM, 25 °C (>99,99 ee); Rotación óptica [α]_D = (-) 78,49 [0,265, MeOH].

Etapas-5: Preparación de 2-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-4-il)propil)(2-fluorofenilcarbamoil)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-1-carboxilato de (2R,4S)-terc-butilo (39f)

El compuesto 39f se preparó a partir de ácido (2R,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-2-carboxílico (29b) (225 mg, 0,732 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (39e) y 2-etoxiquinolona-1(2H)-carboxilato de etilo (181 mg, 0,732 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 10 del Esquema 1 para proporcionar 2-(5-((-)-2-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-1-carboxilato de (2R,4S)-terc-butilo (39f) (235 mg, 0,346 mmol, rendimiento del 47,3 %) como un sólido blanco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,78 (d, *J* = 93,3 Hz, 1H), 8,59 - 8,47 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,29 - 8,06 (m, 1H), 7,51 (dt, *J* = 6,6, 1,4 Hz, 2H), 7,43 - 7,07 (m, 6H), 5,99 (2s, 1H, rotámeros), 5,51 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 2,78 - 2,51 (m, 2H), 2,35-2,15 (m, 1H), 1,33 (2s, 9H, rotámeros), 1,15 (s, 10H), 0,92 (m, 2H), 0,73 - 0,57 (m, 1H), 0,42 - 0,30 (m, 2H), 0,00 - -0,13 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -128,66, -130,04 (rotámeros); MS (ES+) 679,5 (M+1), 701,5 (M+Na), (ES-) 677,5 (M-1), 713,5 (M+Cl); Rotación óptica [α]_D = (-) 55,55 [0,18, MeOH].

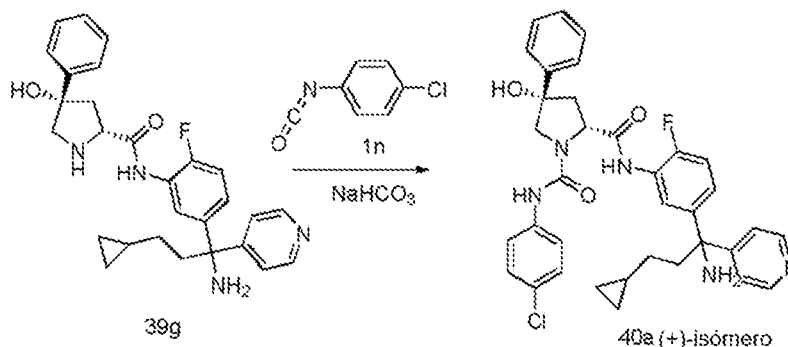
Etapas-6: Preparación de (2R,4S)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-2-carboxamida (39g)

La reacción de 2-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-4-il)propil)(2-fluorofenilcarbamoil)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-1-carboxilato de (2R,4S)-terc-butilo (39f) (200 mg, 0,295 mmol) en metanol (10 mL) con ácido clorhídrico (1,964 mL, 5,89 mmol) dio después de la preparación y purificación como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 (2R,4S)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-2-carboxamida (39g) (169 mg, 0,289 mmol, rendimiento del 98 %) como una sal clorhidrato que se usó como tal para la siguiente etapa; MS (ES-) 509,4 (M+Cl).

Etapas-7: (2R,4S)-N2-(5-(+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (39h)

La reacción de (2R,4S)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-2-hidroxi-4-fenilpirrolidin-2-carboxamida (39g) (160 mg, 0,274 mmol) en tetrahydrofurano (25 mL) con 5-cloropiridin-2-ilcarbamatato de fenilo (13b) (61,3 mg, 0,247 mmol) mediante el uso de bicarbonato de sodio como base de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del Esquema 13 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (2R,4S)-N2-(5-(+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (98 mg, 0,156 mmol, rendimiento del 56,9 %) como un sólido blanco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,74 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,47 - 8,41 (m, 2H), 8,30 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,54 (dt, *J* = 6,5, 1,3 Hz, 2H), 7,41 - 7,33 (m, 4H), 7,33 - 7,25 (m, 1H), 7,15 (dd, *J* = 7,3, 1,7 Hz, 2H), 5,95 (s, 1H), 4,80 - 4,65 (m, 1H), 4,00 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,90 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 2,68 (dd, *J* = 13,1, 9,6 Hz, 1H), 2,31 (m, 3H), 2,21 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 1,12 - 0,96 (m, 2H), 0,70 - 0,53 (m, 1H), 0,45 - 0,26 (m, 2H), -0,01 - -0,14 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -129,43; MS (ES+) 629,4 (M+1), 651,4, 653,4 (M+Na), (ES-) 627,4, 629,4 (M-1); Rotación óptica [α]_D = (+) 7,209 [0,265, MeOH]; Análisis calculado para C₃₄H₃₄ClFN₆O₃·0,5H₂O; C, 63,99; H, 5,53; N, 13,17; Encontrado: C, 64,02; H, 5,63; N, 12,86.

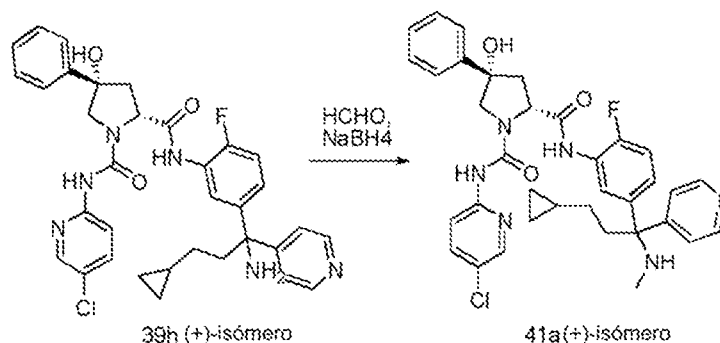
Esquema 40



Preparación de (2R,4S)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (40a)

La reacción de (2R,4S)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-2-carboxamida (39g) (250 mg, 0,428 mmol) en diclorometano (20 mL) con isocianato de 4-clorofenilo (1n) (0,049 mL, 0,385 mmol) y bicarbonato de sodio (719 mg, 8,56 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 9 Esquema 1 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 12 g, que eluye con CMA 80 en cloroformo) (2R,4S)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (40a) (134 mg, 0,213 mmol, rendimiento del 49,8 %) como un sólido blanquecino; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,69 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,49 - 8,37 (m, 2H), 8,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 4H), 7,43 - 7,34 (m, 4H), 7,33 - 7,25 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 7,14 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,68 (dd, J = 9,7, 2,7 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,72 (dd, J = 13,1, 9,8 Hz, 1H), 2,39 - 2,10 (m, 5H), 1,12 - 0,97 (m, 2H), 0,73 - 0,56 (m, 1H), 0,43 - 0,28 (m, 2H), -0,00 - -0,10 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -129,82; MS (ES-), 626,5, 628,5 (M-1); Análisis calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{ClFN}_5\text{O}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 65,98; H, 5,70; N, 10,99; Encontrado: C, 65,94; H, 5,86; N, 10,69; Rotación óptica $[\alpha]_D^{25}$ = (+) 65,14 [0,175, MeOH].

Esquema 41

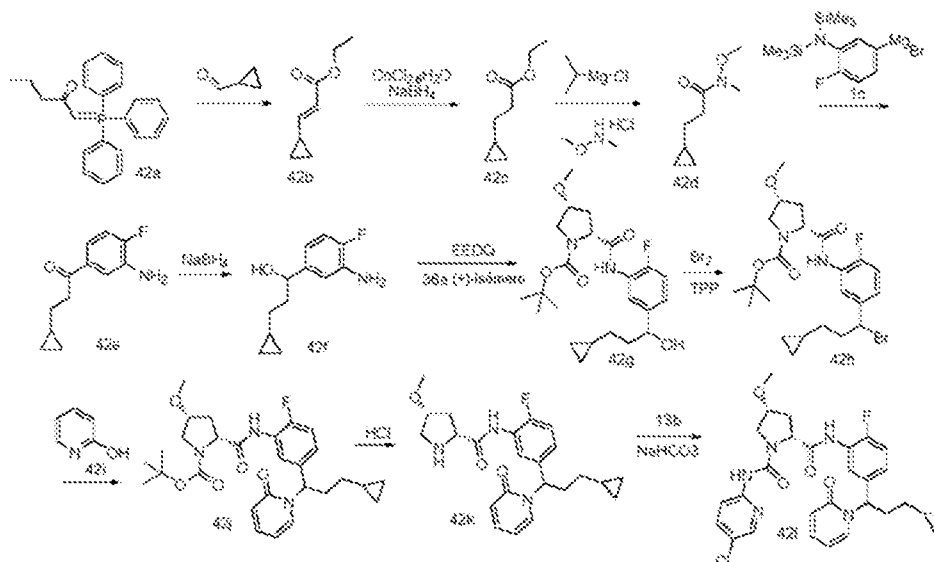


Preparación de (2R,4S)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-N2-(5-((+)-3-ciclopropil-1-(metilamino)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (41a)

A una solución de (2R,4S)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (39h) (100 mg, 0,159 mmol) en metanol (10 mL) se añadió ácido acético (1 gota), paraformaldehído (23,86 mg, 0,795 mmol), borohidruro de sodio (30,1 mg, 0,795 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. Se añadieron a la reacción paraformaldehído (23,86 mg, 0,795 mmol) y borohidruro de sodio (30,1 mg, 0,795 mmol) adicionales y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se concentró al vacío y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 12 g, que eluye con CMA 80 en cloroformo) para proporcionar ((2R,4S)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-N2-(5-((+)-3-ciclopropil-1-(metilamino)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (41a) (74 mg, 0,115 mmol, rendimiento del 72,4 %) base libre como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,73 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,50 - 8,41 (m, 2H), 8,34 - 8,27 (m, 1H), 8,10 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 9,1, 0,8 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,59 - 7,48 (m, 2H), 7,43 - 7,34 (m, 3H), 7,35 - 7,26 (m, 2H), 7,16 (dd, J = 10,5, 8,8 Hz, 1H), 7,11 - 7,00 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,71 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,10 - 3,85 (m, 2H), 2,75 - 2,63 (m, 1H), 2,25 (m, 3H), 1,94 (s, 4H, N-Me and NH), 1,05 - 0,74 (m, 2H), 0,70 - 0,56 (m, 1H), 0,40 - 0,24 (m, 2H), -0,06 - -0,18 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -129,21; MS (ES+) 643,3 (M+1), 665,3, 667,3 (M+Na), (ES-) 641,4, 643,3 (M-1). La base libre del compuesto 41a (100 mg, 0,159 mmol) se convirtió en sal HCl en metanol (10 mL) mediante el uso de HCl conc. (0,101 mL, 0,303 mmol) para

proporcionar por liofilización (2R,4S)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-N2-(5-((+)-3-ciclopropil-1-(metilamino)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-4-fenilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (41a) (64 mg, 0,089 mmol, rendimiento del 88 %) como un polvo blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,31 (s, 2H), 9,96 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,80 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 8,31 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,95 - 7,77 (m, 2H), 7,66 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,49 - 7,17 (m, 5H), 4,87 - 4,58 (m, 1H), 4,11 - 3,84 (m, 2H), 2,78 - 2,54 (m, 3H), 2,47 - 2,13 (m, 6H), 1,19 - 0,98 (m, 1H), 0,96 - 0,77 (m, 1H), 0,76 - 0,61 (m, 1H), 0,45 - 0,30 (m, 2H), -0,00 - -0,10 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -124,81; MS (ES+) 665,4, 667,4 (M+Na), (ES-) 641,5, 643,5 (M-1), 677,3, 679,4 (M+Cl); Rotación óptica $[\alpha]_D = (+)$ 6,0 [0,19, MeOH].

Esquema 42



Preparación de (2R,4R)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-N2-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (421)

Etapa-1: Preparación de 3-ciclopropilacrilato de (E)-etilo (42b)

A una solución de 1-(trifenilfosforaniliden)pentan-2-ona (42a) (994 g, 2853 mmol) en diclorometano (3000 mL) se añadió ciclopropanocarbaldéido (200 g, 2853 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró hasta 1/3 del volumen, se diluyó con hexano (1000 mL) y se concentró al vacío para eliminar el diclorometano. La mezcla de reacción se diluyó con hexano (3000 mL) y se agitó durante 10 minutos. El sólido obtenido de óxido de trifenilfosfina se eliminó mediante filtración con lavados de hexano (2 x 400 mL). El filtrado se concentró para proporcionar 3-ciclopropilacrilato de (E)-etilo (42b) (410 g, 2925 mmol, rendimiento del 103 %) como un aceite incoloro, que se usó como tal para la siguiente etapa sin purificación; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,38 (dd, $J = 15,4$, 10,2 Hz, 1H), 5,93 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 4,08 (q, $J = 1,4$ Hz, 2H), 1,64 (dt, $J = 10,2$, 8,0, 4,6 Hz, 1H), 1,19 (td, $J = 7,1$, 1,0 Hz, 3H), 0,98 - 0,82 (m, 2H), 0,75 - 0,62 (m, 2H).

Etapa-2: Preparación de 3-ciclopropilpropanoato de etilo (42c)

A una solución de 3-ciclopropilacrilato de (E)-etilo (42b) (290 g, 2069 mmol) en metanol (2000 mL) enfriado a 5 °C se añadió cloruro de cobalto (II) hexahidrato (24,61 g, 103 mmol) seguido de la adición gota a gota de una solución de tetrahidrobórato de sodio (157 g, 4138 mmol) en DMF (500 mL) a una velocidad tal que no se permitiera que la temperatura interna subiera por encima de 10 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 5 °C, se vertió en agua (5000 mL) y se agitó durante 15 minutos. La solución suspendida de color negro resultante se filtró sobre una almohadilla de celite, una almohadilla y se lavó con diclorometano (3 x 800 mL). La capa acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (2 x 600 mL). Las capas de diclorometano se combinaron, se lavaron con agua (2 x 1500 mL), salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío con una temperatura del baño más abajo de 40 °C para proporcionar 3-ciclopropilpropanoato de etilo (42c) (260 g, rendimiento del 88 %) como líquido incoloro; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4,03 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,33 (t, $J = 13$ Hz, 2H), 1,41 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,16 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,75 - 0,59 (m, 1H), 0,40 - 0,31 (m, 2H), 0,06 - -0,06 (m, 2H).

Etapa-3: Preparación de 3-ciclopropil-N-metoxi-N-metilpropanamida (42d)

A una solución de 3-ciclopropilpropanoato de etilo (42c) (260 g, 1828 mmol) en THF (2000 mL) enfriado a -10 °C se añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (268 g, 2743 mmol), seguido de la adición gota a gota de cloruro de isopropilmagnesio (2743 mL, 5485 mmol, 2 millones en THF). La mezcla se agitó a -10 °C durante 2 h, y se inactivó

con solución sat. de NH_4Cl (4000 mL) y se dejó calentar a temperatura ambiente. Las capa de THF se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 1000 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 3-ciclopropil-N-metoxi-N-metilpropanamida (42d) (240 g, 1527 mmol, rendimiento del 83 %) como un líquido naranja; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,66 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,44 (t, $J=7,6$ Hz, 2H), 1,39 (q, $J=13$ Hz, 2H), 0,76 - 0,62 (m, 1H), 0,42 - 0,31 (m, 2H), 0,08 - -0,09 (m, 2H).

Etapa-4: Preparación de 1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropan-1-ona (42e)

A una solución de 3-ciclopropil-N-metoxi-N-metilpropanamida (42d) (240 g, 1527 mmol) en THF (2000 mL) enfriado a 5°C se añadió gota a gota una solución recién preparada de bromuro (3-(bis(trimetilsilil)amino)-4-fluorofenil)de magnesio (1c) (1908 mL, 1527 mmol, 1 M en THF) mientras se mantiene la temperatura interna alrededor de 5°C durante la adición. La reacción se agitó a 5°C durante 2 h, se inactivó con HCl 3 N (1000 mL) y se agitó durante 2 h. La mezcla se basificó con NaHCO_3 sólido y se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el bruto 42e. El material bruto se disolvió en isopropanol (150 mL) y se agitó durante toda la noche. El sólido obtenido se recogió por filtración, se lavó con isopropanol y se secó para proporcionar 1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropan-1-ona (42e) (90 g, 28,46 % de primera cosecha) como un sólido blanco. El filtrado se concentró, se mantuvo a temperatura ambiente durante 6 h y el sólido obtenido se recogió mediante filtración para proporcionar 1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropan-1-ona (42e) (50 g, 15,81 %, segunda cosecha) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,38 (dd, $J=8,9, 2,2$ Hz, 1H), 7,18 (ddd, $J=8,4, 4,7, 2,2$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J=11,1, 8,4$ Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 2,98 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,48 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 0,82 - 0,65 (m, 1H), 0,41 - 0,33 (m, 2H), 0,10 - -0,02 (m, 2H); MS (ES+) 208,2 (M+1), (ES-) 206,2 (M-1); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128,24;

Etapa-5: Preparación de 1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropan-1-ol (42f)

A una solución de 1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropan-1-ona (42e) (13,63 g, 65,8 mmol) en THF (150 mL) y metanol (300 mL) a 0°C se añadió borohidruro de sodio (5,08 g, 132 mmol) y se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (800 mL), se neutralizó con ácido acético, se lavó con agua (2 x 300 mL), salmuera (300 mL), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna [gel de sílice, que eluye con hexanos/acetato de etilo (1:0 a 4:1)] para proporcionar 1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropan-1-ol (42f) (11,47 g, 53,8 mmol, rendimiento del 83 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,86 (dd, $J=11,5, 8,2$ Hz, 1H), 6,72 (dd, $J=9,1, 2,1$ Hz, 1H), 6,42 (ddd, $J=8,3, 4,5, 2,1$ Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,98 (d, $J=4,1$ Hz, 1H), 4,40-4,30 (m, 1H), 1,71 - 1,48 (m, 2H), 1,26-1,01 (m, 2H), 0,73-0,54 (m, 1H), 0,45 - 0,24 (m, 2H), 0,02 - -0,14 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -138,16; MS (ES+) 210,1 (M+1); (ES-) 208,1 (M-1).

Etapa-6: Preparación de 2-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxipropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (42g)

El compuesto 42g se preparó a partir de 1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropan-1-ol (42f) (700 mg, 3,35 mmol), ácido (2R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (36a) (820 mg, 3,35 mmol) y 2-etoxiquinolina-1(2H)-carboxilato de etilo (827 mg, 3,35 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 10 del Esquema 1 para proporcionar 2-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxipropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (42g) (1,273 g, 2,92 mmol, rendimiento del 87 %) como un jarabe incoloro; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,42 (2s, 1H, rotámeros), 7,87 (dd, $J=35,9, 7,7$ Hz, 1H, rotámeros), 7,17 (dd, $J=10,8, 8,4$ Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,19 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 4,49 (q, $J=5,9$ Hz, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,59 (dd, $J=11,0, 5,5$ Hz, 1H), 3,34-3,30 (m, 1H), 3,22 (2s, 3H, rotámeros), 2,45 -2,25 (m, 1H), 2,19 - 1,89 (m, 1H), 1,77-1,51 (m, 2H), 1,36 (2s, 9H, rotámeros), 1,26 - 1,05 (m, 2H), 0,74 - 0,53 (m, 1H), 0,46 - 0,22 (m, 2H), -0,011 - -0,098 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128,81, -130,11 rotámeros.

Etapa-7: Preparación de 2-(5-(1-bromo-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (42h)

A una solución de trifenilfosfina (451 mg, 1,718 mmol) en diclorometano (15 mL) a 0°C se añadió bromo (70,8 pL, 1,374 mmol) y se agitó durante 15 minutos. A la reacción a 0°C se añadió una solución premezclada que contiene 2-(5-(3-ciclopropil-1-hidroxipropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (42g) (300 mg, 2,20 mmol) e imidazol (117 mg, 1,718 mmol) en diclorometano (15 mL). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante un período de 1 h y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, que eluye con acetato de etilo en hexanos del 20 al 30 %) para proporcionar 2-(5-(1-bromo-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (42h) (279 mg, 0,559 mmol, rendimiento del 81 %) como semisólido de color marrón claro; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,56 (2s, 1H, rotámeros), 8,05 (2m, 1H, rotámeros), 7,37 - 7,04 (m, 2H), 5,30 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,07 - 3,90 (m, 1H), 3,59 (dd, $J=11,1, 5,4$ Hz, 1H), 3,43 - 3,28 (m, 1H), 3,23 (2s, 3H, rotámeros), 2,62 - 2,23 (m, 2H), 2,20 - 1,89 (m, 1H), 1,37 (2s, 9H, rotámeros), 1,30 - 1,02 (m, 3H), 0,79 - 0,63 (m, 1H), 0,48 - 0,29 (m, 2H), 0,03 -0,049 (m, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -126,1 rotámeros.

MS (ES+) 499,46, 501,47 (M+1), 521,45, 523,46 (M+Na), (ES-) 497,41, 499,37 (M-1).

Etapla-8: Preparación de 2-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (42j)

A una solución agitada de piridin-2-ol (42i) (252 mg, 2,65 mmol) en acetonitrilo (25 mL) se añadió carbonato de potasio (381 mg, 2,76 mmol), se calentó a reflujo durante 1 h y se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió una solución de 2-(5-(1-bromo-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (42h) (265 mg, 0,531 mmol) en acetonitrilo (15 mL) y se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se suspendió en agua (25 mL), se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con agua (2 x 25 mL), salmuera (25 mL), se secaron y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 12 g que eluye con una mezcla 9:1 de acetato de etilo y metanol en hexanos del 0 al 60 %) para proporcionar 2-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (42j) (120 mg, 0,234 mmol, rendimiento del 44,0 %) como un sólido blanquecino; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,55 (2s, 1H, rotámeros), 7,79 (s, 1H, rotámeros), 7,62 (s, 1H), 7,42 - 7,31 (m, 1H), 7,25 (dd, J = 10,5, 8,6 Hz, 1H), 7,18 (bs, 1H), 6,39 (dd, J = 9,2, 1,4 Hz, 1H), 6,23 (tt, J = 6,7, 1,6 Hz, 1H), 6,06 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,45 - 3,23 (m, 1H), 3,21 (2s, 3H, rotámeros), 2,61 - 2,23 (m, 1H), 2,23 - 2,08 (m, 2H), 2,00 - 1,83 (m, 1H), 1,34 (2s, 9H, rotámeros), 1,17 - 0,96 (m, 2H), 0,79 - 0,61 (m, 1H), 0,48 - 0,28 (m, 2H), 0,10 - -0,10 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -126,20, -127,58 rotámeros; MS (ES+) 514,6 (M+1), 536,6 (M+Na), (ES-) 512,5 (M-1), 548,6 (M+Cl).

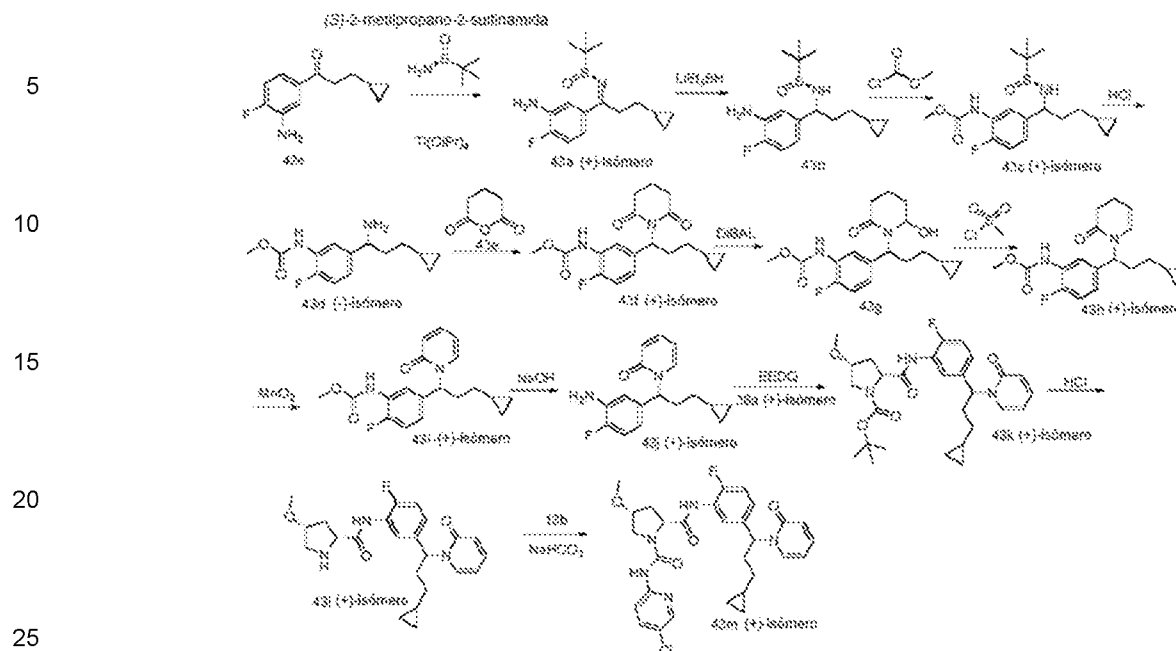
Etapla-9: Preparación de (2R,4R)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (42k)

El compuesto 42k se preparó a partir de 2-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (42j) (110 mg, 0,214) mediante el uso de HCl 3 N en metanol (0,714 mL, 2,142 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 6 del Esquema 4 para proporcionar (2R,4R)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (42k) (96 mg, 0,213 mmol, rendimiento del 100 %) clorhidrato como un sólido de color marrón claro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,46 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,89 - 7,56 (m, 2H), 7,50 - 7,11 (m, 2H), 6,40 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,49 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,35 - 3,21 (m, 1H), 3,19 (2s, 3H dos diastereómeros), 2,64 - 2,51 (m, 1H), 2,31 - 2,15 (m, 4H), 1,25 - 0,93 (m, 2H), 0,79 - 0,61 (m, 1H), 0,49 - 0,28 (m, 2H), 0,07 - -0,10 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -124,71, -124,73 (diastereómeros); MS (ES+) 414,5 (M+1), 436,5 (M+Na), (ES-) 412,5 (M-1), 448,5 (M+Cl).

Etapla-10: Preparación de (2R,4R)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-N2-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (42l)

La reacción de (2R,4R)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (42k) (96 mg, 0,213 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) con 5-cloropiridin-2-ilcarbamoato de fenilo (13b) (80 mg, 0,320 mmol) mediante el uso de bicarbonato de sodio acuoso 1 N (4,27 mL, 4,27 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del Esquema 13 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (2R,4R)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-N2-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (42i) (113 mg, 0,199 mmol, rendimiento del 93 %) como un sólido blanco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,55 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 2,6, 0,7 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 9,1, 0,8 Hz, 1H), 7,87 - 7,77 (m, 2H), 7,65 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,35 (ddd, J = 8,8, 6,5, 2,0 Hz, 1H), 7,29 - 7,12 (m, 2H), 6,38 (dd, J = 9,2, 1,3 Hz, 1H), 6,22 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 6,05 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 9,2, 3,8 Hz, 1H), 4,08 - 3,97 (m, 1H), 3,82 - 3,60 (m, 2H), 3,22 (2s, 3H, diastereómeros), 2,42 - 2,32 (m, 1H), 2,29 - 2,04 (m, 3H), 1,18 - 0,93 (m, 2H), 0,78 - 0,62 (m, 1H), 0,44 - 0,29 (m, 2H), 0,04 - -0,11 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -126,35; MS (ES+) 568,6, 570,6 (M+1), 590,5, 592,5 (M+Na), (ES-) 566,5, 568,5 (M-1); IR (KBr) 3420, 3077, 2998, 2932, 1659, 1520 cm⁻¹; Análisis calculado para C₂₉H₃₁ClFN₅O₄·0,5H₂O: C, 60,36; H, 5,59; N, 12,14; Encontrado: C, 60,76; H, 5,66; N, 11,82.

Esquema 43



Preparación de ((2R,4R)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-N2-(5-(+)-3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il) propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (43m)

Etapa-1: Preparación de (S)(+)-N-(1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (43a)

El compuesto (43a) se preparó a partir de 1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropan-1-ona (42e) (100,865 g, 487 mmol), (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (86 g, 681 mmol) y tetraisopropoxititanio (287 mL, 973 mmol) mediante el uso del procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 31 para proporcionar (S)(+)-N-(1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (43a) (64 g, 206 mmol, rendimiento del 42,4 %) como un sólido de color marrón claro; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,33 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,39 (s, 2H), 3,33 - 3,05 (m, 2H), 1,54 - 1,37 (m, 2H), 1,21 (s, 9H), 0,85 - 0,63 (m, 1H), 0,46 - 0,32 (m, 2H), 0,15 - 0,02 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ - 129,79; MS (ES+) 311,4 (M+1), 333,4 (M+Na), (ES-) 309,4 (M-1), 345,3 (M+Cl); Rotación óptica $[\alpha]_D^{20}$ = (+) 20,0 [0,18, MeOH].

Etapa-2: Preparación de (S)-N-(1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (43b)

A una solución de (S)(+)-N-(1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (43a) (64 g, 206 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 L) enfriado a -78°C se añadió trietilborohidruro de litio (618 mL, 618 mmol) lentamente durante un período de 2 h para mantener la temperatura de reacción más abajo de -75°C . La reacción se agitó a -78°C durante 2 h y se dejó calentar a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (600 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 1000 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 1000 mL), salmuera (500 mL), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar (S)-N-(1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (43b) (127 g, 203 mmol, rendimiento del 99 %) que se usó sin purificación en el siguiente; MS (ES+) 313,4 (M+1), 335,4 (M+Na), (ES-) 311,4 (M-1), 347,3 (M+Cl).

Etapa-3: Preparación de 5-(+)-3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenilcarbamato de metilo (43c)

A una solución bifásica de (S)-N-(1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (43b) (127 g, 203 mmol) en acetato de etilo (635 mL) y NaHCO_3 acuoso saturado (635 mL) se añadió cloroformato de metilo (23,61 mL, 305 mmol) y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante toda la noche. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 1 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía para proporcionar 5-(+)-3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenilcarbamato de metilo (43c) (75,344 g, 203 mmol, rendimiento del 100 %) como un sólido gomoso; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,29 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 7,9, 2,2 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 10,6, 8,4 Hz, 1H), 7,05 (ddd, J = 8,5, 4,8, 2,2 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,28 - 4,09 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,06 - 1,88 (m, 1H), 1,78 - 1,61 (m, 1H), 1,25 - 1,11 (m, 1H), 1,06 (s, 9H), 1,06 - 0,88 (m, 1H), 0,74 -

0,55 (m, 1H), 0,42 - 0,29 (m, 2H), -0,01 - -0,09 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -126,77; MS (ES+) 371,5 (M+1), 393,5 (M+Na), (ES-) 369,4 (M-1), 405,4 (M+Cl); Rotación óptica [α]_D = (+) 74,4 [0,18, MeOH].

Etapa-4: Preparación de 5-(1-amino-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenilcarbamato de (-)-metilo (43d)

A una solución de 5-(1-amino-3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfonamido)propil)-2-fluorofenilcarbamato de metilo (43c) (75 g, 202 mmol) en metanol (1000 mL) se añadió HCl 3 M en metanol (337 mL, 1012 mmol) se agitó durante 30 minutos y se concentró al vacío hasta la sequedad. El residuo se disolvió en agua (500 mL) basificada con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 1500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 300 mL), salmuera (500 mL), se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 5-(1-amino-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenilcarbamato de (-)-metilo (43d) (63,5 g, 238 mmol, rendimiento del 118 %) como un jarabe espeso; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,26 (s, 1H), 7,55 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,20 - 7,06 (m, 1H), 3,77 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,50 - 3,14 (m, 2H), 2,50 - 2,28 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,24 - 0,94 (m, 2H), 0,72 - 0,53 (m, 1H), 0,41 - 0,27 (m, 2H), -0,02 - -0,11 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -127,37; MS (ES+) 267,4 (M+1), (ES-) 265,3 (M-1) Rotación óptica [α]_D = (-) 3,0 [0,2, MeOH].

Etapa-5: Preparación de 5-(3-ciclopropil-1-(2,6-dioxopiperidin-1-il)propil)-2-fluorofenilcarbamato de (+)-metilo (43f)

A una solución de 5-(1-amino-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenilcarbamato de (-)-metilo (43d) (63 g, 237 mmol) en diclorometano (1000 mL) se añadió dihidro-2H-piran-2,6(3H)-diona (43e) (29,7 g, 260 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. A la reacción se añadió cloruro de acetilo (336 mL, 4731 mmol) se calentó a reflujo durante 2 h y se concentró al vacío hasta la sequedad. El sólido separado se cristalizó (peso bruto 100 g) en isopropanol (250 mL) para proporcionar 5-(3-ciclopropil-1-(2,6-dioxopiperidin-1-il)propil)-2-fluorofenilcarbamato de (+)-metilo (43f) (51,5 g, 142 mmol, rendimiento del 60,1 %) como un sólido blanco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,29 (s, 1H), 7,65 - 7,41 (m, 1H), 7,19-6,86 (m, 2H), 5,71 (dd, J = 9,2, 6,5 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,61 (qd, J = 7,6, 7,0, 3,2 Hz, 4H), 2,42 - 2,11 (m, 2H), 1,81 (p, J = 6,5 Hz, 2H), 1,22 - 0,99 (m, 2H), 0,76 - 0,56 (m, 1H), 0,44 - 0,28 (m, 2H), 0,11 - -0,12 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -126,82; MS (ES+) 363,5 (M+1), 385,5 (M+Na), (ES-) 361,5 Rotación óptica [α]_D = (+) 101,9 [0,21, MeOH].

Etapa-6: Preparación de 5-(3-ciclopropil-1-(2-hidroxi-6-oxopiperidin-1-il)propil)-2-fluorofenilcarbamato de metilo (43g)

A una solución de 5-(3-ciclopropil-1-(2,6-dioxopiperidin-1-il)propil)-2-fluorofenilcarbamato de (+)-metilo (43f) (51 g, 141 mmol) en diclorometano (1407 mL) a -78 °C se añadió hidruro de diisobutilaluminio (422 mL, 422 mmol) y se agitó a -78 °C durante 1 h. La reacción se inactivó con metanol (30 mL), tartarato de sodio y potasio acuoso saturado (1L) y se dejó a 0 °C. La suspensión se agitó durante 2 h, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 500 mL), salmuera (200 mL), se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 5-(3-ciclopropil-1-(2-hidroxi-6-oxopiperidin-1-il)propil)-2-fluorofenilcarbamato de metilo (43g) (51,3 g, 141 mmol, rendimiento del 100 %), que se usó como tal en la etapa siguiente sin purificación; MS (ES-) 363,5 (M-1).

Etapa-7: Preparación de 5-(3-ciclopropil-1-(2-oxo-3,4-dihidropiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbamato de (+)-metilo (43h)

A una solución agitada de 5-(3-ciclopropil-1-(2-hidroxi-6-oxopiperidin-1-il)propil)-2-fluorofenilcarbamato de metilo (43g) (52 g, 143 mmol) en diclorometano (1586 mL) se añadió trietilamina (119 mL, 856 mmol), se enfrió a 0 °C y se añadió cloruro de metanosulfonilo (22,24 mL, 285 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se diluyó con diclorometano (100 mL) y agua (500 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 500 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 250 mL), salmuera (250 mL), se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, que eluye con acetato de etilo en hexanos del 0 al 100 %) para proporcionar 5-(3-ciclopropil-1-(2-oxo-3,4-dihidropiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbamato de (+)-metilo (43h) (51,6 g, 149 mmol, rendimiento del 104 %) como un jarabe incoloro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,35 (s, 1H), 7,66 - 7,50 (m, 1H), 7,18 (dd, J = 10,7, 8,5 Hz, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,15 (dt, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 5,64 (dd, J = 9,8, 6,3 Hz, 1H), 5,17 (dt, J = 8,2, 4,4 Hz, 1H), 3,66 (s, 4H, Me, NH), 2,50 - 2,36 (m, 2H), 2,26 - 2,14 (m, 1H), 2,06 - 1,87 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,28 - 0,99 (m, 2H), 0,72 (m, 1H), 0,44 - 0,30 (m, 2H), 0,11 - -0,13 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -126,08; MS (ES+) 369,5 (M+Na), (ES-) 345,4 (M-1); Rotación óptica [α]_D = (+) 123,9 [0,255, MeOH].

Etapa-8: Preparación de 5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbamato de (+)-metilo (43i)

A una solución agitada de 5-(3-ciclopropil-1-(2-oxo-3,4-dihidropiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbamato de (+)-metilo (43h) (5,95 g, 17,18 mmol) en diclorometano (200 mL) se añadió dióxido de manganeso (7,47 g, 86 mmol) y se calentó a reflujo durante 10 h. Se añadió dióxido de manganeso adicional (7,47 g, 86 mmol) en 7 cuotas durante un período de 72 h. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con diclorometano y se concentró al vacío. El residuo bruto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, que eluye con acetato de etilo en hexanos del 0 al 100 %) para proporcionar 5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbamato de (+)-metilo (43i) (2,962 g, 8,60 mmol, rendimiento del 50,1 %) como aceite negro claro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆)

δ 9,40 (s, 1H), 7,75 - 7,59 (m, 2H), 7,38 (ddd, J = 8,8, 6,5, 2,0 Hz, 1H), 7,28 - 7,14 (m, 2H), 6,45 - 6,37 (m, 1H), 6,25 (td, J = 6,7, 1,5 Hz, 1H), 6,08 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,22 (q, J = 7,7 Hz, 2H), 1,28 - 0,93 (m, 2H), 0,84 - 0,62 (m, 1H), 0,47-0,31 (m, 2H), 0,11 - 0,13 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -125,29; MS (ES+) 345,4 (M+1), 367,4 (M+Na), (ES-) 343,4 (M-1), 379,3 (M+Cl); Rotación óptica $[\alpha]_D = (+)$ 240,0 [0,05, MeOH].

5

Etapa-9: Preparación de (+)-1-(1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)piridin-2(1H)-ona (43j)

A una solución de 5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbamato de (+)-metilo (43i) (2,9 g, 8,42 mmol) en metanol (75 mL) se añadió hidróxido de sodio acuoso (14,03 mL, 84 mmol, 6 N), se calentó a reflujo durante 10 h y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 100 mL), salmuera (100 mL), se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, que eluye con acetato de etilo en hexanos del 0 al 60 al 100 %) para proporcionar (+)-1-(1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)piridin-2(1H)-ona (43j) (2,173 g, 7,59 mmol, rendimiento del 90 %) como un jarabe; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,58 (dd, J = 6,9, 2,0 Hz, 1H), 7,35 (ddd, J = 8,8, 6,5, 2,0 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 11,5, 8,3 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 6,53 (ddd, J = 8,4, 4,3, 2,3 Hz, 1H), 6,39 (dd, J = 9,1, 1,3 Hz, 1H), 6,21 (td, J = 6,7, 1,5 Hz, 1H), 5,99 (dd, J = 9,1, 7,0 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 2,23 - 2,03 (m, 2H), 1,11 (m, 1H), 0,99 (m, 1H), 0,79 - 0,62 (m, 1H), 0,46 - 0,28 (m, 2H), 0,08 - 0,12 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -136,31; MS (ES+) 287,4 (M+1), 309,4 (M+Na), 573,7 (2M+1), 595,7 (2M+Na), (ES-) 285,3 (M-1), 321,3 (M+Cl); Rotación óptica $[\alpha]_D = (+)$ 296,25 [0,16, MeOH].

Etapa-10: Preparación de 2-(5-(+)-3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (43k)

La reacción del ácido (2R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (36a) (158 mg, 0,513 mmol), (+)-1-(1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)piridin-2(1H)-ona (43j) (286 mg, 1,0 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) con 2-etoxiquinolina-1(2H)-carboxilato de etilo (247 mg, 1,0 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 10 del Esquema 1 después de la purificación por La cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 25 g, que eluye con acetato de etilo en hexanos del 0 al 100 %) proporcionó 2-(5-(+)-3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (43k) (462 mg, 0,900 mmol, rendimiento del 90 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,51 (2s, 1H, rotámeros), 7,87 (m, 1H), 7,71 - 7,56 (m, 1H), 7,36 (ddd, J = 8,8, 6,5, 2,0 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 10,5, 8,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,39 (dd, J = 9,1, 1,4 Hz, 1H), 6,23 (td, J = 6,7, 1,4 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,42 - 4,21 (m, 1H), 4,00 - 3,92 (m, 1H), 3,59 (dd, J = 11,1, 5,5 Hz, 1H), 3,35 - 3,26 (m, 1H), 3,21 (2s, 3H, rotámeros), 2,51 - 2,28 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 2,11 - 1,85 (m, 1H), 1,34 (2s, 9H, rotámeros), 1,26 - 0,93 (m, 2H), 0,72 (m, 1H), 0,37 (m, 2H), 0,10 - 0,10 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -125,99, -127,39; MS (ES+) 514,6 (M+1), 536,6 (M+Na), (ES-) 512,6 (M-1), 548,5 (M+Cl); Rotación óptica $[\alpha]_D = (+)$ 248 [0,115, MeOH].

Etapa-11: Preparación de (2R,4R)-N-(5-(+)-3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (43l)

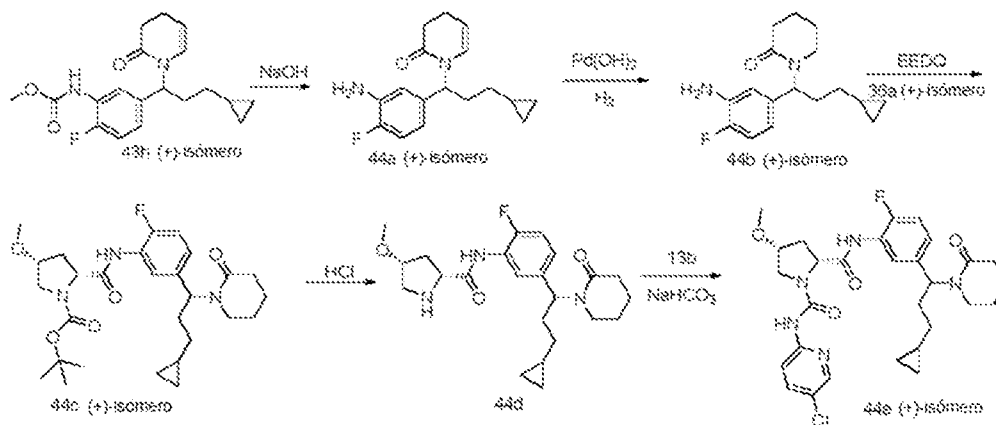
El compuesto 43l se preparó a partir de 2-(5-(+)-3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (43k) (450 mg, 0,876 mmol) mediante el uso de HCl 3 N en metanol (2,92 mL, 8,76 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 6 del Esquema 4 para proporcionar (2R,4R)-N-(5-(+)-3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (43l) (394 mg, 0,876 mmol, rendimiento del 100 %) sal clorhidrato como un jarabe de color marrón claro; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,45 (s, 1H), 10,17 - 9,94 (m, 1H), 8,95 - 8,64 (m, 2H), 7,73 (ddd, J = 32,9, 7,3, 2,1 Hz, 2H), 7,37 (ddd, J = 8,8, 6,5, 2,0 Hz, 1H), 7,33 - 7,25 (m, 2H), 6,40 (dd, J = 9,1, 1,3 Hz, 1H), 6,24 (td, J = 6,8, 1,5 Hz, 1H), 6,07 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,63 - 4,35 (m, 1H), 4,09 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 3,50 - 3,21 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,63 - 2,52 (m, 1H), 2,22 (m, 3H), 1,11 (m, 2H), 0,71 (m, 1H), 0,38 (m, 2H), 0,06 - 0,11 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -124,56; MS (ES+) 414,5 (M+1), 436,5 (M+Na), 827,8 (2M+1), (ES-) 412,5 (M-1), 448,4 (M+Cl); Rotación óptica $[\alpha]_D = (+)$ 170,9 [0,055, MeOH].

Etapa-12: Preparación de ((2R,4R)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-N2-(5-(+)-3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (43m)

La reacción de (2R,4R)-N-(5-(+)-3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (43l) (394 mg, 0,876 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) con 5-cloropiridin-2-ilcarbamoilato de fenilo (13b) (327 mg, 1,314 mmol) mediante el uso de bicarbonato de sodio acuoso 1 N (17,52 mL, 17,52 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del Esquema 13 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna ((2R,4R)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-N2-(5-(+)-3-ciclopropil-1-(2-oxopiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (43m) (245 mg, 0,431 mmol, rendimiento del 49,2 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,55 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 2,7, 0,7 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 9,0, 0,8 Hz, 1H), 7,88 - 7,78 (m, 2H), 7,65 (dd, J = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 7,35 (ddd, J = 8,9, 6,5, 2,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 10,5, 8,6 Hz, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 6,38 (dd, J = 9,2, 1,4 Hz, 1H), 6,22 (td, J = 6,7, 1,5 Hz, 1H), 6,05 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 9,2, 4,0 Hz, 1H), 4,12 - 3,96 (m, 1H), 3,83 - 3,62 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,44 - 2,30 (m, 1H), 2,29 -

2,04 (m, 3H), 1,24 - 0,91 (m, 2H), 0,79 - 0,61 (m, 1H), 0,45 - 0,29 (m, 2H), 0,04 - -0,09 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -126,21; MS (ES+) 568,5, 570,6 (M+1), 590,5, 592 (M+Na), (ES-) 566,5, 568,5 (M-1) Rotación óptica $[\alpha]_D^{25}$ (+) 229,54 [0,325, MeOH]; Análisis calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{ClFN}_5\text{O}_4$: C, 61,32; H, 5,50; Cl, 6,24; N, 12,33; Encontrado: C, 61,06; H, 5,53; Cl, 6,02; N, 12,27.

Esquema 44



Preparación de (2R,4R)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-N2-(5-((+)-3-ciclopropil-1-(2-oxopiperidin-1-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (44e)

Etapas: Preparación de (+)-1-(1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)-3,4-dihidropiridin-2(1H)-ona (44a)

El compuesto (44a) se preparó a partir de 5-(3-ciclopropil-1-(2-oxo-3,4-dihidropiridin-1(2H)-il)propil)-2-fluorofenilcarbarnato de (+)-metilo (43h) (4 g, 11,55 mmol) y NaOH acuoso (19,25 mL, 115 mmol 6 N) mediante el uso del procedimiento informado en la etapa 9 del esquema 43 para proporcionar (+)-1-(1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)-3,4-dihidropiridin-2(1H)-ona (44a) (3,22 g, 11,17 mmol, rendimiento del 97 %) como un jarabe; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6,91 (dd, J = 11,5, 8,3 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,44 (ddd, J = 8,5, 4,4, 2,3 Hz, 1H), 6,09 (dt, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 10,1, 5,9 Hz, 1H), 5,21 - 5,04 (m, 3H), 2,48 - 2,36 (m, 2H), 2,27 - 2,12 (m, 2H), 1,98 - 1,80 (m, 2H), 1,21 - 0,94 (m, 2H), 0,81 - 0,61 (m, 1H), 0,45 - 0,28 (m, 2H), 0,07 - 0,01 (m, 1H), -0,01 - -0,08 (m, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -136,82; MS (ES+) 289,4 (M+1), 311,4 (M+Na), (ES-) 287,4 (M-1); Rotación óptica $[\alpha]_D^{25}$ (+) 144,4 [0,205, MeOH].

Etapas: Preparación de (+)-1-(1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)piperidin-2-ona (44b)

El compuesto 44b se preparó mediante reducción de (+)-1-(1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)-3,4-dihidropiridin-2(1H)-ona (44a) (3,2 g, 11,10 mmol) durante 1 h de acuerdo con la reacción y el procedimiento de trabajo informado en la etapa 2 del Esquema 13 mediante el uso de hidróxido de paladio (0,779 g, 1,11 mmol) en acetato de etilo (50 mL) para proporcionar (+)-1-(1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)piperidin-2-ona (44b) (2,846 g, 9,80 mmol, rendimiento del 88 %) como un aceite amarillo claro; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6,91 (dd, J = 11,5, 8,3 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 6,42 (ddd, J = 8,4, 4,3, 2,2 Hz, 1H), 5,68 (dd, J = 9,3, 6,7 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,12 - 2,93 (m, 1H), 2,82 - 2,63 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 1,95 - 1,75 (m, 2H), 1,75 - 1,42 (m, 4H), 1,25 - 0,95 (m, 2H), 0,82 - 0,67 (m, 1H), 0,42 - 0,35 (m, 2H), 0,11 - -0,05 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -137,07; MS (ES+) 291,4, 313,4 (M+Na), (ES-) 289,4 (M-1), 325,4 (M+Cl); Rotación óptica $[\alpha]_D^{25}$ (+) 164,0 [0,15, MeOH].

Etapas: Preparación de 2-(5-((+)-3-ciclopropil-1-(2-oxopiperidin-1-il)propil)-2-fluorofenilcarbarnoil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de metil (2R,4R)-terc-butilo (44c)

La reacción del ácido (2R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (36a) (245 mg, 1 mmol), (+)-1-(1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropilpropil)piperidin-1-ona (44b) (290 mg, 1,0 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) mediante el uso de 2-etoxiquinolona-1(2H)-carboxilato de etilo (247 mg, 1,0 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 10 del Esquema 1 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 25 g, que eluye con acetato de etilo en hexanos del 0 al 100 %) 2-(5-((+)-3-ciclopropil-1-(2-oxopiperidin-1-il)propil)-2-fluorofenilcarbarnoil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de metil (2R,4R)-terc-butilo (44c) (453 mg, 0,875 mmol, rendimiento del 88 %) como un jarabe incoloro; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,50 (2s, 1H, rotámeros), 8,04 - 7,66 (m, 1H), 7,22 (dd, J = 10,8, 8,5 Hz, 1H), 7,10-6,99 (m, 1H), 5,78 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,48 - 4,20 (m, 1H), 4,06 - 3,91 (m, 1H), 3,59 (dd, J = 11,1, 5,6 Hz, 1H), 3,41 (s, 1H), 3,22 (2s, 3H, rotámeros), 3,14 - 3,01 (m, 1H), 2,82 - 2,67 (m, 1H), 2,50 - 2,04 (m, 2H), 2,01 - 1,79 (m, 4H), 1,77 - 1,56 (m, 3H), 1,60 - 1,46 (m, 1H), 1,36 (2s, 9H, rotámeros), 1,29 - 0,98 (m, 2H), 0,85 - 0,64 (m, 1H), 0,47 - 0,30 (m, 2H), 0,14 - -0,08 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -127,42, -128,68 rotámeros; MS (ES+) 518,6 (M+1), 540,6 (M+Na), (ES-) 516,5

(M-1), 552,5 (M+Cl); Rotación óptica $[\alpha]_D = (+)126,6$ [0,15, MeOH].

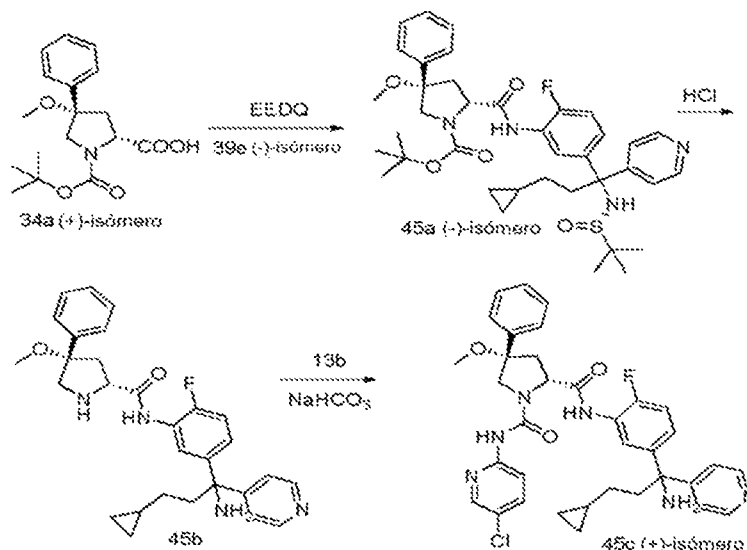
Etapas: Preparación de (2R,4R)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopiperidin-1-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (44d)

El compuesto 44d se preparó a partir de 2-(5-(+)-3-ciclopropil-1-(2-oxopiperidin-1-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de metil (2R,4R)-terc-butilo (44c) (400 mg, 0,773 mmol) mediante el uso de HCl 3 N en metanol (2,58 mL, 7,73 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 6 del Esquema 4 para proporcionar (2R,4R)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopiperidin-1-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (44d) (351 mg, 0,773 mmol, rendimiento del 100 %) como un jarabe de color marrón claro; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,51 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,73 (dd, $J = 7,6, 2,2$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 10,6, 8,5$ Hz, 1H), 7,14 (ddd, $J = 8,1, 4,8, 2,2$ Hz, 1H), 5,79 (dd, $J = 9,5, 6,5$ Hz, 1H), 4,71 - 4,35 (m, 1H), 4,22 - 4,02 (m, 1H), 3,47 - 3,35 (m, 1H), 3,36 - 3,20 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,14-3,04 (m, 1H), 2,82 - 2,67 (m, 1H), 2,65 - 2,52 (m, 1H), 2,39 - 2,18 (m, 3H), 2,06 - 1,85 (m, 2H), 1,79 - 1,44 (m, 4H), 1,31 - 0,98 (m, 2H), 0,84 - 0,64 (m, 1H), 0,48 - 0,31 (m, 2H), 0,12 - -0,07 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -125,55; MS (ES+) 418,6 (M+1), 440,5 (M+Na), (ES-) 416,5 (M-1), 452,5 (M+Cl).

Etapas: Preparación de (2R,4R)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-N2-(5-(+)-3-ciclopropil-1-(2-oxopiperidin-1-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (44e)

La reacción de (2R,4R)-N-(5-(3-ciclopropil-1-(2-oxopiperidin-1-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (44d) (340 mg, 0,749 mmol) en tetrahydrofurano (50 mL) con 5-cloropiridin-2-ilcarbamoato de fenilo (13b) (280 mg, 1,125 mmol) mediante el uso de bicarbonato de sodio acuoso 1 N (15 mL, 15,00 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del Esquema 13 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 12 g, que eluye con CMA 80 en cloroformo del 0-100 %) (2R,4R)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-N2-(5-(+)-3-ciclopropil-1-(2-oxopiperidin-1-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida puro (44e) (210 mg, 0,367 mmol, rendimiento del 48,9 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,53 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,30 (dd, $J = 2,6, 0,8$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J = 9,0, 0,8$ Hz, 1H), 7,87 - 7,73 (m, 2H), 7,21 (dd, $J = 10,7, 8,5$ Hz, 1H), 7,10-6,99 (m, 1H), 5,85 - 5,68 (m, 1H), 4,60 (dd, $J = 9,1, 3,9$ Hz, 1H), 4,12-3,98 (m, 2H), 3,83 - 3,65 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,14 - 3,00 (m, 1H), 2,83 - 2,64 (m, 1H), 2,47 - 2,32 (m, 1H), 2,35 - 2,20 (m, 1H), 2,18 - 2,03 (m, 1H), 2,01 - 1,81 (m, 2H), 1,75 - 1,56 (m, 3H), 1,61 - 1,44 (m, 1H), 1,27 - 0,97 (m, 2H), 0,83 - 0,64 (m, 1H), 0,47 - 0,30 (m, 2H), 0,10 - -0,07 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -127,47; MS (ES+) 572,6 (M+1), 594,5, 596,5 (M+Na), (ES-) 570,5, 572,5 (M-1); Rotación óptica $[\alpha]_D = (+) 174,3$ [0,21, MeOH].

Esquema 45



Preparación de (2R,4S)-N2-(5-(+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-metoxi-4-fenilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (45c)

Etapas: Preparación de 2-(5-(+)-3-ciclopropil-1-(S)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(piridin-4-il)propil(2-fluorofenilcarbamoil)-4-metoxi-4-fenilpirrolidin-1-carboxilato de (2R,4S)-terc-butilo (45a)

La reacción del ácido (2R,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-metoxi-4-fenilpirrolidin-2-carboxílico (34a) (160 mg, 0,498 mmol), (R)-N-(+)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (39e) (194 mg, 0,498 mmol) en tetrahydrofurano (10 mL) mediante el uso de 2-etoxiquinolona-1(2H)-carboxilato de etilo (123 mg, 0,498 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 10 del Esquema 1 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 25 g, que

eluye con CMA 80 en cloroformo del 0 al 100 %) 2-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-metoxi-4-fenilpirrolidin-1-carboxilato de (2R,4S)-terc-butilo (45a) (287 mg, 0,414 mmol, rendimiento del 83 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,49 (2s, 1H, rotámeros), 8,77 - 8,28 (m, 2H), 8,04 (m, 1H), 7,53 - 7,08 (m, 8H), 5,48 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,41 (s, 2H), 2,85 (2s, 3H, rotámeros), 2,78 - 2,35 (m, 3H), 1,33 (2s, 9H, rotámeros), 1,15 (m, 10H), 1,02 - 0,82 (m, 2H), 0,64 (m, 1H), 0,36 (m, 2H), 0,04 - -0,15 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128,09, -129,50 rotámeros; MS (ES+) 693,7 (M+1), 715,7 (M+Na), (ES-) 691,7 (M-1), 727,7 (M+Cl); Rotación óptica $[\alpha]_D = (-) 8,0$ [0,075, MeOH].

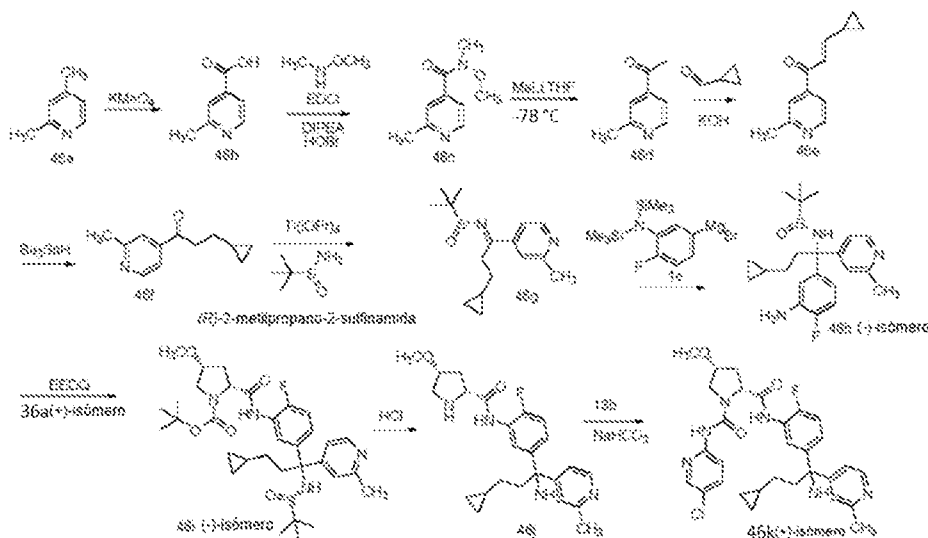
Etapa-2: Preparación de (2R,4S)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxi-4-fenilpirrolidin-2-carboxamida (45b)

La reacción de 2-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-metoxi-4-fenilpirrolidin-1-carboxilato de (2R,4S)-terc-butilo (45a) (280 mg, 0,404 mmol) en HCl metanólico (2,694 mL, 8,08 mmol) seguido de la preparación y purificación como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 dio (2R,4S)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxi-4-fenilpirrolidin-2-carboxamida (45b) (227 mg, 0,404 mmol, rendimiento del 100 %) sal clorhidrato que se usó como tal para la siguiente etapa; MS (ES+) 489,5 (M+1), (ES-) 487,4 (M-1), 523,5 (M+Cl).

Etapa-3: Preparación de (2R,4S)-N2-(5-(+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-metoxi-4-fenilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (45c)

La reacción de (2R,4S)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxi-4-fenilpirrolidin-2-carboxamida (45b) (111 mg, 0,444 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) con 5-cloropiridin-2-ilcarbamoato de fenilo (13b) (227 mg, 0,404 mmol) mediante el uso de bicarbonato de sodio acuoso 1 N (8,08 mL, 8,08 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del Esquema 13 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 12 g, que eluye con CMA 80 en cloroformo del 0-100 %) (2R,4S)-N2-(5-(+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-metoxi-4-fenilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (45c) (50 mg, 0,078 mmol, rendimiento del 19,24 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,46 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,59 - 8,36 (m, 2H), 8,31 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,97 - 7,88 (m, 2H), 7,81 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 4,2 Hz, 4H), 7,40 - 7,32 (m, 3H), 7,21 - 7,09 (m, 2H), 4,65 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,62 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,40 - 2,25 (m, 2H), 2,26 - 2,12 (m, 2H), 1,12 - 0,94 (m, 2H), 0,73 - 0,54 (m, 1H), 0,43 - 0,27 (m, 2H), 0,01 - -0,17 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128,48; MS (ES+) 643,6, 645,7 (M+1), (ES-) 641,6, 643,6 (M-1); Rotación óptica $[\alpha]_D = (+) 99,23$ [0,26, MeOH].

Esquema 46



Preparación de ((2R,4R)-N2-(5-(+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (46k)

Etapa-1: Preparación de ácido 2-metil-isonicotínico (46b)

A una solución de 2,4-dimetil-piridina (46a) (100 g, 933,245 mmol) en agua (1000 mL) se añadió permanganato de potasio (294,97 g, 1866,489 mmol) en porciones durante un período de 2 h. La mezcla de reacción resultante se calentó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se concentró a presión reducida hasta un volumen de 250 mL a 50 °C. La solución obtenida se

enfrió a 0 °C y el pH se ajustó a 3 mediante el uso de HCl 1 N (temperatura entre 0 °C y 5 °C). El sólido obtenido se recogió por filtración, se lavó con agua enfriada y se secó para dar ácido 2-metilisonicotínico (46b) (22,3 g, rendimiento: 17,42 %); ¹H NMR (D₂O) 5 8,52 (s, 1H), 7,94-7,90 (m, 2H), 2,69 (s, 3H); MS (+) 138,1 (M+1).

5 Etapa-2: Preparación de N-metoxi-N,2-dimetilisonicotinamida (46c)

A una solución agitada de ácido 2-metilisonicotínico (46b) (17,8 g, 129,798 mmol) en N,N-dimetilformamida (180 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (67,105 g, 519,192 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI, 40,299 g, 259,596 mmol) e hidroxibenzotriazol (HOBt, 39,753 g, 259,596 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente seguido de la adición de clorhidrato de N,O dimetilhidroxilamina (13,8 g, 141,479 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, se inactivó con agua (500 mL), se extrajo con acetato de etilo (5 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar N-metoxi-N,2-dimetilisonicotinamida (46c) (23 g, rendimiento del 98,4 %) como un sólido espeso de color rojizo; ¹H NMR (CDCl₃) 5 8,29-8,27 (s, 1H), 7,08-7,01 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); MS (ES+) 181,1 (M+1).

Etapa-3: Preparación de 1-(2-metilpiridin-4-il)etanona (46d)

A una solución agitada de N-metoxi-N,2-dimetilisonicotinamida (46c) (26 g, 144,281 mmol) en THF (520 mL) se añadió MeLi (6,342 g, 288,562 mmol, solución 1 M en THF) en una atmósfera de nitrógeno a -78°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante un período de 1 h y se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 1-(2-metilpiridin-4-il)etanona (46d) (11 g, rendimiento del 56,4 %) como un líquido espeso de color rojizo; ¹H NMR (CDCl₃) 5 8,61- 8,59 (d, 1H), 7,51-7,45 (d, 1H), 7,45-7,44 (m, 1H), 4,05-4,02 (s, 3H); MS (ES+) 136,1(M+1).

Etapa-4: Preparación de 3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-il)prop-2-an-1-ona (46e)

El compuesto 46e se preparó a partir de 1-(2-metilpiridin-4-il)etanona (46d) (11 g, 81,383 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 1 del esquema 31 dio después de la purificación mediante cromatografía en columna, 3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-il)prop-2-an-1-ona (46e) (4,5 g, rendimiento del 29,5 %) como un líquido rojizo; MS (ES+) 188,1 (M+1).

Etapa-5: Preparación de 3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-il)propan-1-ona (46f)

El compuesto 46f se preparó a partir de 3-ciclopropil-1-piridin-4-il-propenona (46e) (8 g, 42,726 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del esquema 31 dio después de la purificación mediante cromatografía en columna 3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-il)propan-1-ona (46f) (5,5 g, rendimiento del 68,1 %) como líquido amarillo; ¹H NMR (CDCl₃) 5 8,61-8,59 (d, 1H), 7,53- 7,48 (m, 1H), 7,46-7,20 (m, 1H), 3,02-2,97 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,60-1,53 (m, 2H), 0,85- 0,71 (m, 1H), 0,71-0,67 (m, 2H), 0,42-0,37 (m, 2H); MS (ES+) 190,2 (M+1).

Etapa-6: Preparación de (R)-N-(3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-il)propiliden)-2-metilpropano-2-sulfonamida (46g)

El compuesto 46g se preparó a partir de 3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-il)propan-1-ona (46f) (5,5 g, 29,062 mmol) y propano-2-sulfonamida de R-2-metilo (4,209 g, 34,729 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 31 dio después de la purificación mediante cromatografía en columna (R)-N-(3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-il)propiliden)-2-metilpropano-2-sulfonamida (46g) (7 g, rendimiento del 82,44 %) como un líquido amarillo; ¹H NMR (CDCl₃) 5 8,59-8,49 (m, 1H), 7,51-7,33 (m, 2H), 3,32-2,98 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,54-1,49 (m, 2H), 1,42-1,13 (m, 9H), 0,85-0,71(m, 1H), 0,71-0,67 (m, 2H), 0,42-0,37 (m, 2H); MS (ES+) 293,2 (M+1).

Etapa-7: Preparación de (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (46h)

El compuesto 46h se preparó a partir de (R)-N-(3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-il)propiliden)-2-metilpropano-2-sulfonamida (46g) (5,5 g, 29,062 mmol) y R-2-metilpropano-2-sulfonamida (2 g, 6,839 mmol) y bromuro (3-(bis(trimetilsilil)amino)-4-fluorofenil)de magnesio recién preparado (1c) (19,10 mL, 15,28 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 4 del esquema 31 dio después de la purificación mediante cromatografía en columna, (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (46h) (0,8 g, rendimiento del 29,0 %) como un líquido espeso rojizo; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) 5 8,36-8,34 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,12-7,10 (d, 1H), 6,95-6,88 (m, 1H), 6,76- 6,73 (m, 1H), 5,38-5,32 (s, 1H), 5,17-5,11 (s, 2H), 2,58-2,45 (s, 3H), 2,05-2,01 (m, 2H), 1,55-1,51 (m, 2H), 1,28-1,10 (m, 9H), 0,67-0,45 (m, 1H), 0,39-0,37 (m, 2H), 0,03-0,00 (m, 2H); MS (ES+) 404,3 (M+1); Rotación óptica [α]_D = (-) 55,0 [0,28,MeOH]

Etapa-8: Preparación de 2-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(2-metilpiridin-4-il)propil)-2-

fluorofenilcarbamoil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (46i)

La reacción del ácido (2R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (36a) (245 mg, 1,0 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (46h) (404 mg, 1,0 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) mediante el uso de 2-etoxiquinolina-1(2H)-carboxilato de etilo (247 mg, 1,0 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 10 del Esquema 1 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna 2-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(2-metilpiridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (46i) (485 mg, 0,769 mmol, rendimiento 77 %) como un sólido incoloro; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,47 (2s, 1H, rotámeros), 8,33 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,09 - 7,77 (m, 1H), 7,26 - 7,15 (m, 3H), 7,08 (dd, J = 5,3, 1,7 Hz, 1H), 5,41 (2s, 1H, rotámeros), 4,46 - 4,16 (m, 1H), 3,97 (dd, J = 9,1, 4,1 Hz, 1H), 3,57 (dd, J = 11,0, 5,4 Hz, 1H), 3,36 - 3,24 (m, 1H), 3,21 (m, 3H), 2,65 - 2,53 (m, 1H), 2,45 - 2,39 (m, 4H), 2,01 - 1,84 (m, 1H), 1,33 (2s, 9H, rotámeros), 1,14 (m, 10H), 0,90 (m, 2H), 0,71 - 0,54 (m, 1H), 0,42 - 0,32 (m, 2H), -0,00 - -0,17 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -127,87 (q, J = 8,1, 7,2 Hz), -128,88 rotámeros; MS (ES+) 631,7 (M+1), 653,7 (M+Na), (ES-) 629,6 (M-1); Rotación óptica $[\alpha]_D = (-) 50,2$ [0,175, MeOH].

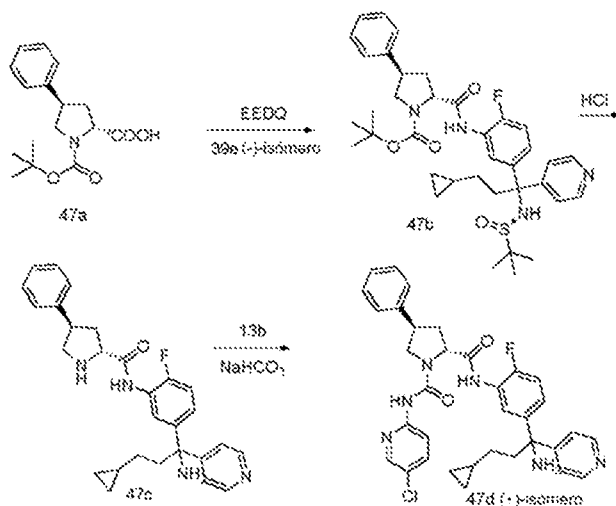
Etapas-9: Preparación de (2R,4R)-N-(5-((-)-1-amino-3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (46j)

La reacción de 2-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(2-metilpiridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (46i) (475 mg, 0,753 mmol) en HCl metanólico 3 N (5,020 mL, 15,06 mmol) seguido de la preparación y purificación como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 dio, (2R,4R)-N-(5-((-)-1-amino-3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (46j) (376 mg, 0,753 mmol, rendimiento del 100 %) sal clorhidrato como un sólido blanquecino; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,69 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 9,76 (s, 3H), 9,55 (bs, 1H), 8,90 - 8,67 (m, 2H), 7,89 - 7,76 (m, 2H), 7,76 - 7,62 (m, 1H), 7,53 - 7,28 (m, 2H), 4,61 - 4,43 (m, 1H), 4,22 - 3,98 (m, 1H), 3,49 - 3,33 (m, 1H), 3,33 - 3,22 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,69 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,66 - 2,50 (m, 1H), 2,50 - 2,39 (m, 1H), 2,31 - 2,12 (m, 1H), 1,34 - 1,15 (m, 1H), 1,16 - 0,94 (m, 1H), 0,79 - 0,60 (m, 1H), 0,46 - 0,33 (m, 2H), 0,10 - 0,00 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -122,19; MS (ES+) 427,5 (M+1), (ES-) 425,5 (M-1), 461,4 (M+Cl).

Etapas-10: Preparación de ((2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (46k)

La reacción dio (2R,4R)-N-(5-((-)-1-amino-3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (46j) (370 mg, 0,741 mmol) en tetrahidrofurano (55 mL) con 5-cloropiridin-2-ilcarbamoilato de fenilo (13b) (203 mg, 0,815 mmol) mediante el uso de bicarbonato de sodio (14,82 mL, 14,82 mmol, acuoso 1 N) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del Esquema 13 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna ((2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (46k) (190 mg, 0,327 mmol, rendimiento del 44,1 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,45 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,33 - 8,24 (m, 2H), 7,95 - 7,82 (m, 2H), 7,81 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,16 - 7,09 (m, 3H), 4,57 (dd, J = 9,2, 3,9 Hz, 1H), 4,11 - 3,97 (m, 1H), 3,85 - 3,63 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,48 - 2,38 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,35 - 2,21 (m, 2H), 2,24 - 2,03 (m, 3H), 1,11 - 0,93 (m, 2H), 0,73 - 0,51 (m, 1H), 0,41 - 0,25 (m, 2H), -0,02 - -0,14 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -128,45; MS (ES+) 581,6, 583,6 (M+1), 603,6 (M+Na), 579,5 (M-1), 615,5, 617,5 (M+Cl); Rotación óptica $[\alpha]_D = (+) 92,12$ [0,33, MeOH]; Análisis calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{ClFN}_6\text{O}_3 \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$: C, 60,60; H, 6,02; N, 14,13; Encontrado: C, 60,90; H, 6,00; N, 14,17.

Esquema 47



Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-fenilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (47d)

Etapa-1: Preparación de 2-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoi)-4-fenilpirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (47b)

La reacción del ácido (2R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-fenilpirrolidin-2-carboxílico (47a) (230 mg, 0,789 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (39e) (308 mg, 0,789 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) mediante el uso de 2-etoxiquinolona-1(2H)-carboxilato de etilo (195 mg, 0,789 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 10 del Esquema 1 después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna de 2-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoi)-4-fenilpirrolidin-1-carboxilato (2R,4R)-terc-butilo (47b) (255 mg, 0,385 mmol, rendimiento del 48,7 %) como un aceite transparente. MS (ES+) 663,7 (M+1).

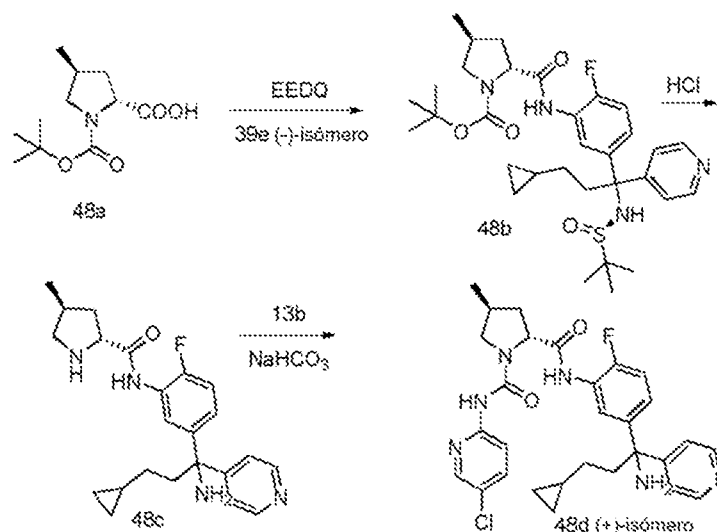
Etapa-2: Preparación de (2R,4R)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-fenilpirrolidin-2-carboxamida (47c)

La reacción de 2-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoi)-4-fenilpirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (47b) (255 mg, 0,385 mmol) en metanol (10 mL) mediante el uso de HCl 4 N en dioxano (1,282 mL, 3,85 mmol) seguido de la preparación y purificación como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 dio (2R,4R)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-fenilpirrolidin-2-carboxamida (47c) (95 mg, 0,207 mmol, rendimiento del 53,9 %) como un aceite transparente. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10,26 (s, 1H), 8,65 - 8,57 (m, 1H), 8,54 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,41 - 7,30 (m, 4H), 7,30 - 7,21 (m, 3H), 7,12 - 6,95 (m, 2H), 4,15 (dd, J = 9,8, 2,8 Hz, 1H), 3,56 - 3,44 (m, 1H), 3,42 - 3,25 (m, 1H), 3,17 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 2,67 - 2,52 (m, 4H), 2,42 - 2,30 (m, 3H), 1,29 - 1,03 (m, 2H), 0,80 - 0,59 (m, 1H), 0,53 - 0,34 (m, 2H), - 0,00 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ - 132,94; MS (ES+) 459,4 (M+1).

Etapa-3: Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-fenilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (47d)

La reacción de (2R,4R)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-fenilpirrolidin-2-carboxamida (47c) (95 mg, 0,207 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) con 5-cloropiridin-2-ilcarbamato de fenilo (13b) (46,4 mg, 0,186 mmol) mediante el uso de carbonato de potasio (71,6 mg, 0,518 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del Esquema 13 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 12 g, que eluye con CMA 80 en cloroformo del 0-50 %) (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-fenilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (47d) (68 mg, 0,111 mmol, rendimiento del 53,5 %) base libre como un sólido blanco, que se convirtió en sal clorhidrato (72 mg, 0,105 mmol, rendimiento del 50,7 %) con HCl (3N en MeOH, 3 mL). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,23 - 10,13 (m, 1H), 9,79 (s, 3H), 9,26 (s, 1H), 9,01 - 8,88 (m, 2H), 8,30 (dd, J = 2,6, 0,8 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 7,2, 2,5 Hz, 1H), 7,97 - 7,77 (m, 4H), 7,46 - 7,19 (m, 7H), 4,95 - 4,76 (m, 1H), 4,28 - 4,02 (m, 1H), 3,63 - 3,58 (m, 1H), 2,62 - 2,53 (m, 2H), 2,32 (td, J = 15,7, 12,5, 6,1 Hz, 3H), 1,31-1,00 (m, 2H), 0,69 (m, 1H), 0,48 - 0,31 (m, 2H), 0,09 - 0,01 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -123,88; MS (ES+) 613,5 (M+1); Rotación óptica [α]_D = (+) 101,4 [0,28, MeOH].

Esquema 48



Preparación de (2R,4S)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-fenilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (47d)

metilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (48d)

Etapa 1: Preparación de 2-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoi)-4-metilpirrolidin-1-carboxilato de (2R,4S)-terc-butilo (48b)

La reacción del ácido (2R,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-metilpirrolidin-2-carboxílico (48a) (145 mg, 0,632 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (39e) (246 mg, 0,632 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) mediante el uso de 2-etoxiquinolona-1(2H)-carboxilato de etilo (156 mg, 0,632 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 10 del Esquema 1 después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, que eluye con 0-60 % de EtOAc en hexano) 2-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoi)-4-metilpirrolidin-1-carboxilato de (2R,4S)-terc-butilo (48b) (248 mg, 0,413 mmol, rendimiento del 65,3 %) como un aceite transparente. MS (ES+) 601,7 (M+1).

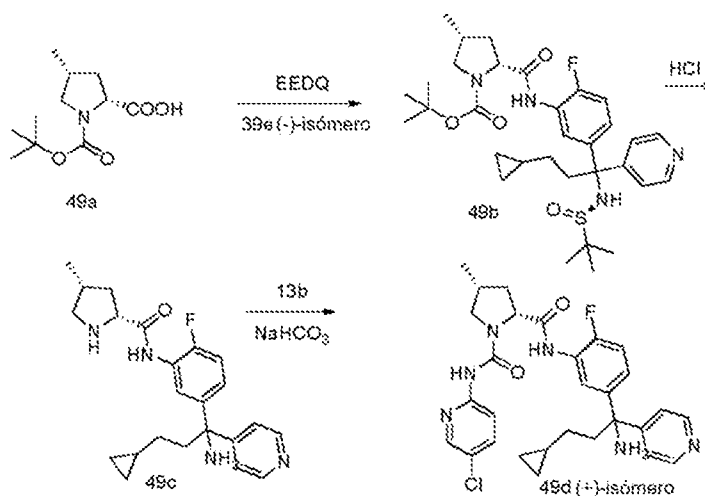
Etapa-2: Preparación de (2R,4S)-N-2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metilpirrolidin-2-carboxamida (48c)

La reacción de 2-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoi)-4-metilpirrolidin-1-carboxilato de (2R,4S)-terc-butilo (48b) (246 mg, 0,409 mmol) en metanol (10 mL) mediante el uso de HCl 4 N en dioxano (1,365 mL, 4,09 mmol) seguido de la preparación y purificación como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 dio (2R,4S)-N-2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metilpirrolidin-2-carboxamida (48c) (100 mg, 0,252 mmol, rendimiento del 61,6 %) como un aceite transparente. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10,22 (s, 1H), 8,61 - 8,44 (m, 3H), 7,43 - 7,25 (m, 3H), 7,13 - 6,91 (m, 2H), 4,13 - 4,01 (m, 1H), 3,31 - 3,13 (m, 1H), 2,79 - 2,67 (m, 1H), 2,44 - 2,32 (m, 3H), 2,32 - 2,17 (m, 2H), 1,96 - 1,76 (m, 1H), 1,27 - 0,95 (m, 6H), 0,80 - 0,71 (m, 1H), 0,71 - 0,60 (m, 1H), 0,54 - 0,31 (m, 2H), 0,00 (s, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -132,78; MS (ES+) 551,5 (M+1).

Etapa-3: Preparación de (2R,4S)-N-2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-metilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (48d)

La reacción de (2R,4S)-N-2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metilpirrolidin-2-carboxamida (48c) (95 mg, 0,207 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) con 5-cloropiridin-2-ilcarbamato de fenilo (13b) (46,4 mg, 0,186 mmol) mediante el uso de carbonato de potasio (71,6 mg, 0,518 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del Esquema 13 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 12 g, que eluye con CMA 80 en cloroformo del 0-50 %) (2R,4S)-N-2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-metilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (48d) (68 mg, 0,111 mmol, rendimiento del 50,7 %) con HCl (3 N en MeOH, 3 mL). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,23 - 10,13 (m, 1H), 9,79 (s, 3H), 9,26 (s, 1H), 9,01 - 8,88 (m, 2H), 8,30 (dd, J = 2,6, 0,8 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 7,2, 2,5 Hz, 1H), 7,97 - 7,77 (m, 4H), 7,46 - 7,19 (m, 7H), 4,95 - 4,76 (m, 1H), 4,28 - 4,02 (m, 1H), 3,63 - 3,58 (m, 1H), 2,62 - 2,53 (m, 2H), 2,32 (td, J = 15,7, 12,5, 6,1 Hz, 3H), 1,31-1,00 (m, 2H), 0,69 (m, 1H), 0,48 - 0,31 (m, 2H), 0,09 - 0,01 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -123,88; MS (ES+) 613,5 (M+1); Rotación óptica [α]_D = (+) 144,4 [0,29, MeOH].

Esquema 49



Preparación de (2R,4R)-N-2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-metilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (49d)

Etapa-1: Preparación de 2-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-metilpirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (49b)

La reacción del ácido (2R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-metilpirrolidin-2-carboxílico (49a) (90 mg, 0,393 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfamida (39e) (153 mg, 0,393 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) mediante el uso de 2-etoxiquinolina-1(2H)-carboxilato de etilo (97 mg, 0,393 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 10 del Esquema 1 dio 2-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-metilpirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (49b) bruto (160 mg, 67,8 %), que se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ES+) 601,7 (M+1).

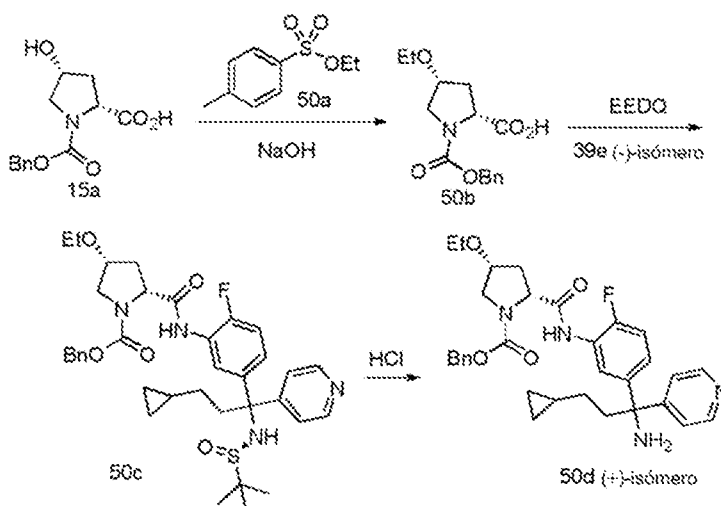
Etapa-2: Preparación de (2R,4R)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metilpirrolidin-2-carboxamida (49c)

La reacción de 2-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-metilpirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (49b) (160 mg, 0,266 mmol) en metanol (10 mL) mediante el uso de HCl 4 N en dioxano (0,888 mL, 2,66 mmol) seguido de la preparación y purificación como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 dio (2R,4R)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metilpirrolidin-2-carboxamida (49c) bruto (66 mg, rendimiento 62,5%), que se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ES+) 419,4 (M+Na).

Etapa-3: Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-metilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (49d)

La reacción de (2R,4R)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metilpirrolidin-2-carboxamida (49c) (66 mg, 0,166 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) con 5-cloropiridin-2-ilcarbamato de fenilo (13b) (37,3 mg, 0,150 mmol) mediante el uso de carbonato de potasio (57,5 mg, 0,416 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del Esquema 13 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 12 g, que eluye con CMA 80 en cloroformo del 0-50 %) (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-metilpirrolidin-1,2-dicarboxamida (49d) base libre como un sólido blanco, que se convirtió en sal clorhidrato (12 mg, 0,019 mmol, rendimiento 11,55 %) con HCl (3 N en MeOH, 3 mL); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,99 (s, 1H), 9,38 (s, 3H), 9,14 (s, 1H), 8,75 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 8,28 (dd, J = 2,6, 0,9 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 7,3, 2,5 Hz, 1H), 7,87 - 7,68 (m, 2H), 7,51 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 7,38 (dd, J = 10,5, 8,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,60 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,90 - 3,74 (m, 1H), 3,10 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 2,67 - 2,20 (m, 4H), 1,44 (m, 1H), 1,30 - 1,08 (m, 2H), 1,03 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,68 (m, 1H), 0,37 (m, 2H), 0,01 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -124,26; MS (ES+) 551,5 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D^{25} = (+) 130,9$ [0,055, MeOH].

Esquema 50 de Referencia



Preparación de 2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-etoxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-bencilo (50d)

Etapa-1: Preparación de ácido (2R,4R)-1-(benciloxicarbonil)-4-etoxipirrolidin-2-carboxílico (50b)

A una solución de ácido (2R,4R)-1-(benciloxicarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (15a) (1,14 g, 4,30 mmol) en THF (20 mL) se añadió una solución de 4-metilbencenosulfonato de etilo (50a) (1,721 g, 8,60 mmol) en THF (2 mL),

seguido de NaOH (0,688 g, 17,19 mmol) y agua (5 mL). La mezcla resultante se calentó a 55°C durante toda la noche y se concentró al vacío hasta la sequedad. El residuo se disolvió en agua (10 mL), se lavó con diclorometano (3 x 25 mL) y se acidificó a pH 2 con HCl (1,5 N). La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 25 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, que eluye con 0-20 % MeOH en cloroformo) para obtener ácido (2R,4R)-1-(benciloxicarbonil)-4-etoxipirrolidin-2-carboxílico (50b) (301 mg, 1,026 mmol, rendimiento del 23,88 %) como un aceite transparente. MS (ES⁺) 316,3 (M+Na).

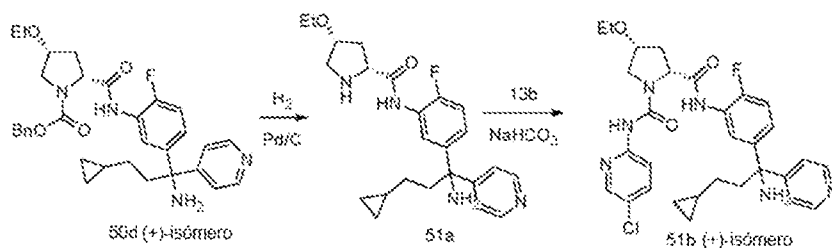
Etapa-2: Preparación de 2-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-etoxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-bencilo (50c)

La reacción del ácido (2R,4R)-1-(benciloxicarbonil)-4-etoxipirrolidin-2-carboxílico (50b) (300 mg, 1,023 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (39e) (398 mg, 1,023 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) mediante el uso de 2-etoxiquinolina-1(2H)-carboxilato de etilo (253 mg, 1,023 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 10 del Esquema 1, dio 2-(5-(3-ciclopropil-1-((A)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-etoxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-bencilo (50c) (240 mg, 0,361 mmol, rendimiento del 35,3 %) como un aceite transparente. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,51 (d, *J* = 24,2 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,45 - 7,27 (m, 5H), 7,27 - 7,07 (m, 5H), 5,52 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 21,2, 3,4 Hz, 2H), 4,45 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,67 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,38 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,05 (s, 1H), 1,13 (s, 11H), 1,04 - 0,94 (m, 3H), 0,83 (m, 2H), 0,62 (s, 1H), 0,34 (s, 2H), -0,08 (s, 2H); MS (ES⁺) 665,5 (M+1).

Etapa-3: 2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-etoxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-bencilo (50d)

La reacción de 2-(5-(3-ciclopropil-1-((A)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-etoxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-bencilo (50c) (50 mg, 0,075 mmol) en metanol (5 mL) mediante el uso de HCl 3 N en metanol (0,15 mL, 0,451 mmol) seguido de la preparación y purificación como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 dio 2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-etoxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-bencilo (50d) (24 mg, 0,043 mmol, rendimiento del 56,9 %) como un sólido blanco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,73 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 9,64 - 9,53 (m, 6H), 8,82 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 7,99 - 7,82 (m, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,42 - 7,32 (m, 3H), 7,29 - 7,12 (m, 3H), 5,15 - 4,97 (m, 2H), 4,47 (m, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,39 (q, *J* = 7,0 Hz, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,27 - 1,04 (m, 2H), 1,00 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,69 (m, 1H), 0,39 (m, 2H), 0,08 - -0,00 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -124,55; MS (ES⁺) 561,5 (M+1); 559,5 (M-1); Análisis calculado para C₃₂H₃₇FN₄O₄·2HCl·2H₂O: C, 57,40; H, 6,47; N, 8,37; Encontrado: C, 57,37; H, 6,25; N, 8,32; Rotación óptica [α]_D = (+) 43,6 [0,165, MeOH].

Esquema 51



Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-etoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (51b)

Etapa-1: Preparación de (2R,4R)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-etoxipirrolidin-2-carboxamida (51a)

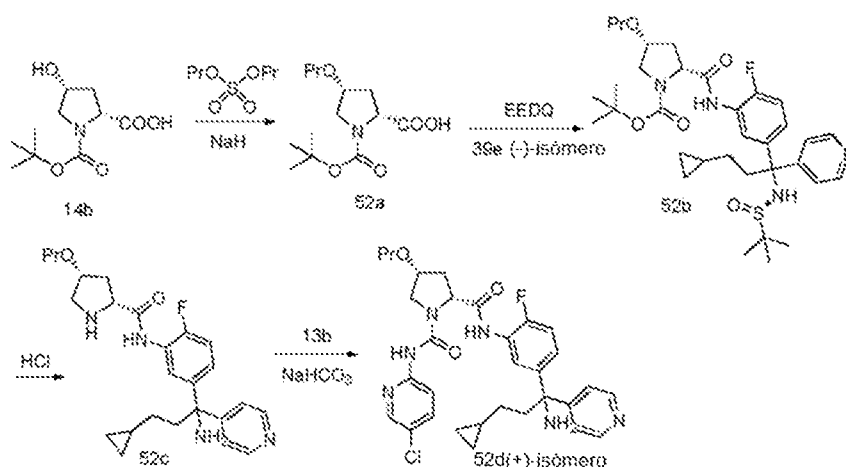
Desbencilación por hidrogenación de 2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-etoxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-bencilo (50d) (190 mg, 0,286 mmol) en metanol (5 mL), mediante el uso de paladio sobre carbono al 10 % (15,21 mg, 0,086 mmol) como catalizador de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del Esquema 13 dio (2R,4R)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-etoxipirrolidin-2-carboxamida (51a) (105 mg, 0,198 mmol, rendimiento del 69,2 %), que se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ES⁺) 531,4 (M+1).

Etapa-2: Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-etoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (51b)

La reacción de (2R,4R)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-etoxipirrolidin-2-carboxamida

(51a) (105 mg, 0,198 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) con 5-cloropiridin-2-ilcarbamato de fenilo (13b) (49,2 mg, 0,198 mmol) mediante el uso de carbonato de potasio (68,4 mg, 0,495 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del Esquema 13 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 12 g, que eluye con CMA 80 en cloroformo del 0-50 %) (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-etoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (51b) base libre como un sólido blanco, que se convirtió en sal clorhidrato (60 mg, 0,092 mmol, rendimiento 46,4 %) con HCl (3 N en MeOH, 3 mL); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,74 (s, 4H), 9,71 - 9,68 (m, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,97 - 8,86 (m, 2H), 8,30 (dd, J = 2,5, 0,9 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 7,3, 2,5 Hz, 1H), 7,90 - 7,80 (m, 4H), 7,39 (dd, J = 10,4, 8,7 Hz, 1H), 7,26 (ddd, J = 8,7, 4,4, 2,4 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 8,9, 4,4 Hz, 1H), 4,13 (p, J = 4,9 Hz, 1H), 3,79 (dd, J = 10,7, 5,3 Hz, 1H), 3,64 (dd, J = 10,7, 3,8 Hz, 1H), 3,46-3,35 (m, 2H), 2,65-2,48 (m, 2H), 2,40 (ddd, J = 14,0, 9,0, 5,1 Hz, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,34-1,15 (m, 1H), 1,14-1,02 (m, 1H), 1,01 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,76 - 0,59 (m, 1H), 0,45 - 0,31 (m, 2H), 0,07 - 0,00 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ - 124,72; Rotación óptica $[\alpha]_D^{25}$ (+) 7,209 [0,54, MeOH]; Análisis calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{ClFN}_6\text{O}_3 \cdot 3\text{HCl} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$: C, 50,22; H, 5,62; Cl, 19,77; N, 11,71; Encontrado: C, 50,55; H, 5,63; Cl, 19,51; N, 11,49.

Esquema 52



Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-propoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (52d)

Etapla-1: Preparación de ácido (2R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-propoxipirrolidin-2-carboxílico (52a)

Alquilación del ácido (2R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (14b) (30,5 g, 132 mmol) con sulfato de diisopropilo (33,4 mL, 203 mmol) mediante el uso de NaH (dispersión en aceite al 60 %) (32,5 g, 813 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en el esquema 15 etapa 1 dio ácido (2R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-propoxipirrolidin-2-carboxílico (52a) (23 g, 84 mmol, rendimiento del 63,7 %) como un aceite transparente, que se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,41 (s, 1H), 4,23 - 4,04 (m, 1H), 4,05 - 3,93 (m, 1H), 3,62 - 3,44 (m, 1H), 3,37 - 3,22 (m, 2H), 3,23 - 3,11 (m, 1H), 2,43 - 2,21 (m, 1H), 2,04 - 1,91 (m, 1H), 1,56 - 1,23 (m, 11H), 0,82 (t, J = 7,4 Hz, 3H); MS (ES-) 272,3 (M-1).

Etapla-2: Preparación de 2-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoyl)-4-propoxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R) terc-butilo (52b)

La reacción del ácido (2R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-propoxipirrolidin-2-carboxílico (52a) (20 g, 73,0 mmol), (R)-N-((+)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (39e) (26,5 g, 68,1 mmol) en tetrahidrofurano (300 mL) mediante el uso de 2-etoxiquinolona-1(2H)-carboxilato de etilo (18,09 g, 73,2 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 10 del Esquema 1 dio 2-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoyl)-4-propoxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (52b) (43 g, 66,7 mmol, rendimiento del 98 %), que se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ES+) 667,7 (M+Na).

Etapla-3: Preparación de (2R,4R)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metilpirrolidin-2-carboxamida (52c)

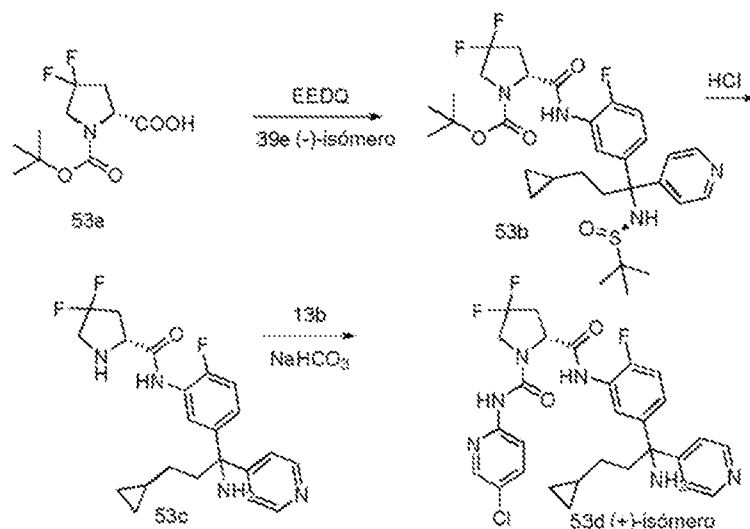
La reacción de 2-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoyl)-4-propoxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (52b) (43 g, 66,7 mmol) en metanol (600 mL) mediante el uso de HCl 4 N en dioxano (133 mL, 533 mmol) seguido de la preparación y purificación como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 dio (2R,4R)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metilpirrolidin-2-carboxamida

(52c) (24,5 g, 55,6 mmol, rendimiento del 83 %) como un aceite amarillo, que se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ES⁺) 441,6 (M+1).

Etapa-4: Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-propoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (52d)

La reacción de (2R,4R)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metilpirrolidin-2-carboxamida (52c) (24,5 g, 55,6 mmol) en tetrahidrofurano (550 mL) con 5-cloropiridin-2-ilcarbamato de fenilo (13b) 12,45 g, 50,1 mmol) mediante el uso de bicarbonato de sodio (28,0 g, 334 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del Esquema 13 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, que eluye con acetato de etilo/MeOH (9:1) en hexano del 0-50 %) seguido de columna de fase inversa (que eluye con metanol en agua del 0-100 %) (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-propoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (52d) como una base libre, que se convirtió en sal HCl con HCl 3 N en MeOH (30 mL) para proporcionar el compuesto 52d (13,2 g, rendimiento del 39,5 %) sal clorhidrato como un sólido blanco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,89 (s, 2H), 9,73 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,97 (d, J=6,6Hz, 2H), 8,31 (dd, J=2,5, 0,8 Hz, 1H), 8,05-7,91 (m, 3H), 7,90 - 7,80 (m, 2H), 7,46 - 7,22 (m, 2H), 4,68 - 4,57 (m, 1H), 4,18 - 4,06 (m, 1H), 3,81 (dd, J= 10,6, 5,4 Hz, 1H), 3,64 (dd, J= 10,5, 3,5 Hz, 1H), 3,32 (t, J= 6,6 Hz, 2H), 2,65 - 2,52 (m, 2H), 2,49 - 2,33 (m, 1H), 2,12 - 1,99 (m, 1H), 1,41 (q, J= 6,8 Hz, 2H), 1,30 - 1,02 (m, 2H), 0,77 (t, J= 7,4 Hz, 3H), 0,76 - 0,60 (m, 1H), 0,43 - 0,30 (m, 2H), 0,09 - -0,02 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -124,57; MS (ES⁺) 595,6 (M+1); Rotación óptica [α]_D = (+) 87,31 [0,52, MeOH]; Análisis calculado para C₃₁H₃₆ClFN₆O₃·2HCl·3H₂O: C, 51,56; H, 6,14; Cl, 14,73; N, 11,64; Encontrado: C, 51,25; H, 5,82; Cl, 14,94; N, 11,53.

Esquema 53



Preparación de (R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4,4-difluoropirrolidin-1,2-dicarboxamida (53d)

Etapa-1: Preparación de 2-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfnamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoi)-4,4-difluoropirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (53b)

La reacción del ácido (R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxílico (53a) (225 mg, 0,896 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfnamida (39e) (349 mg, 0,896 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) mediante el uso de 2-etoxiquinolina-1(2H)-carboxilato de etilo (221 mg, 0,896 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 10 del Esquema 1 dio 2-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfnamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoi)-4,4-difluoropirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (53b) que se utilizó como tal para la siguiente etapa; EM (ES⁺) 623,6 (M+1).

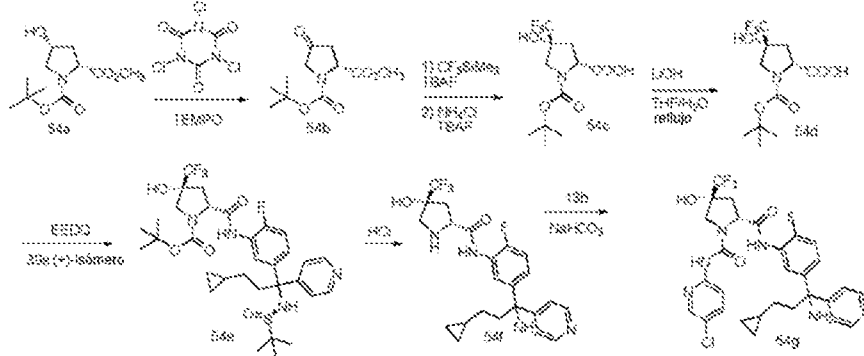
Etapa-2: Preparación de (R)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxamida (53c)

La reacción de 2-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfnamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoi)-4,4-difluoropirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (53b) (243 mg, 0,39 mmol) en metanol (10 mL) mediante el uso de HCl 4 N en dioxano (1,301 mL, 3,9 mmol) seguido de la preparación y purificación como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 dio (R)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4,4-difluoropirrolidin-1-carboxamida (53c) que se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ES⁺) 441,4 (M+Na).

Etapa-3: Preparación de (R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4,4-difluoropirrolidin-1,2-dicarboxamida (53d)

La reacción de (R)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4,4-difluoropirrolidin-2-carboxamida (53c) (90 mg, 0,215 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) con 5-cloropiridin-2-ilcarbamato de fenilo (13b) (48,1 mg, 0,194 mmol) mediante el uso de carbonato de potasio (74,3 mg, 0,538 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del Esquema 13 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 12 g, que eluye con CMA 80 en cloroformo del 0-50 %) (R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4,4-difluoropirrolidin-1,2-dicarboxamida (53d) base libre como un sólido blanco, que se convirtió en sal clorhidrato mediante el uso de HCl (3 N en MeOH, 3 mL) para obtener el compuesto 53d (16 mg, 0,025 mmol, rendimiento del 11,52 %) sal clorhidrato como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,24 - 10,15 (m, 1H), 9,61 (s, 3H), 9,51 (s, 1H), 8,84 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 8,32 (dd, J = 2,1, 1,3 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 7,3, 2,5 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 1,7, 1,1 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 7,40 (dd, J = 10,4, 8,8 Hz, 1H), 7,22 (q, J = 5,4, 4,6 Hz, 1H), 4,92 (dd, J = 9,0, 5,1 Hz, 1H), 4,11 (dq, J = 26,3, 12,5 Hz, 2H), 3,05 - 2,78 (m, 1H), 2,59 - 2,54 (m, 2H), 2,46 - 2,41 (m, 1H), 1,14 (m, 2H), 0,81 - 0,55 (m, 1H), 0,47 - 0,31 (m, 2H), 0,02 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -97,03, -123,95; MS (ES+) 573,4 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D = (+)$ 72,3 [0,155, MeOH]; Análisis calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 4\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 44,55; H, 4,81; N, 11,13; Encontrado: C, 44,49; H, 4,92; N, 11,07

Esquema 54



Preparación de (2R,4R)-N2-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-hidroxi-4-(trifluorometil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (54g)

Etapa-1: Preparación de 4-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de (R)-1-terc-butilo 2-metilo (54b)

Oxidación del 4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-1-terc-butil 2-metilo (54a) (9,5 g, 38,7 mmol) en DCM anhidro (50 mL) mediante el uso de ácido tricloroisocianúrico (9,45 g, 40,7 mmol) y TEMPO (0,303 g, 1,937 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 1 del Esquema 29 dio 4-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de (A)-1-terc-butil 2-metilo (54b) (9,197 g, rendimiento del 98 %) como un aceite amarillo. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4,70 - 4,56 (m, 1H), 3,91-3,75 (m, 1H), 3,68 (m, 4H), 3,19-3,01 (m, 1H), 2,67-2,50 (m, 1H), 1,39 (2s, 9H, rotámeros).

Etapa-2: Preparación de ácido (2R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxi-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-carboxílico (54c)

A una solución de 4-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de (A)-1-terc-butil 2-metilo (54b) (3,5 g, 14,39 mmol) en THF (100 mL) enfriado a 0 °C se añadió trimetil(trifluorometil)silano (2,189 g, 15,40 mmol), TBAF (0,113 g, 0,432 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se detuvo con NH_4Cl acuoso saturado (75 mL), se agitó durante 20 minutos, se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (6,02 g, 23,02 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron, y concentraron al vacío hasta la sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, que eluye con 0-40 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 4-hidroxi-4-(trifluorometil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-1-terc-butil 2-metilo (54c) (2,818 g, 9,0 mmol, rendimiento del 62,5 %) como un aceite transparente. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6,59 (s, 1H), 4,70 - 4,38 (m, 1H), 3,76-3,61 (m, 3H, rotámeros), 3,63 - 3,47 (m, 2H), 2,66-2,53 (m, 1H), 2,11 (dd, J = 13,2, 5,4 Hz, 1H), 1,47 - 1,27 (m, 9H, rotámeros); MS (ES+) 336,3 (M+Na).

Etapa-3: Preparación de ácido (2R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxi-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-carboxílico (54d)

A una solución de 4-hidroxi-4-(trifluorometil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-1-terc-butil 2-metilo (54c) (850 mg, 2,71 mmol) en THF/ H_2O (1:1, 20 mL) se añadió hidróxido de litio (325 mg, 13,57 mmol) y se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío para proporcionar ácido (2R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxi-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-carboxílico (54d) (842 mg, 2,81 mmol, rendimiento del 104 %), que se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ES-), 298,3 (M-1).

Etapa-4: Preparación de 2-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-hidroxi-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (54e)

La reacción del ácido (2R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxi-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-carboxílico (54d) (842 mg, 2,82 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (39e) (850 mg, 2,71 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) mediante el uso de 2-etoxiquinolona-1(2H)-carboxilato de etilo (695 mg, 2,82 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 10 del Esquema 1 dio 2-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-hidroxi-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-carboxilato de (2R, 4R)-terc-butilo (54e) (420 mg, rendimiento del 23,08 %); MS (E+), 693,4 (M+23).

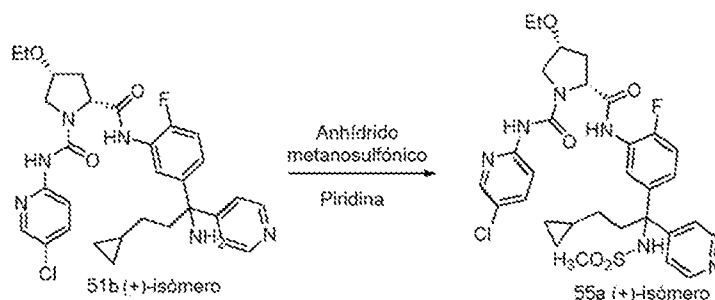
Etapa-5: Preparación de (2R,4R)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-carboxamida (54f)

La reacción de 2-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-hidroxi-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (54e) (420 mg, 0,626 mmol) en etanol (20 mL) mediante el uso de HCl 4 N en dioxano (1,565 mL, 6,26 mmol) seguido de la preparación y purificación como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 dio (2R,4R)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-carboxamida (54f) (113 mg, rendimiento del 38,7 %). MS (E+), 467,4 (M+1).

Etapa-6: Preparación de (2R,4R)-N2-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-hidroxi-4-(trifluorometil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (54g)

La reacción de (2R,4R)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxi-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-carboxamida (54f) (113 mg, 242 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) con 5-cloropiridin-2-ilcarbamoilato de fenilo (13b) (60,2 mg, 242 mmol) mediante el uso de carbonato de potasio (100 mg, 727 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del Esquema 13 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 12 g, que eluye con CMA 80 en cloroformo del 0-50 %) seguido de cromatografía en columna de fase inversa (columna C-18, que eluye con 0-100 % de MeOH en agua) (2R,4R)-N2-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-hidroxi-4-(trifluorometil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (54g) como base libre, que se convirtió en sal HCl mediante el uso de HCl (3 N en MeOH, 2 mL) para proporcionar el compuesto 54g sal clorhidrato (42 mg, rendimiento 28 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,00 (s, 1H), 9,69 (s, 3H), 9,46 (s, 1H), 9,00 - 8,79 (m, 2H), 8,31 (dd, J = 2,4, 1,0 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 7,2, 2,5 Hz, 1H), 7,92 - 7,74 (m, 4H), 7,39 (dd, J = 10,1, 8,5 Hz, 1H), 7,29 - 7,04 (m, 2H), 4,84 (dd, J = 9,1, 4,6 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,51 (m, 2H), 2,26 - 2,14 (m, 1H), 1,23 (m, 1H), 1,08 (m, 1H), 0,67 (m, 1H), 0,36 (m, 2H), 0,02 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -75,03, -80,20, -124,32. MS (ES+): 521,3 (M+1); 519,3 (M-1).

Esquema 55



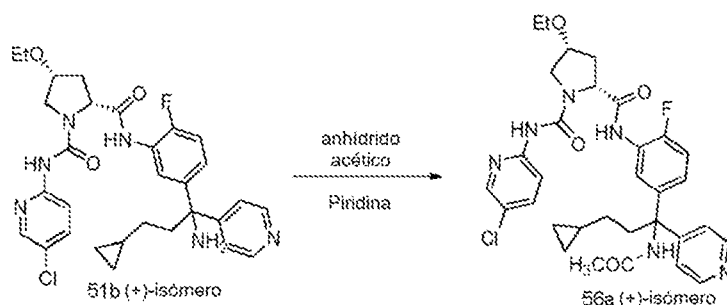
Preparación de (2R,4R)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-N2-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(metilsulfonamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-etoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (55a)

A una solución de (2R,4R)-N2-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-etoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (51b) (240 mg, 0,413 mmol) a 0 °C en diclorometano (10 mL) se añadió piridina (163 mg, 2,065 mmol), anhídrido metanosulfónico (144 mg, 0,826 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadieron piridina (98 mg, 1,239 mmol) y anhídrido metanosulfónico (71,9 mg, 0,413 mmol) adicionales y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 12 g, que eluye con 0-40 % de CMA 80 en CHCL) para dar (2R,4R)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-N2-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(metilsulfonamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-etoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (55a) (158 mg, 0,240 mmol, rendimiento del 58,0 %) base libre como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,52 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,51 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,29 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,92 - 7,78 (m, 4H), 7,30 - 7,18 (m, 3H), 7,14 - 7,03 (m, 1H), 4,59 (dd, J = 9,0, 3,8 Hz, 1H), 4,12 (s,

1H), 3,76 (dd, $J = 10,8, 5,1$ Hz, 1H), 3,65 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,40 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,40 - 2,35 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,19 - 2,06 (m, 1H), 1,34 - 1,20 (m, 2H), 0,99 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,91 - 0,78 (m, 2H), 0,63 - 0,44 (m, 1H), 0,37 - 0,21 (m, 2H), -0,09 - -0,14 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -126,31; MS (ES $^{+}$): 659,3 (M+1).

La base libre (132 mg, 0,20 mmol) se convirtió en sal clorhidrato en MeOH (10 mL) mediante el uso de HCl (3 N en MeOH) (0,03 mL, 1,001 mmol) para proporcionar (136 mg, 0,196 mmol, rendimiento del 98 %) la sal clorhidrato del compuesto 55a como un sólido amarillo. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,62 (s, 1H), 8,87 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 8,30 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 7,93 - 7,79 (m, 2H), 7,34 - 7,21 (m, 1H), 7,16 - 7,05 (m, 1H), 4,61 (dd, $J = 8,9, 3,9$ Hz, 1H), 4,19 - 4,06 (m, 2H), 3,84 - 3,72 (m, 2H), 3,66 (dd, $J = 10,7, 3,2$ Hz, 2H), 3,41 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,77 - 2,62 (m, 1H), 2,46 - 2,29 (m, 5H), 2,16 - 1,99 (m, 1H), 1,00 (t, $J = 7,0$ Hz, 4H), 0,88 - 0,69 (m, 1H), 0,64 - 0,50 (m, 1H), 0,32 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), -0,01 - -0,15 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -125,42; MS (ES $^{+}$): 659,3 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D = (+) 76,47$ [0,17, MeOH].

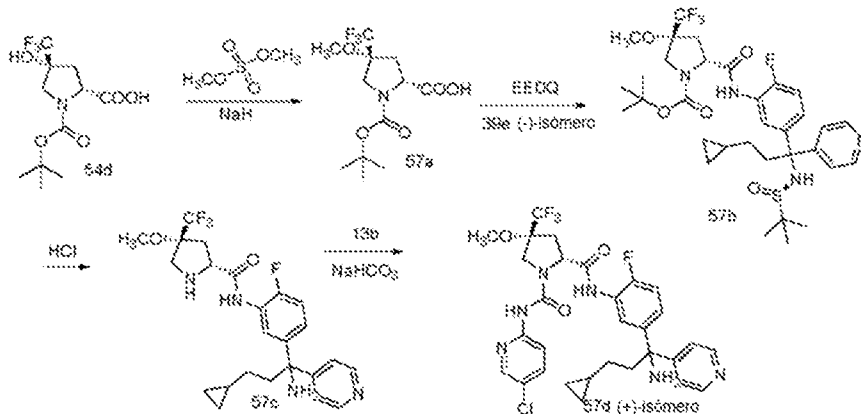
Esquema 56



Preparación de (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-acetamido-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-etoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (56a)

La reacción de (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-etoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (51b) (200 mg, 0,344 mmol) a 0 °C en diclorometano mediante el uso de piridina y anhídrido acético como se informó en el Esquema 55 dio (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-acetamido-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-etoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (56a) (156 mg, rendimiento del 72,7 %) base libre como un sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,45 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,47 - 8,40 (m, 2H), 8,32 - 8,24 (m, 2H), 7,94 - 7,82 (m, 2H), 7,80 (dd, $J = 9,0, 2,6$ Hz, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 2H), 7,20 - 7,06 (m, 2H), 4,58 (dd, $J = 9,0, 3,9$ Hz, 1H), 4,17 - 4,06 (m, 1H), 3,82 - 3,70 (m, 1H), 3,70 - 3,60 (m, 1H), 3,49 - 3,30 (m, 2H), 2,60 - 2,50 (m, 1H), 2,42 - 2,26 (m, 1H), 2,17 - 2,03 (m, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,30 - 1,20 (m, 2H), 1,03 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,91 - 0,78 (m, 1H), 0,70 - 0,52 (m, 1H), 0,38 - 0,27 (m, 2H), -0,04 - -0,18 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -127,98; Rotación óptica $[\alpha]_D = (+) 70,59$ [0,255, MeOH]. La base libre se convirtió en sal clorhidrato del compuesto 56a (148 mg, 0,224 mmol, rendimiento del 98 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,58 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,83 - 8,69 (m, 3H), 8,30 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,95 (m, 3H), 7,92 - 7,79 (m, 2H), 7,33 - 7,17 (m, 2H), 4,60 (dd, $J = 9,0, 4,3$ Hz, 1H), 4,18 - 4,08 (m, 2H), 3,84 - 3,72 (m, 1H), 3,66 (dd, $J = 10,7, 3,2$ Hz, 1H), 3,42 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,45 - 2,31 (m, 1H), 2,11 - 2,01 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,03 (t, $J = 7,0$ Hz, 5H), 0,71 - 0,57 (m, 1H), 0,40 - 0,30 (m, 2H), -0,03 - -0,14 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -126,67; MS (ES $^{+}$): 623,3 (M+1); (ES $^{-}$) 621,3 (M-1); Rotación óptica $[\alpha]_D = (+) 70,59$ [0,255, MeOH].

Esquema 57



Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-metoxi-4-(trifluorometil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (57d)

Etapa-1: Preparación de ácido (2R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-metoxi-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-carboxílico (57a)

Alquilación del ácido (2R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxi-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-carboxílico (54d) (2,26 g, 7,55 mmol) en THF (50 mL) con sulfato de dimetilo (1,905 g, 15,10 mmol) mediante el uso de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 1,812 g, 45,3 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en el esquema 5 de la etapa 1 dio ácido (2R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-metoxi-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-carboxílico (57a) (1,6 g, 5,11 mmol, rendimiento del 67,6 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,84 (s, 1H), 4,35 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 3,73 - 3,53 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,71 - 2,51 (m, 1H), 2,38 - 2,24 (m, 1H), 1,39 (2s, 9H, rotámeros).

Etapa-2: Preparación de 2-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-metoxi-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (57b)

La reacción del ácido (2R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-metoxi-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-carboxílico (57a) (400 mg, 1,277 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfamida (39e) (497 mg, 1,277 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) mediante el uso de 2-etoxiquinolona-1(2H)-carboxilato de etilo (316 mg, 1,277 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 10 del Esquema 1, dio 2-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-metoxi-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (57b) (640 mg, 0,935 mmol, rendimiento del 73,2 %) como un sólido blanquecino.

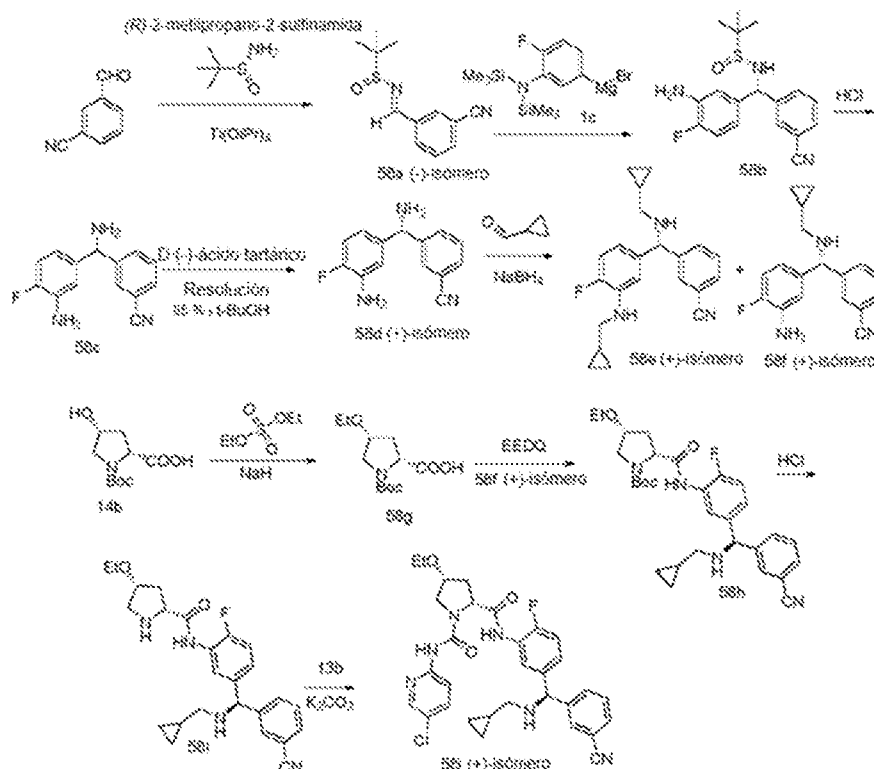
Etapa-3: Preparación de (2R,4R)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxi-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-carboxamida (57c)

La reacción de 2-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-metoxi-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (57b) (640 mg, 0,935 mmol) en etanol (200 mL) mediante el uso de HCl 3 N en metanol (16 mL) seguido de la preparación y purificación como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 dio (2R,4R)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxi-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-carboxamida (57c) (340 mg, 0,708 mmol, rendimiento del 76 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,92 (s, 1H), 8,47 - 8,38 (m, 2H), 8,20 - 8,11 (m, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 7,20 - 7,11 (m, 2H), 3,93 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 3,70 - 3,56 (m, 1H), 3,24 (s, 4H), 3,23 - 3,09 (m, 1H), 2,36 - 2,25 (m, 4H), 2,25-2,16 (m, 2H), 1,11 - 1,02 (m, 2H), 0,69 - 0,57 (m, 1H), 0,39 - 0,30 (m, 2H), -0,01 - -0,12 (m, 2H).

Etapa-4: Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-metoxi-4-(trifluorometil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (57d)

La reacción de (2R,4R)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxi-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-carboxamida (57c) (340 mg, 0,708 mmol) en tetrahidrofurano/agua (60 mL, 5:1) con 5-cloropiridin-2-ilcarbamoato de fenilo (13b) (167 mg, 0,672 mmol) mediante el uso de carbonato de potasio (489 mg, 3,54 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del Esquema 13 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 12 g, que eluye con CMA 80 en cloroformo del 0-25 %) (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-metoxi-4-(trifluorometil)pirrolidin-1,2-dicarboxamida (57d) (35 mg, 0,055 mmol, rendimiento del 8,85 %) como base libre, que se convirtió en sal clorhidrato en MeOH (10 mL) mediante el uso de HCl (3 N en MeOH) (0,367 mL, 1,102 mmol) para obtener sal clorhidrato del compuesto 57d (34 mg, rendimiento del 87 %) como un sólido; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,00 (s, 1H), 9,67 (s, 3H), 9,45 (s, 1H), 8,84 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 8,37 - 8,21 (m, 1H), 7,92 - 7,79 (m, 3H), 7,71 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 1H), 7,34 - 7,23 (m, 1H), 4,85 (dd, J = 9,2, 3,8 Hz, 1H), 4,02 (q, J = 12,1 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,75 - 2,55 (m, 1H), 2,51 (m, 2H), 2,47 - 2,30 (m, 1H), 1,30 - 0,99 (m, 2H), 0,68 (m, 1H), 0,43 - 0,29 (m, 2H), 0,10 - -0,05 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -75,82, -123,56; Rotación óptica [α]_D = (+) 56,0 [0,05, MeOH].

Esquema 58



Preparación de (2R,4R)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-N2-(5-((+)-(3-cianofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenil)-4-etoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (58j)

Etapa-1: Preparación de (-)-N-(3-cianobenciliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (58a)

A una solución agitada de 3-formilbenzonitrilo (45,4 g, 347 mmol) en tetrahidrofurano (460 mL) se añadió (R)-2,4,6-triisopropilbencenosulfinamida (35 g, 289 mmol), tetraisopropoxititanio (173 mL, 578 mmol) y se calentó a reflujo durante 10 h. La preparación se realizó como se informó en la etapa 1 del Esquema 1 para proporcionar después de la cromatografía en columna (gel de sílice 1,5 kg, que eluye con 20 % de acetato de etilo en hexano) (-)-N-(3-cianobenciliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (58a) (37,4 g, 160 mmol, rendimiento del 55,3 %) como un sólido incoloro; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,63 (s, 1H), 8,42 (dd, $J = 1,9, 1,3$ Hz, 1H), 8,28 (dt, $J = 7,9, 1,4$ Hz, 1H), 8,07 (dt, $J = 7,7, 1,4$ Hz, 1H), 7,76 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 1,21 (s, 9H); MS (ES+) 257,2 (M+Na); Rotación óptica: $[\alpha]_D = (-) 83,21$ [2,55, CHCl_3].

Etapa-2: Preparación de (R)-N-((3-amino-4-fluorofenil)(3-cianofenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (58b)

El compuesto 58b se preparó a partir de (-)-N-(3-cianobenciliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (58a) (72 g, 307 mmol) y bromuro 3-(bis(trimetilsilil)amino)-4-fluorofenil de magnesio (1c) (430 mL, 430 mmol) como se describe en la etapa 4 del Esquema 1 para proporcionar (R)-N-((3-amino-4-fluorofenil)(3-cianofenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (58b) (47,32 g, 137 mmol, rendimiento 44,6 %) aceite amarillo espeso.

Etapa-3: Preparación de 3-(amino(3-amino-4-fluorofenil)metil)benzonitrilo (58c)

A una solución agitada de (R)-N-((3-amino-4-fluorofenil)(3-cianofenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (58b) (238,82 g, 691 mmol, relación de diastereoisómeros 55/45) en MTBE (1200 mL) se añadió cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (363 mL, 1452 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. Se añadió cloruro de hidrógeno adicional en dioxano (346 mL, 1383 mmol) y se agitó hasta que desapareció todo el material de partida (24 h). El sólido obtenido se recogió mediante filtración, se lavó con MTBE (2 x 250 mL), se secó al aire para proporcionar 3-(amino(3-amino-4-fluorofenil)metil)benzonitrilo (58c) como una sal HCl (ligeramente higroscópica); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,39 - 9,10 (m, 3H), 7,57 - 7,49 (m, 2H), 7,45 - 7,34 (m, 3H), 7,26 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 5,58 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -129,75; MS (ES-) 240,2 (M-1). El sólido anterior se disolvió en agua (500 mL), se basificó mediante la adición de NaOH (3 N, 922 mL, 2765 mmol). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 1000 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 3-(amino(3-amino-4-fluorofenil)metil)benzonitrilo racémico (58c) (194 g, 804 mmol, rendimiento del 116 %) base libre como un aceite marrón; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,38 - 7,35 (m,

2H), 7,30 - 7,24 (m, 2H), 6,86 (dd, $J = 11,5, 8,3$ Hz, 1H), 6,79 (dd, $J = 9,0, 2,2$ Hz, 1H), 6,55 (ddd, $J = 8,3, 4,5, 2,2$ Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,94 (s, 1H), 2,13 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -138,23.

Etapas-4: Preparación de (+)-3-(amino(3-amino-4-fluorofenil)metil)benzonitrilo (58d)

A una solución de 3-(amino(3-amino-4-fluorofenil)metil)benzonitrilo racémico (58c) (relación 55/45 para dos diastereómeros, 141,38 g, 586 mmol) en 85 % de terc-butanol (5600 mL, elaborado a partir de terc-butanol y agua) se añadió D (-)-ácido tartárico (88 g, 586 mmol) y calentado a 80 °C. La solución transparente se dejó enfriar a 29,8 °C (8 h). En este punto, los cristales obtenidos se recogieron por filtración, se lavaron con 200 mL de terc-butanol al 85 % y se secaron al vacío para obtener (+)-3-(amino(3-amino-4-fluorofenil)metil)benzonitrilo (58d) (36,4 g, 93 mmol, rendimiento global del 15,87 %) como una sal de 2,3-dihidroxisuccinato; MS (ES+) 225,2 (M+1); Pureza por HPLC quiral 96,077 % ee. A (+)-3-(amino(3-amino-4-fluorofenil)metil)benzonitrilo (58d) se calentó sal de 2,3-dihidroxisuccinato (18 g, 46,0 mmol) en 85 % de terc-butanol (388 mL) a 80 °C (temperatura interna) hasta que estuvo homogéneo. Se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente y los cristales blancos formados se recogieron mediante filtración y se secaron al aire para proporcionar (+)-3-(amino(3-amino-4-fluorofenil)metil)benzonitrilo puro (58d) (16,7 g, 42,7 mmol, rendimiento del 93 %) sal de 2,3-dihidroxisuccinato como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,90 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,78 (dt, $J = 7,6, 1,4$ Hz, 1H), 7,72 (dt, $J = 8,0, 1,4$ Hz, 1H), 7,59 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 11,5, 8,3$ Hz, 1H), 6,74 (dd, $J = 8,7, 2,3$ Hz, 1H), 6,59 (ddd, $J = 8,4, 4,4, 2,3$ Hz, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,02 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -135,95; MS (ES-) 240,2 (M-1); Pureza de HPLC quiral > 99,99 %; Rotación óptica: $[\alpha]_D = (+) 0,59$ [1,025, MeOH].

Etapas-5: Preparación de (+)-3-((ciclopropilmetilamino)(3-(ciclopropilmetilamino)-4-fluorofenil)metil)benzonitrilo (58e) y (+)-3-((3-amino-4-fluorofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)benzonitrilo (58f)

A una solución agitada de (+)-3-(amino(3-amino-4-fluorofenil)metil)benzonitrilo (58d) (8,321 g, 34,5 mmol, que se convirtió en una base libre mediante el uso de NaOH acuoso y la extracción con acetato de etilo en MeOH (20 mL) se añadió ciclopropanocarboxaldehído (3,25 mL, 43,1 mmol) a 0 °C y se agitó durante 30 minutos. A esto se añadió borohidruro de sodio (2,61 g, 69,0 mmol) y se agitó a 0 °C durante 1 h. La reacción se concentró al vacío para eliminar el metanol y el residuo se disolvió en acetato de etilo (200 mL), se lavó con agua (2 x 50 mL), salmuera (50 mL), se secó y se concentró. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, que eluye con acetato de etilo en hexanos del 0-100 %) para proporcionar (+)-3-((ciclopropilmetilamino)(3-(ciclopropilmetilamino)-4-fluorofenil)metil)benzonitrilo (58e) (1,087 g, 3,11 mmol, rendimiento del 9,02 %) como un jarabe incoloro; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,88 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,75 (dt, $J = 7,9, 1,5$ Hz, 1H), 7,64 (dt, $J = 7,7, 1,4$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 11,9, 8,2$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 8,9, 2,1$ Hz, 1H), 6,57 (ddd, $J = 8,2, 4,5, 2,0$ Hz, 1H), 5,34 (td, $J = 6,0, 2,4$ Hz, 1H), 4,81 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 2,96 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 1,03 (m, 1H), 0,98 - 0,84 (m, 1H), 0,40 (m, 4H), 0,26 - 0,17 (m, 2H), 0,05 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -137,04; MS (ES-) 348,4 (M-1); Rotación óptica: $[\alpha]_D = (+) 17,96$ [0,245, MeOH], seguido de (+)-3-((3-amino-4-fluorofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)benzonitrilo (58f) (7,891 g, 26,7 mmol, rendimiento del 77 %) como jarabe incoloro; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,84 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,71 (dt, $J = 7,9, 1,5$ Hz, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,49 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,88 (dd, $J = 11,5, 8,3$ Hz, 1H), 6,81 (dd, $J = 9,0, 2,2$ Hz, 1H), 6,56 (ddd, $J = 8,3, 4,5, 2,1$ Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,76 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 0,91 (m, 1H), 0,42 - 0,34 (m, 2H), 0,09-0,01 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -137,18; MS (ES+) 296,3 (M+1), (ES-) 294,3 (M-1); Rotación óptica: $[\alpha]_D = (+) 22,05$ [0,88, CHCl_3].

Etapas-6: Preparación de ácido (2R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-etoxipirrolidin-2-carboxílico (58g)

Alquilación del ácido (2R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (14b) (26 g, 112 mmol) en THF (600 mL) con sulfato de dietilo (34,7 g, 225 mmol) mediante el uso de hidruro de sodio (60 % de dispersión en aceite mineral, 27,0 g, 675 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en el esquema 15 la etapa 1 dio ácido (2R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-etoxipirrolidin-2-carboxílico (58g) (21,98 g, 85 mmol, rendimiento del 75 %) como un semisólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,45 (s, 1H), 4,20 - 4,05 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,61 - 3,47 (m, 1H), 3,47 - 3,27 (m, 1H), 3,23 - 3,10 (m, 1H), 2,44 - 2,21 (m, 1H), 2,02-1,85 (m, 2H), 1,39, 1,34 (2s, 9H, rotámeros), 1,14 - 0,93 (m, 3H); MS (ES+) 282,3 (M+Na); 258,3 (M-1)

Etapas-7: Preparación de 2-(5-(3-cianofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-etoxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (58h)

La reacción del ácido (2R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-etoxipirrolidin-2-carboxílico (58g) (676 mg, 2,61 mmol), (+)-3-((3-amino-4-fluorofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)benzonitrilo (58f) (770 mg, 2,61 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) mediante el uso de 2-etoxiquinolona-1(2H)-carboxilato de etilo (645 mg, 2,61 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 10 del Esquema 1 dio 2-(5-(3-cianofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-etoxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (58h) (1,21 g, rendimiento del 86 %) como un sólido blanco, que se usó como tal para la siguiente etapa

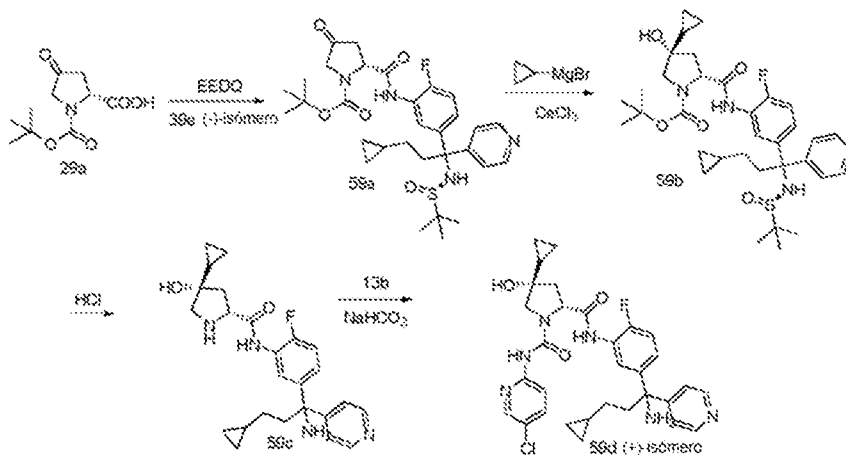
Etapas-8: Preparación de (2R,4R)-N-(5-(3-cianofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenil)-4-etoxipirrolidin-2-carboxamida (58i)

La reacción de 2-(5-(3-cianofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-etoxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (58h) (590 mg, 1,099 mmol) en metanol (20 mL) mediante el uso de HCl 3 N en metanol (1,832 mL, 5,50 mmol) seguido de la preparación y purificación como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 dio (2R,4R)-N-(5-(3-cianofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenil)-4-etoxipirrolidin-2-carboxamida (58i) (220 mg, rendimiento del 45,8 %) como un aceite transparente. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,09 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,34 - 8,21 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,77 - 7,67 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,23 - 7,09 (m, 2H), 4,90 (s, 1H), 3,99 - 3,87 (m, 1H), 3,73 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,29 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,02 (dd, *J* = 10,5, 4,0 Hz, 1H), 2,86 (dd, *J* = 11,0, 2,0 Hz, 1H), 2,62 (s, 1H), 2,26 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,13 - 2,01 (m, 3H), 0,88 (m, 4H), 0,43 - 0,28 (m, 2H), 0,12 - -0,00 (m, 2H); MS (E+) 437,3 (M+1).

Etapa-9: Preparación de (2R,4R)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-N2-(5-((+)-(3-cianofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenil)-4-etoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (58j)

La reacción de (2R,4R)-N-(5-(3-cianofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenil)-4-etoxipirrolidin-2-carboxamida (58i) (183 mg, 0,419 mmol) en tetrahidrofurano/agua (10 mL, 5:1) con 5-cloropiridin-2-ilcarbamoato de fenilo (13b) (94 mg, 0,377 mmol) mediante el uso de bicarbonato de sodio (264 mg, 3,14 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del Esquema 13 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 12 g, que eluye con CMA 80 en cloroformo del 0-40 %) (2R,4R)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-N2-(5-((+)-(3-cianofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenil)-4-etoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (58j) (95 mg, 0,161 mmol, rendimiento del 43,6 %) base libre como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,45 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,30 (dd, *J* = 2,6, 0,7 Hz, 1H), 7,93 - 7,84 (m, 3H), 7,81 (dd, *J* = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,75 - 7,68 (m, 1H), 7,66 (dt, *J* = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,26 - 7,12 (m, 2H), 4,89 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,58 (dd, *J* = 9,0, 4,0 Hz, 1H), 4,17 - 4,06 (m, 1H), 3,81 - 3,71 (m, 1H), 3,71 - 3,59 (m, 1H), 3,41 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,66 - 2,57 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,16 - 2,04 (m, 1H), 1,04 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0,95 - 0,82 (m, 1H), 0,41 - 0,32 (m, 2H), 0,07 - 0,01 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -127,31; MS (ES+) 591,3 (M+1). La base libre del compuesto 58j (83 mg, 0,140 mmol) en sal clorhidrato en MeOH (5 mL) mediante el uso de HCl (3 N en MeOH) (0,234 mL, 0,14 mmol) para obtener sal clorhidrato del compuesto 58j (80 mg, rendimiento del 91 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,42 (2s, 2H), 9,70 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 11,8 Hz, 2H), 8,18 - 7,99 (m, 2H), 7,99 - 7,81 (m, 3H), 7,65 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,68 (s, 2H), 5,77 (s, 1H), 4,70 - 4,55 (m, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,90 - 3,75 (m, 1H), 3,71 - 3,55 (m, 1H), 3,42 (q, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,71 (d, *J* = 4,1 Hz, 2H), 2,47 - 2,35 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,28 - 1,10 (m, 1H), 1,03 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,62 - 0,50 (m, 2H), 0,36 - 0,25 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ -124,07; MS (ES+) 591,3 (M+1); Análisis calculado para C₃₁H₃₂ClFN₆O₃ · 1,7HCl · 2H₂O: C, 54,03; H, 5,51; Cl, 13,89; N, 12,20; Encontrado: C, 53,71; H, 5,64; Cl, 13,58; N, 11,88; Rotación óptica [α]_D = (+) 73,14 [0,175, MeOH].

Esquema 59



Preparación de (2R,4S)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-ciclopropil-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (59d)

Etapa-1: Preparación de 2-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-oxopirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (59a)

La reacción del ácido (R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-oxopirrolidin-2-carboxílico (29a) (1,5 g, 6,54 mmol), (R)-N-((+)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfamida (39e) (2,55 g, 6,54 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) mediante el uso de 2-etoxiquinolona-1(2H)-carboxilato de etilo (1,651 g, 6,54 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 10 del Esquema 1 dio 2-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-oxopirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (59a) (1,215 g, 2,022 mmol, rendimiento del 30,9 %) como un compuesto de color crema claro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,08 (s, 1H), 8,57-8,45 (m, 2H), 8,05 - 7,86 (m, 1H), 7,35-7,13 (m, 4H), 5,52 (s, 1H),

5,01-4,78 (m, 1H), 3,88 - 3,71 (m, 2H), 3,17 - 2,99 (m, 1H), 2,68 - 2,55 (m, 2H), 2,49 - 2,39 (m, 1H), 1,38 (2s, 9H, rotámeros), 1,29-1,17 (m, 1H), 1,14 (s, 9H), 1,00-0,80 (m, 1H), 0,72-0,56 (m, 1H), 0,42 - 0,28 (m, 2H), -0,03 - -0,09 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -126,64, -126,84 (rotámeros)

- 5 Etapa-2: Preparación de 4-ciclopropil-2-(5-((S)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4S)-terc-butilo (59b)

A una suspensión de cloruro de cerio (III) (2,462 g, 9,99 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) enfriada a -78°C se añadió gota a gota bromuro de ciclopropilmagnesio (solución 0,5 M en THF, 18,64 mL, 9,32 mmol) y se mantuvo la temperatura interna más abajo de -70°C . La reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos seguido de la adición gota a gota de una solución de 2-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-oxopirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (59a) (1 g, 1,665 mmol) en THF mientras se mantiene la temperatura interna más abajo de -70°C durante la adición. La mezcla de reacción se calentó a 0°C durante 2 h, se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se filtró para eliminar el material insoluble. El filtrado se diluyó con agua y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 4-ciclopropil-2-(5-((S)-3-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4S)-terc-butilo (59b) que se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación.

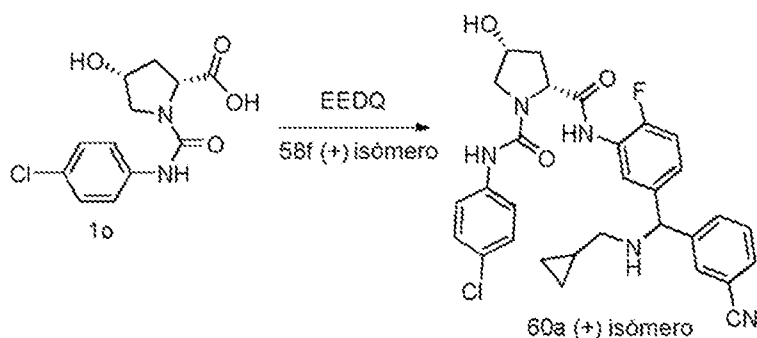
- 20 Etapa-3: Preparación de (2R,4S)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-ciclopropil-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida (59c)

La reacción de 4-ciclopropil-2-(5-((S)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4S)-terc-butilo bruto (59b) obtenido en la etapa 2 anterior en metanol (10 mL) mediante el uso de HCl 3 N en metanol (15 mL) seguido de la preparación y purificación como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, que eluye con 0-60 % de CMA-80 en CHCl_3) (2R,4S)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-ciclopropil-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida (59c) (163 mg, rendimiento del 22,33 % para dos etapas), MS (439,5, M+1).

- 30 Etapa-4: Preparación de (2R,4S)-N2-(5-(+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-ciclopropil-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (59d)

La reacción de (2R,4S)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-ciclopropil-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida (59c) (160 mg, 0,365 mmol) en tetrahidrofurano/agua (10 mL, 5:1) con 5-cloropiridin-2-ilcarbamoato de fenilo (13b) (82 mg, 0,328 mmol) mediante el uso de hidrogenocarbonato de sodio (184 mg, 2,189 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del Esquema 13 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 12 g, que eluye con 9:1 de acetato de etilo/metanol en hexano del 0-50 %) (2R,4S)-N2-(5-(+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-ciclopropil-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (59d) como una base libre que se convirtió en sal clorhidrato (HCl 3 N en MeOH) para dar el compuesto 59d (25 mg, 0,042 mmol, rendimiento 12,84 %) sal clorhidrato como un sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,94 (s, 1H), 9,83 (s, 2H), 9,31 (s, 1H), 8,96 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,99 - 7,88 (m, 2H), 7,88 - 7,76 (m, 2H), 7,46 - 7,32 (m, 1H), 4,68 - 4,60 (m, 3H), 3,63 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,50 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 2,57 (m, 2H), 2,28 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,32-1,19 (m, 1H), 1,15-0,94 (m, 2H), 0,82-0,61 (m, 1H), 0,47 - 0,20 (m, 5H), 0,13 - -0,02 (m, 4H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -124,96; MS (ES+): 593,6 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D = (+) 102,6$ [0,15, MeOH].

Esquema 8G

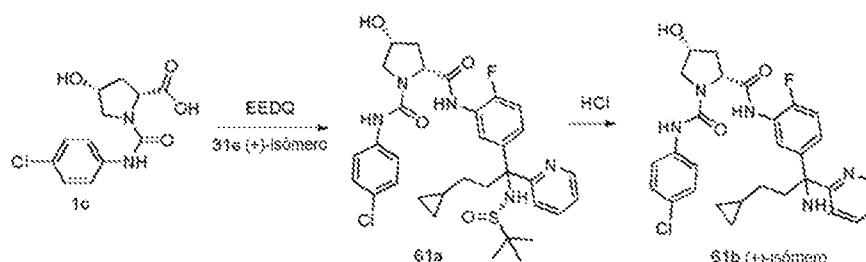


Preparación de (2R,4R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-((R)-3-cianofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (60a)

- 65 La reacción del ácido (2R,4R)-1-(4-clorofenilcarbamoil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (1o) (0,14 g, 0,5 mmol), (+)-3-

((3-amino-4-fluorofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)benzonitrilo (58f) (0,15 g, 0,5 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) mediante el uso de 2-etoxiquinolona-1(2H)-carboxilato de etilo (0,12 g, 0,5 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 10 del Esquema 1 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 24 g, que eluye con CMA80 en cloroformo del 0 al 30 %) (2R,4R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-((R)-(3-cianofenil)(ciclopropilmetilamino)metil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (60a) (96 mg, rendimiento del 34 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,65 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,58 - 7,45 (m, 2H), 7,30 - 7,24 (m, 2H), 7,20 (m, 3H), 5,31 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,51 (dd, J = 9,0, 4,7 Hz, 1H), 4,34 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 2,44 - 2,32 (m, 1H), 2,27 (s, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,03 - 0,78 (m, 1H), 0,49 - 0,29 (m, 2H), 0,10 - 0,02 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128,01; MS (ES+) 562,4 (M+1), 584,4 (M+Na), (ES-) 596,5, 598,4 (M+Cl); Rotación óptica $[\alpha]_D = (+)$ 83,49 [0,355, MeOH].

Esquema 61



Preparación de (2R,4R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-((+)-3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (61b)

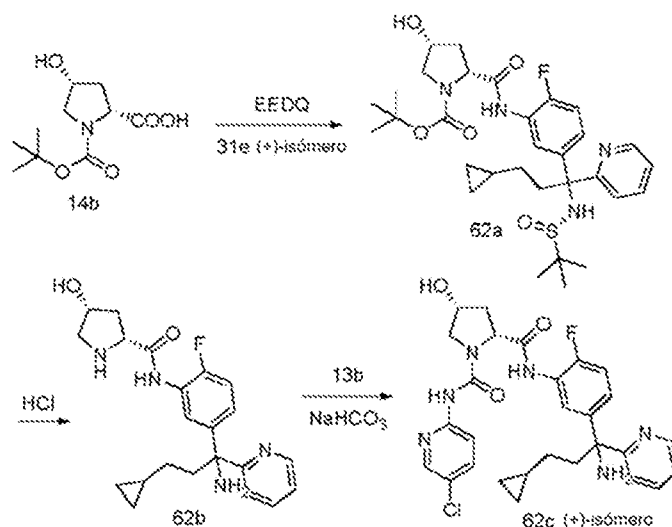
Etapla-1: Preparación de (2R,4R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-(3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (61a)

La reacción del ácido (2R,4R)-1-(4-clorofenilcarbamoyl)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (1c) (0,28 g, 1,0 mmol), (S)-N-((+)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (31e) (0,39 g, 1,0 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) mediante el uso de 2-etoxiquinolona-1(2H)-carboxilato de etilo (0,25 g, 1,0 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 10 del Esquema 1 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 24 g, que eluye con CMA 80 en cloroformo del 0 al 30 %) (2R,4R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-(3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (61a) (0,43 g, 65%) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,83 (s, 1H), 8,78 - 8,64 (m, 2H), 8,41 - 8,27 (m, 1H), 7,99 - 7,86 (m, 1H), 7,80 - 7,67 (m, 2H), 7,52-7,41 (m, 3H), 7,41-7,31 (m, 1H), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,49 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,70 (dd, J = 9,0, 4,6 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 10,1, 5,2 Hz, 1H), 3,73 - 3,60 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,62 - 2,47 (m, 1H), 2,16 - 2,01 (m, 1H), 1,29 (s, 9H), 1,04 (m, 2H), 0,75 (m, 1H), 0,49 (m, 2H), 0,01 (m, 2H); MS (ES+) 656,5 (M+1), 678,5 (M+Na).

Etapla-2: Preparación de (2R,4R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-((+)-3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (61b)

La reacción de (2R,4R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-(3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-2-il) propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida bruto (61a) (0,13 g, 0,2 mmol) en etanol (5 mL) mediante el uso de HCl conc. (0,12 mL), seguido de la preparación y purificación como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 24 g, que eluye con 0-30 % de CMA-80 en cloroformo) (2R,4R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-((+)-3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (61b) (95 mg, rendimiento del 86 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,56 (s, 1H), 8,55 - 8,42 (m, 2H), 8,07 (dd, J = 7,9, 2,2 Hz, 1H), 7,69 (td, J = 7,7, 1,9 Hz, 1H), 7,62 - 7,47 (m, 3H), 7,32 - 7,22 (m, 2H), 7,22 - 7,12 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 10,5, 8,7 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 9,0, 4,7 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 10,1, 5,2 Hz, 1H), 3,50-3,42 (m, 1H), 2,40-2,21 (m, 5H), 1,89 (m, 1H), 1,03 (m, 2H), 0,60 (m, 1H), 0,39 - 0,27 (m, 2H), -0,03 - -0,13 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -129,58; MS (ES+) 552,5 (M+), MS (ES-) 586,4 (M+Cl); Rotación óptica $[\alpha]_D = (+)$ 91,1 [0,18, MeOH].

Esquema 82



Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (62c)

Etapas-1: Preparación de 2-(5-(3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoyl)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (62a)

La reacción del ácido (2R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (14b) (0,15 g, 0,65 mmol), (S)-N-((+)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (31e) (0,25 g, 0,65 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) mediante el uso de 2-etoxiquinolona-1(2H)-carboxilato de etilo (0,175 g, 0,71 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 10 del Esquema 1 dio 2-(5-(3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoyl)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (62a) (0,24 g, 61 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,71 (s, 1H), 8,57 - 8,48 (m, 1H), 7,97 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,80 - 7,66 (m, 1H), 7,33 - 6,97 (m, 4H), 6,14 (s, 1H), 5,33 - 5,15 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 3,55 - 3,41 (m, 1H), 3,27 - 3,14 (m, 1H), 2,65 - 2,53 (m, 2H), 2,41 - 2,29 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,44-1,13 (m, 11H), 1,09 (s, 9H), 0,65 - 0,44 (m, 1H), 0,38-0,23 (m, 2H), -0,13 - -0,27 (m, 2H); MS (ES+) 603,6 (M+1), MS (ES-) 601,6 (M-1).

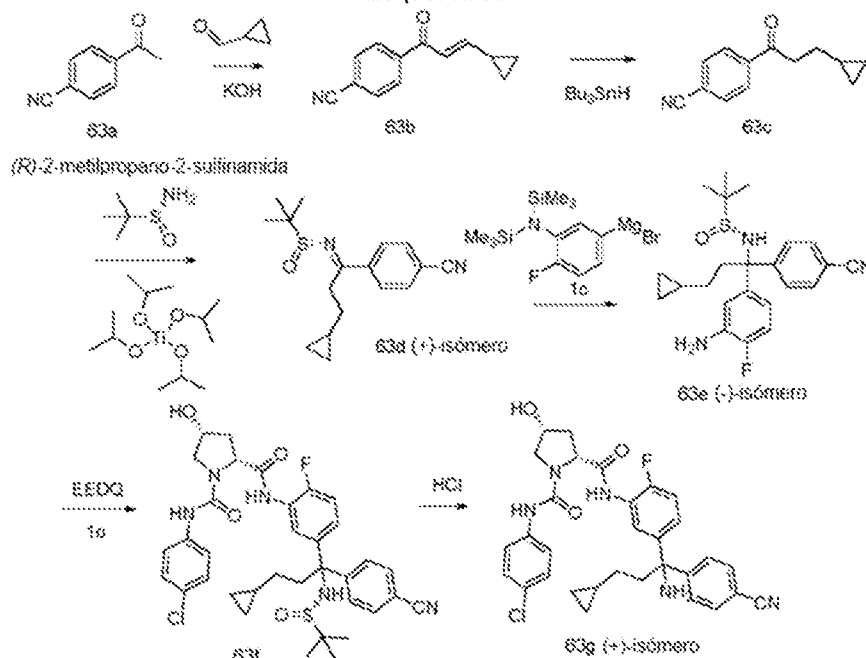
Etapas-2: Preparación de (2R,4R)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida (62b)

La reacción de 2-(5-(3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoyl)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (62a) (0,24 g, 0,4 mmol) en metanol (5 mL) mediante el uso de HCl conc. seguido de la preparación y purificación como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 dio (2R,4R)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida (62b) como un aceite amarillo, que se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas-3: Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (62c)

La reacción de (2R,4R)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida (62b) obtenido en la etapa 2 anterior en tetrahidrofurano/agua (20 mL/1 mL) con 5-cloropiridin-2-ilcarbamato de fenilo (13b) (0,09 g, 0,35 mmol) mediante el uso de bicarbonato de sodio (0,33 g, 4 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del Esquema 13 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 12 g, que eluye con CMA-80 en cloroformo del 0-30 %) (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (62c) (0,11 g, 50 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,63 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,50 - 8,43 (m, 1H), 8,32 - 8,26 (m, 1H), 8,08 - 8,00 (m, 1H), 7,88 (dd, J = 9,0, 0,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 7,74 - 7,64 (m, 1H), 7,52 (dt, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,22 - 7,02 (m, 2H), 5,30 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,60 - 4,47 (m, 1H), 4,36 - 4,23 (m, 1H), 3,78 - 3,64 (m, 1H), 3,58 - 3,42 (m, 2H), 2,40 - 2,19 (m, 5H), 1,88 (m, 1H), 1,10-0,92 (m, 2H), 0,70-0,51 (m, 1H), 0,40-0,25 (m, 2H), -0,04-0,17 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -129,34; MS (ES+) 553,4 (M+1), MS (ES-) 551,3 (M-1); Rotación óptica $[\alpha]_D^{25}$ = (+) 74,44 [0,36, MeOH].

Esquema 63



Preparación de (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-amino-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (63g)

Etapas: 1 Preparación de (E)-4-(3-ciclopropilacrilil)benzonitrilo (63b)

A una solución agitada de 4-acetilbenzonitrilo (63a) (5 g, 34,4 mmol) en etanol (100 mL) a 0 °C se añadió ciclopropanocarboxaldehído (4,15 mL, 55,1 mmol) seguido de hidróxido de potasio (solución acuosa 2 M, 3,44 mL, 6,89 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. La reacción se acidificó con HCl a pH 6 y se concentró al vacío y se mantuvo la temperatura del baño más abajo de 35 °C. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, que eluye con acetato de etilo en hexanos del 0 al 20 %) para proporcionar (E)-4-(3-ciclopropilacrilil)benzonitrilo (63b) (512 mg, 2,60 mmol, rendimiento del 7,54 %) como un líquido incoloro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,12 - 8,08 (m, 2H), 8,02 - 7,99 (m, 2H), 7,25 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 6,57 (dd, *J* = 15,1, 10,4 Hz, 1H), 1,80 (dddd, *J* = 12,4, 10,4, 7,9, 4,5 Hz, 1H), 1,08 - 0,99 (m, 2H), 0,79 (tt, *J* = 4,8, 2,4 Hz, 2H); MS (ES-) 196,1 (M-1).

Etapas: 2 Preparación de 4-(3-ciclopropilpropanoil)benzonitrilo (63c)

A una solución agitada de (E)-4-(3-ciclopropilacrilil)benzonitrilo (63b) (1,1 g, 5,58 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se añadió hidruro de tri-*n*-butilestaño (1,489 mL, 5,58 mmol) y se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, que eluye con acetato de etilo en hexanos del 0 al 100 %) para proporcionar 4-(3-ciclopropilpropanoil)benzonitrilo (63c) (457 mg, 2,294 mmol, rendimiento del 41,1 %) como un aceite incoloro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,08 - 8,03 (m, 2H), 7,98 - 7,91 (m, 2H), 3,09 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,46 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 0,77 - 0,59 (m, 1H), 0,38 - 0,26 (m, 2H), 0,06 - -0,04 (m, 2H); MS (ES-) 198,2 (M-1).

Etapas: 3 Preparación de (+)-N-(1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (63d)

El compuesto (63d) se preparó a partir de 4-(3-ciclopropilpropanoil)benzonitrilo (63c) (0,814 g, 4,08 mmol) y (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,45 g, 3,71 mmol), mediante el uso del procedimiento informado en la etapa 3 del esquema 31 para proporcionar (+)-N-(1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (63d) (720 mg, 2,38 mmol, rendimiento del 64,1 %) como un jarabe de color amarillo claro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,11 - 7,93 (m, 4H), 3,34 (m, 2H), 1,44 (m, 1H), 1,24 (s, 10H), 0,73 (m, 1H), 0,45 - 0,29 (m, 2H), 0,03 (m, 2H); Rotación óptica: [α]_D = (+) 16,55 [0,29, MeOH].

Etapas: 4 Preparación de (R)-N-(1-(3-amino-4-fluorofenil)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (63e)

El compuesto (63e) se preparó a partir de (+)-N-(1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (63d) (0,5 g, 1,653 mmol), mediante el uso del procedimiento informado en la etapa 4 del esquema 31 para

proporcionar (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (63e) (538 mg, 1,301 mmol, rendimiento del 79 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,83 - 7,66 (m, 2H), 7,61 - 7,44 (m, 2H), 6,90 (dd, J = 11,3, 8,5 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 6,47 (ddd, J = 8,6, 4,3, 2,4 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,46-2,39 (m, 1H), 1,12 (s, 9H), 1,06 (s, 1H), 0,99-0,80 (m, 1H), 0,64 (s, 1H), 0,36 (m, 2H), -0,02 - -0,14 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -137,54; MS (ES+) 414,396 (M+1); Rotación óptica: $[\alpha]_D = (-)$ 83,24 [0,185, MeOH].

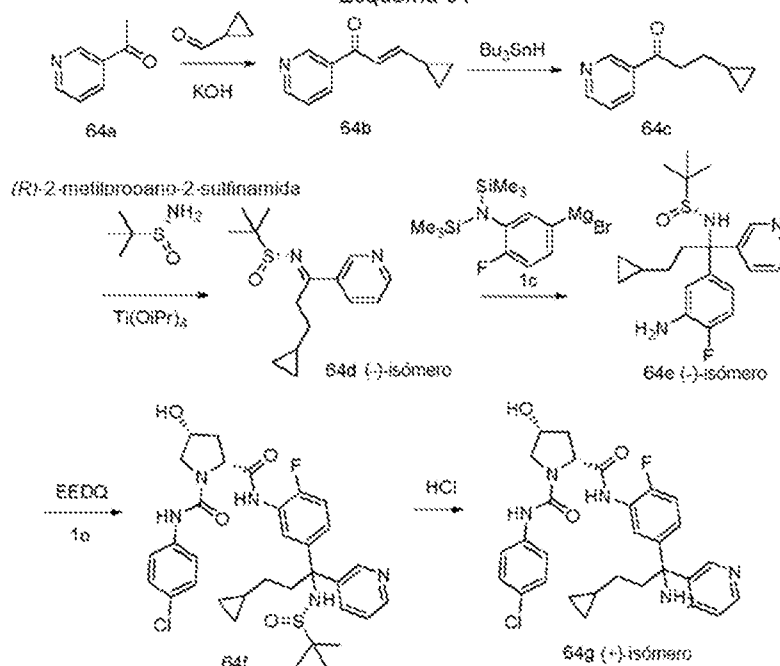
Etapa-5: Preparación de (2R,4R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-(1-(4-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (63f)

La reacción del ácido (2R,4R)-1-(4-clorofenilcarbamoil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (1o) (0,14 g, 0,5 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (63e) (0,2 g, 0,5 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) mediante el uso de 2-etoxiquinolona-1(2H)-carboxilato de etilo (0,12 g, 0,5 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 10 del Esquema 1 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice 24 g, que eluye con CMA 80 en cloroformo del 0 al 30 %) (2R,4R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-(1-(4-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (63f) (0,13 g, 38%) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,85 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,28 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,80 - 7,64 (m, 4H), 7,48 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 2H), 7,38 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,52 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,71 (dd, J = 9,2, 4,6 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 9,9, 5,2 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 1,42 (m, 2H), 1,33 (s, 9H), 1,14 - 0,98 (m, 2H), 0,83 (m, 1H), 0,54 (m, 2H), 0,17 - 0,04 (m, 2H); MS (ES+) 680,5 (M+1), 702,5 (M+Na), MS (ES-) 678,6 (M-1), 714,5 (M+Cl).

Etapa-6: Preparación de (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-amino-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (63g)

La reacción de (2R,4R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-(1-(4-cianofenil)-3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (63f) (0,13 g, 0,2 mmol) en etanol (5 mL) mediante el uso de HCl conc. (0,12 mL), seguido de la preparación y purificación como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 24 g, que eluye con 0-30 % de CMA-80 en cloroformo) (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-amino-1-(4-cianofenil)-3-ciclopropilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (63g) (70 mg, rendimiento del 61 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,60 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,10-7,96 (m, 1H), 7,78 - 7,67 (m, 2H), 7,61 - 7,52 (m, 4H), 7,30 - 7,24 (m, 2H), 7,14 - 7,08 (m, 2H), 5,30 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 4,48 (td, J = 9,2, 4,0 Hz, 1H), 4,33 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 10,0, 5,4 Hz, 1H), 3,50-3,41 (m, 1H), 2,23 (m, 5H), 1,95 - 1,83 (m, 1H), 1,13-0,91 (m, 2H), 0,80 - 0,53 (m, 1H), 0,40 - 0,27 (m, 2H), -0,04 - -0,13 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -129,19; MS (ES+) 598,5 (M+Na), (ES-) 574,4 (M-1), 610,4 (M+Cl); Rotación óptica: $[\alpha]_D = (+)$ 81,7 [0,225, CH_3OH].

Esquema 64



Preparación de (2R,4R)-N2-(5-(+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)-4-

hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (64g)

Etapa-1: Preparación de (E)-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)prop-2-an-1-ona (64b)

5 A una solución agitada de 3-acetilpiridina (64a) (9,07 mL, 83 mmol) en metanol (200 mL) enfriado a 0 °C se añadió ciclopropanocarboxaldehído (9,95 mL, 132 mmol) e hidróxido de potasio acuoso (solución 1 N, 16,51 mL, 16,51 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se acidificó con ácido clorhídrico 1 N y se concentró al vacío para eliminar el metanol. El residuo bruto se disolvió en acetato de etilo (300 mL), se lavó con solución de carbonato de sodio, agua (2 x 100 mL), salmuera (50 mL), se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 80 g, que eluye con acetato de etilo en hexanos del 0 al 100 %) para proporcionar (E)-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)prop-2-an-1-ona (64b) (5,99 gramos, 41,9 %); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,14 (td, J = 2,7, 0,9 Hz, 1H), 8,80 (ddd, J = 4,9, 3,3, 1,7 Hz, 1H), 8,36 - 8,27 (m, 1H), 7,57 (ddt, J = 8,0, 4,8, 1,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 15,1, 10,3 Hz, 1H), 1,80 (dddd, J = 12,5, 10,4, 7,8, 4,5 Hz, 1H), 1,08 - 0,99 (m, 2H), 0,85 - 0,76 (m, 2H); MS (ES⁺) 196,1 (M+Na).

Etapa-2: Preparación de 3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propan-1-ona (64c)

20 A una solución agitada de (E)-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)prop-2-an-1-ona (64b) (5,93 g, 34,2 mmol) en benceno (150 mL) se añadió tributylestanano (18,42 mL, 68,5 mmol) y se calentó a reflujo. La reacción se agitó a reflujo durante 5 h y se enfrió a temperatura ambiente. Se evaporó el benceno y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 80 g, que eluye con acetato de etilo en hexanos del 0 al 100 %) para proporcionar 3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propan-1-ona (64c) (5,29 gramos, 88 %); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,07 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,72 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,24 (ddd, J = 8,0, 2,4, 1,8 Hz, 1H), 7,50 (ddd, J = 8,0, 4,9, 0,9 Hz, 1H), 3,09 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,47 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 0,70 (dddd, J = 12,0, 8,1, 5,1, 2,2 Hz, 1H), 0,40-0,21 (m, 2H), 0,06-0,05 (m, 2H).

Etapa-3: Preparación de (-)-N-(3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (64d)

30 El compuesto (64d) se preparó a partir de 3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propan-1-ona (64c) (3,98 g, 22,69 mmol) y (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,5 g, 20,63 mmol) mediante el uso del procedimiento informado en la etapa 3 del Esquema 31 para proporcionar (-)-N-(3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (64d) (2,5 g, 8,98 mmol, rendimiento del 43,5 %) como un jarabe amarillo; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,04 (s, 1H), 8,72 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,1, 4,8 Hz, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 1,47 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 1,24 (s, 9H), 0,82-0,66 (m, 1H), 0,44 - 0,29 (m, 2H), 0,12 - 0,01 (m, 2H); Rotación óptica [α]_D = (-) 17,29 [0,59, MeOH].

Etapa-4: Preparación de (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (64e)

40 A una solución agitada de (-)-N-(3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (64d) (82 g, 295 mmol) en tolueno (1700 mL) a -20 °C se añadió gota a gota una solución recién preparada de bromuro (3-bis(trimetilsilil)amino)-4-fluorofenil)de magnesio (1c) (920 mL, 736 mmol) durante un período de 120 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 1 h y se inactivó con KHSO₄ acuoso 1 N (1600 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se basificó con NaOH 2 N a pH ~ 8 y se extrajo con acetato de etilo (1500, 700 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 700 mL), salmuera (700 mL), se secaron y se concentraron al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, que eluye con (9:1) acetato de etilo/metanol en hexanos del 0 al 50 %) para proporcionar (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (64e) (54,155 g, 139 mmol, rendimiento del 47,2 %) como un sólido blanco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,53 - 8,48 (m, 1H), 8,39 (dd, J = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 7,70 (dt, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 11,2, 8,5 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,56 - 6,45 (m, 1H), 5,26 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 2,67-2,54 (m, 2H), 1,28 - 1,11 (m, 1H), 1,12 (s, 9H), 0,91 (m, 1H), 0,64 (m, 1H), 0,40 - 0,30 (m, 2H), -0,02 - 0,14 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -137,67; MS (ES⁺) 390,4 (M+1); (ES⁻) 388,4 (M-1); Rotación óptica [α]_D = (-) 105,71 [0,28, MeOH].

55 Etapa-5: Preparación de (2R,4R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-(3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (64f)

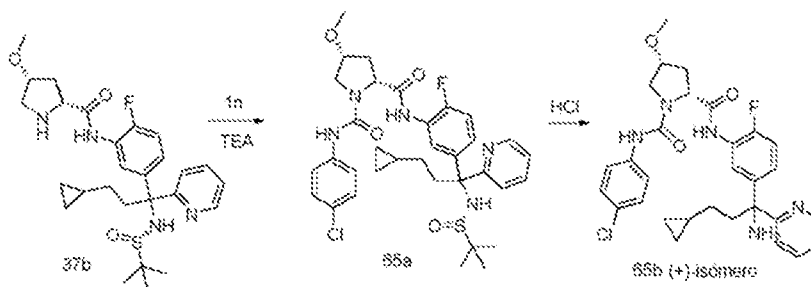
60 La reacción del ácido (2R,4R)-1-(4-clorofenilcarbamoil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (1o) (0,14 g, 0,5 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (64e) (0,2 g, 0,5 mmol) en tetrahydrofurano (5 mL) mediante el uso de 2-etoxiquinolona-1(2H)-carboxilato de etilo (0,12 g, 0,5 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 10 del Esquema 1 después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 24 g, que eluye con CMA 80 en cloroformo del 0 al 30 %) (2R,4R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-(3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (64f) (0,09 g, 27%) como un sólido blanco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,97 (s, 1H), 8,83 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 8,72 (dd, J = 4,5, 2,8 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,92 - 7,81 (m, 2H), 7,70 - 7,56 (m, 3H), 7,54 - 7,38 (m, 2H), 5,81 (s, 1H), 5,64 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H),

4,66 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,82 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 2,42 - 2,32 (m, 3H), 2,23 (m, 1H), 1,45 (m, 10H), 1,31 - 1,10 (m, 1H), 0,96 (s, 1H), 0,65 (s, 2H), 0,33 - 0,24 (m, 2H); MS (ES+) 656,5 (M+1), 678,5 (M+Na), MS (ES-) 654,4 (M-1), 690,5 (M+Cl).

- 5 Etapa-6: Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (64g)

La reacción de (2R,4R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-(3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (64f) (0,08 g, 0,12 mmol) en etanol (4 mL) mediante el uso de HCl conc. (0,12 mL), seguido de preparación y purificación como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 24 g, que eluye con 0-30 % de CMA-80 en cloroformo) (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (64g) (35 mg, rendimiento del 50 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,61 (s, 1H), 8,58 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,35 (dd, $J = 4,7, 1,5$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,73 (dt, $J = 8,1, 2,0$ Hz, 1H), 7,58 - 7,49 (m, 2H), 7,32 - 7,23 (m, 3H), 7,18 - 7,09 (m, 2H), 5,30 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,50 (dd, $J = 9,0, 4,7$ Hz, 1H), 4,33 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,68 (dd, $J = 10,0, 5,3$ Hz, 1H), 3,49 (s, 1H), 2,38 (m, 3H), 2,23 (m, 1H), 1,03 (m, 2H), 0,64 (m, 1H), 0,41 - 0,27 (m, 2H), -0,03 - -0,13 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -129,28; MS (ES+) 552,5 (M+1), 574,5, 576,5 (M+Na), (ES-) 550,5, 552,4 (M-1), 586,5, 588,5 (M+Cl); Rotación óptica: $[\alpha]_D = (+) 68,0$ [0,25, CH₃OH].

Esquema 65



Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (65b)

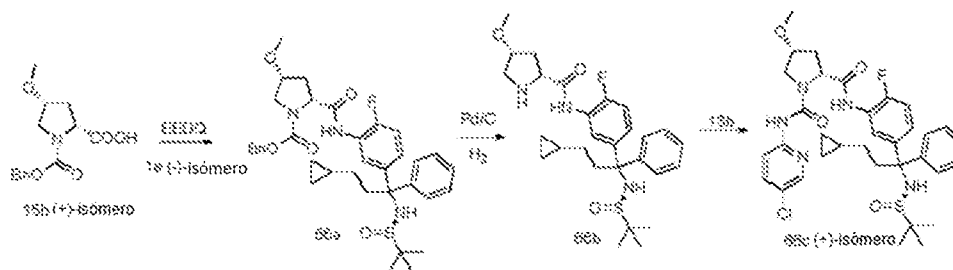
Etapa-1: Preparación de (2R,4R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-(3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (65a)

La reacción de (2R,4R)-N-(5-(3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (37b) (0,1 g, 0,19 mmol), isocianato de 4-clorofenilo (0,045 g, 0,3 mmol) mediante el uso de TEA (80 μL) como base en THF (5 mL) de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 9 del Esquema 1 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (2R,4R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-(3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (65a) (0,105 g, 80 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,48 (s, 1H), 8,57 - 8,47 (m, 2H), 8,04 - 7,94 (m, 1H), 7,73 (td, $J = 7,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,27 (dd, $J = 10,5, 7,5$ Hz, 3H), 7,23 - 7,05 (m, 2H), 6,14 (s, 1H), 4,53 (dd, $J = 9,2, 3,9$ Hz, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,78 - 3,55 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,68-2,52 (m, 2H), 2,42 - 2,24 (m, 1H), 2,15 - 2,02 (m, 1H), 1,21 (m, 1H), 1,09 (s, 9H), 0,91 - 0,65 (m, 2H), 0,62 - 0,47 (m, 1H), 0,29 (m, 2H), -0,16 - -0,21 (m, 2H); MS (ES+) 670,5 (M+1), 692,5 (M+Na), MS (ES-) 668,5 (M-1), 704,5 (M+Cl).

Etapa 2: Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (65b)

La reacción de (2R,4R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-(3-ciclopropil-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (65a) (0,1 g, 0,43 mmol) en etanol (5 mL) mediante el uso de HCl conc. (0,12 mL) como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice 12 g, que eluye con CMA 80 en cloroformo del 0 al 30 %) (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-2-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (65b) (65 mg, rendimiento del 65 %) sal clorhidrato como sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,65 (s, 1H), 8,90 (s, 3H), 8,69 - 8,64 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,99 (dd, $J = 7,4, 2,5$ Hz, 1H), 7,87 (td, $J = 7,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,61 - 7,52 (m, 2H), 7,47 - 7,41 (m, 1H), 7,38 - 7,25 (m, 4H), 7,17 - 7,08 (m, 1H), 4,55 (dd, $J = 9,2, 4,2$ Hz, 1H), 4,15-4,04 (m, 1H), 3,75 (dd, $J = 10,5, 5,3$ Hz, 1H), 3,61 (dd, $J = 10,4, 3,5$ Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,52 - 2,33 (m, 3H), 2,14 - 2,00 (m, 1H), 1,10 (m, 2H), 0,67 (m, 1H), 0,45 - 0,34 (m, 2H), -0,01 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -125,63; MS (ES+) 566,5 (M+1), (ES-) 600,5 (M+Cl); Rotación óptica: $[\alpha]_D = (+) 94,4$ [0,25, MeOH].

Esquema 66



Preparación de (2R,4R)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-N2-(5-((+)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (66c)

Eta 1: Preparación de 2-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-fenilpropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-bencilo (66a)

La reacción del ácido (2R,4R)-1-(benciloxycarbonil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (15b) (2 g, 7,16 mmol), (R)-N-((-)-(3-amino-4-fluorofenil)(fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1e) (2,41 g, 7,52 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) mediante el uso de 2-etoxiquinolona-1(2H)-carboxilato de etilo (1,86 g, 7,52 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 10 del Esquema 1 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 40 g, que eluye con CMA 80 en cloroformo del 0 al 100 %) 2-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-fenilpropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-bencilo (66a) (3,11 g, 75%) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,54 (2s, 1H, rotámeros), 7,81 (m, 1H), 7,45 - 7,09 (m, 12H), 6,00 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 5,17-4,93 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,50 - 3,36 (m, 1H), 3,18 (m, 3H), 2,11-1,98 (m, 2H), 1,13 (s, 9H); MS (ES+) 582,5 (M+1).

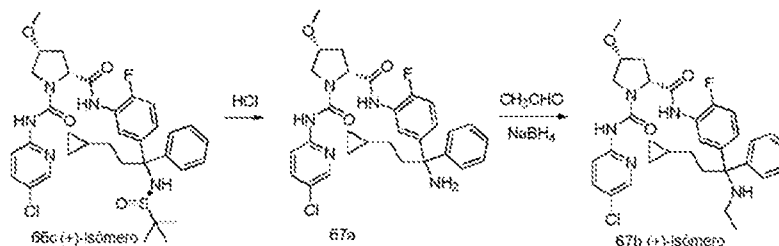
Eta 2: Preparación de (2R,4R)-N-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (66b)

Desbencilación por hidrogenación de 2-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-fenilpropil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-bencilo (66a) (3,0 g, 5,15 mmol) en etanol (50 mL), mediante el uso de paladio sobre carbono al 10 % (0,3 g) como catalizador de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 2 del Esquema 13 dio (2R,4R)-N-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (66b) (1,45 g, rendimiento del 63 %) como un sólido blanco; MS (ES+) 448,4 (M+1), (ES-) 446,3 (M-1).

Eta 3: Preparación de (2R,4R)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-N2-(5-((+)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (66c)

La reacción de (2R,4R)-N-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (66b) (0,18 g, 0,4 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL), (5-cloropiridin-2-il)carbamoato de fenilo (13b) (0,13 g, 0,52 mmol), mediante el uso de trietilamina (0,08 g, 0,8 mmol) como base mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 3 del Esquema 13 dio (2R,4R)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-N2-(5-((+)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (66c) (0,12 g, rendimiento del 52 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,78 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,25 - 8,03 (m, 3H), 7,72 - 7,43 (m, 7H), 6,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,77 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,75 - 2,59 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 1,42 (s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -127,17; MS (ES+) 624,5, 626,4 (M+Na), (ES-) 601,5, 602,5 (M-1); Rotación óptica $[\alpha]_D^{25}$ (+) 22,22 [0,135, MeOH].

Esquema 67



Preparación de (2R,4R)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-N2-(5-((+)-3-ciclopropil-1-(etilamino)-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-4-

metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (67b)

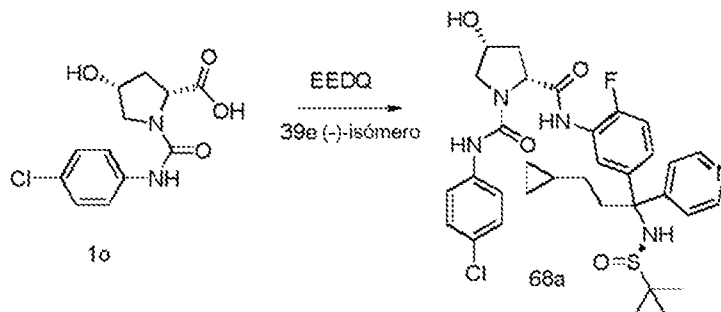
Etapa-1: Preparación de (2R,4R)-N2-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (67a)

La reacción de (2R,4R)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-N2-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (66c) (0,8 g, 1,3 mmol) en etanol (50 mL) mediante el uso de HCl conc. (1 mL) como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice 12 g, que eluye con CMA80 en cloroformo del 0 a 40 %) (2R,4R)-N2-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (67a) (0,32 g, 49 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,44 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,36 - 8,24 (m, 1H), 7,96 - 7,74 (m, 3H), 7,43 - 7,32 (m, 2H), 7,32 - 7,21 (m, 2H), 7,21 - 7,10 (m, 3H), 5,06 (s, 1H), 4,57 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,21 (m, 3H), 2,45 - 2,28 (m, 3H), 2,09 (m, 1H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128,12; MS(ES+) 498,4 (M+1); MS (ES-) 532,4 (M+Cl).

Etapa 2: Preparación de (2R,4R)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-N2-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(etilamino)-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (67b)

Aminación reductora de (2R,4R)-N2-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (67a) (0,075 g, 0,15 mmol) en MeOH (3 mL) mediante el uso de acetaldehído (0,02 g, 0,45 mmol) y borohidruro de sodio (0,017 g, 0,45 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en el Esquema 41 dio después de la preparación y purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice 12 g, que eluye con metanol en cloroformo del 0 al 10 %) (2R,4R)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-N2-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(etilamino)-1-fenilpropil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (67b) (0,055 g, rendimiento del 69 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,51 - 9,42 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 2,7, 0,8 Hz, 1H), 7,94 - 7,85 (m, 2H), 7,81 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,22 - 7,09 (m, 4H), 4,76 (s, 1H), 4,58 (dd, J = 9,2, 4,0 Hz, 1H), 4,09 - 3,97 (m, 2H), 3,84 - 3,63 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,46 - 2,27 (m, 3H), 2,09 (m, 1H), 1,03 (t, J = 6,9 Hz, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128,09; MS(ES+) 526,4 (M+1), 548,4 (M+Na) MS (ES-) 524,4 (M-1), 560,4 (M+Cl); Rotación óptica: $[\alpha]_D^{25} = (+) 72,31$ [0,26, MeOH].

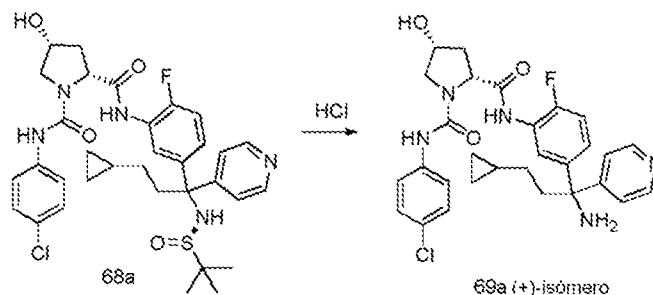
Esquema 68



Preparación de (2R,4R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (68a)

La reacción del ácido (2R,4R)-1-(4-clorofenilcarbamoil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (0,095 g, 0,03 mmol), (R)-N-((R)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (39e) (0,13 g, 0,3 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) mediante el uso de 2-etoxiquinolina-1(2H)-carboxilato de etilo (0,085 g, 0,3 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 10 del Esquema 1 dio (2R,4R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (68a) (0,04 g, 21 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,67 (s, 1H), 8,56 - 8,44 (m, 3H), 8,09 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,61 - 7,48 (m, 2H), 7,34 - 7,24 (m, 4H), 7,24 - 7,14 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,33 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,51 (dd, J = 9,1, 4,7 Hz, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,54 - 3,45 (m, 1H), 2,42 - 2,27 (m, 3H), 1,25-1,16 (m, 1H), 1,14 (s, 9H), 0,89 (m, 1H), 0,63 (m, 1H), 0,34 (m, 2H), -0,07 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128,49; MS (ES+) 656,5 (M+1), 678,5, 680,5 (M+Na) (ES-) 654,5, 655,5 (M-1), 690,5, 692,6 (M+Cl).

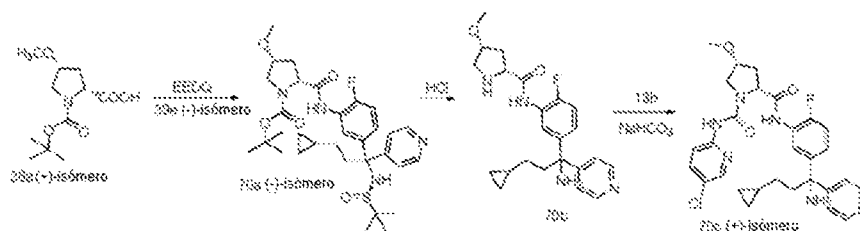
Esquema 69



Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (69a)

La reacción de (2R,4R)-N1-(4-clorofenil)-N2-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (68a) (0,17 g, 0,26 mmol) en metanol (5 mL) mediante el uso de HCl 3 M en metanol como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 12 g, eluye con CMA 80 en cloroformo del 0 al 40 %) (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (69a) (0,1 g, 70 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,61 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,47 - 8,40 (m, 2H), 8,05 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,59-7,49 (m, 2H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,31-7,23 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,30 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 9,0, 4,7 Hz, 1H), 4,40 - 4,26 (m, 1H), 3,68 (dd, J = 10,0, 5,3 Hz, 1H), 3,51-3,41 (m, 1H), 2,39-2,12 (m, 5H), 1,96-1,81 (m, 1H), 1,12-0,92 (m, 2H), 0,72 - 0,54 (m, 1H), 0,41 - 0,26 (m, 2H), -0,02 - -0,15 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -129,12 (q, J = 7,7 Hz); MS (ES+) 552,5 (M+1), 554,5 (M+2); Rotación óptica: $[\alpha]_D = (+)$ 76,66 [0,06, MeOH].

Esquema 70



Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (70c)

Etapas 1 Preparación de 2-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoyl)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (70a)

El compuesto 70a se preparó a partir del ácido (2R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (36a) (22 g, 90 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (39e) (34,2 g, 88 mmol) y 2-etoxiquinolona-1(2H)-carboxilato de etilo (24,2 g, 98 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 10 del Esquema 1 para proporcionar después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (sílice gel, que eluye con 0-100 % 9:1 de acetato de etilo/metanol en hexanos) 2-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoyl)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (70a) (38,8 g, 70 %) como espuma incolora. Los datos de ^1H NMR mostraron el producto como rotámeros; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,52 (s, 1H), 8,54 - 8,45 (m, 2H), 7,89 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 2H), 7,20 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 5,47 (s, 1H), 4,39-4,21 (m, 1H), 4,01-3,89 (m, 1H), 3,63 - 3,50 (m, 1H), 3,27-3,12 (m, 3H), 2,64 - 2,53 (m, 4H), 1,94 - 1,83 (m, 1H), 1,47 - 1,06 (m, 19H), 1,00 - 0,79 (m, 1H), 0,73 - 0,55 (m, 1H), 0,42 - 0,26 (m, 2H), -0,02 - -0,16 (m, 2H); MS (ES+) 617,7 (M+1), MS (ES-) 615,6 (M-1), 651,6 (M+Cl); Rotación óptica $[\alpha]_D = (-)$ 48,2 [0,17, MeOH].

Etapas 2: Preparación de (2R,4R)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (70b)

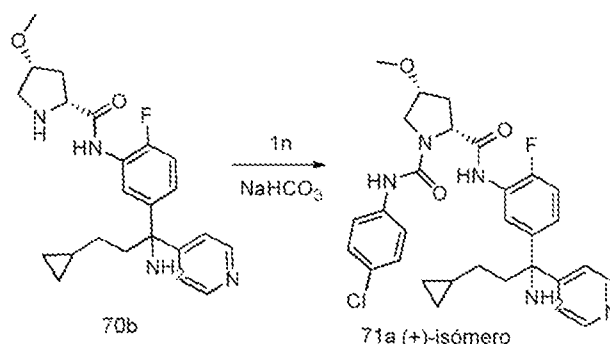
La reacción de 2-(5-((-)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoyl)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (70a) (30 g, 48,7 mmol) en metanol (300 mL) con HCl 3 N en metanol (130 mL, 400 mmol) dio después de la preparación y purificación como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 (2R,4R)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (70b) (25 g,

rendimiento del 100 %) como una sal clorhidrato que era lo suficientemente pura para usarse como tal en la siguiente etapa.

Etapa-3: (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (70c)

La reacción de (2R,4R)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (70b) (25,9 g, 48,7 mmol) en tetrahidrofurano/agua (600/40 mL) con 5-cloropiridin-2-ilcarbamato de fenilo (13b) (10,8 g, 43,8 mmol) mediante el uso de bicarbonato de sodio (33 g, 400 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del Esquema 13 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, que eluye mediante el uso de CMA-80 al 0-100 % en cloroformo) para proporcionar (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (70c) (14 g, 47 %) base libre como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,45 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,48 - 8,40 (m, 2H), 8,30 (dd, $J = 2,6, 0,8$ Hz, 1H), 7,95 - 7,85 (m, 2H), 7,81 (dd, $J = 9,0, 2,6$ Hz, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 2H), 7,19 - 7,10 (m, 2H), 4,57 (dd, $J = 9,2, 4,0$ Hz, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,72 (qd, $J = 10,8, 4,3$ Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,40 - 2,24 (m, 2H), 2,19 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,03 (m, 2H), 0,62 (m, 1H), 0,40 - 0,28 (m, 2H), -0,07 (s, 2H). La base libre (8,5 g, 15 mmol) se convirtió en sal clorhidrato mediante el uso HCl conc. (2,87 mL) en etanol (30 mL) para proporcionar el compuesto 70c (9,3 g) clorhidrato como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,76 - 9,69 (m, 1H), 9,63 (s, 4H), 9,23 (s, 1H), 8,85 (s, 2H), 8,31 (dd, $J = 2,6, 0,8$ Hz, 1H), 8,01 - 7,92 (m, 1H), 7,85 (qd, $J = 9,0, 1,7$ Hz, 2H), 7,72 (brs, 2H), 7,38 (dd, $J = 10,4, 8,8$ Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,61 (dd, $J = 9,2, 4,2$ Hz, 1H), 4,05 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,78 (dd, $J = 10,9, 5,2$ Hz, 1H), 3,73 - 3,62 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,41 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 1,14 (m, 2H), 0,68 (m, 1H), 0,43 - 0,29 (m, 2H), 0,03 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -125,00; MS (ES+) 567,3 (M+1), 569,3 (M+2), MS (ES-) 601,2 (M+Cl); Rotación óptica $[\alpha]_D = (+) 96,4$ [0,5, MeOH]; Análisis calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{ClFN}_6\text{O}_3 \cdot 2,25\text{HCl} \cdot 2,0\text{H}_2\text{O}$: C, 50,84; H, 5,63; Cl, 16,82; N, 12,27; Encontrado: C, 50,98; H, 5,67; Cl, 16,72; N, 12,12.

Esquema 71

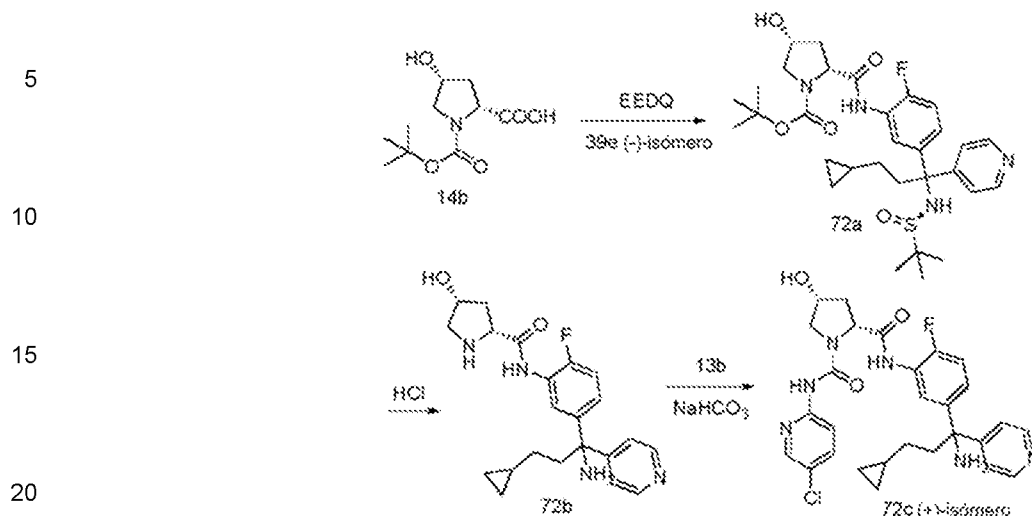


Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (71a)

La reacción de (2R,4R)-N-(5-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (70b) (0,5 g, 0,97 mmol) en tetrahidrofurano/agua (20/2 mL) con isocianato de 4-clorofenilo (1n) (0,13 g, 0,87 mmol) mediante el uso de bicarbonato de sodio (0,33 g, 0,4 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 9 del Esquema 1 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, que eluye mediante el uso de CMA-80 al 0-30 % en cloroformo) (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(4-clorofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (71a) (0,1 g, rendimiento del 18 %) como una espuma incolora; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,60 (s, 1H), 8,62 - 8,50 (m, 3H), 7,94 (dd, $J = 7,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,61 - 7,49 (m, 2H), 7,38 - 7,22 (m, 5H), 7,16 - 7,06 (m, 1H), 4,55 (dd, $J = 9,2, 4,1$ Hz, 1H), 4,07 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 3,79 - 3,69 (m, 1H), 3,61 (dd, $J = 10,3, 3,4$ Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,48 - 2,23 (m, 3H), 2,14 - 2,02 (m, 1H), 1,08 (m, 2H), 0,67 (m, 1H), 0,44 - 0,30 (m, 2H), -0,03 (m, 2H); HPLC: 6,602 (98 %); MS (ES+) 565,4 (M+), 567,4 (M+2), MS (ES-) 564,5 (M+), 600,5 (M+Cl); Análisis calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClFN}_5\text{O}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$: C, 58,11; H, 6,34; N, 11,29; Encontrado: C, 58,01; H, 5,98; N, 10,96.

La base libre del compuesto 71a se convirtió en sal clorhidrato mediante el uso de cono. HCl en etanol para proporcionar el compuesto 71a sal clorhidrato como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,71 (s, 1H), 9,55 (s, 3H), 8,81 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 8,59 (s, 1H), 7,98 (dd, $J = 7,3, 2,5$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 2H), 7,38 (dd, $J = 10,5, 8,8$ Hz, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 4,57 (dd, $J = 9,2, 4,2$ Hz, 1H), 4,07 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 3,81-3,69 (m, 1H), 3,62 (dd, $J = 10,3, 3,4$ Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,45 - 2,35 (m, 3H), 2,14-2,00 (m, 1H), 1,30-0,98 (m, 2H), 0,69 (m, 1H), 0,38 (m, 2H), 0,07-0,01 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -125,33; MS (ES+) 565,4 (M+1), 567,4 (M+2), 588,4, 590,4 (M+Na), MS (ES-) 564,5 (M-1), 600,4 (M+Cl) Rotación óptica $[\alpha]_D = (+) 67,9$ [0,28, MeOH]; Análisis calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClFN}_5\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot 2,75\text{H}_2\text{O}$: C, 52,33; H, 5,93; Cl, 15,45; N, 10,17; Encontrado: C, 52,68; H, 5,94; Cl, 15,30; N, 9,89.

Esquema 72



Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (72c)

Etapa-1: Preparación de 2-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (72a)

La reacción del ácido (2R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (14b) (0,16 g, 0,69 mmol), (R)-N-((+)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-3-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (39e) (0,27 g, 0,69 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) mediante el uso de 2-etoxiquinolona-1(2H)-carboxilato de etilo (0,17 g, 0,7 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 10 del Esquema 1 dio 2-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (72a) (0,17 g, 40 %) como un sólido blanco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,80 (s, 1H), 8,48 (dt, *J* = 6,1, 2,3 Hz, 2H), 7,98 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,35 - 7,26 (m, 2H), 7,20 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H), 5,49 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 5,36 - 5,17 (m, 1H), 4,35 - 4,15 (m, 2H), 3,57 - 3,42 (m, 1H), 3,29 - 3,16 (m, 1H), 2,44 - 2,30 (m, 1H), 1,89 - 1,73 (m, 1H), 1,46 - 1,01 (m, 19 H), 0,97 - 0,79 (m, 1H), 0,70 - 0,50 (m, 1H), 0,43 - 0,27 (m, 2H), -0,03 - -0,15 (m, 2H); MS (ES⁺) 603,5 (M+1), 625,5 (M+Na), MS (ES⁻) 601,5 (M-1).

Etapa-2: Preparación de (2R,4R)-N-(5-((S)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida (72b)

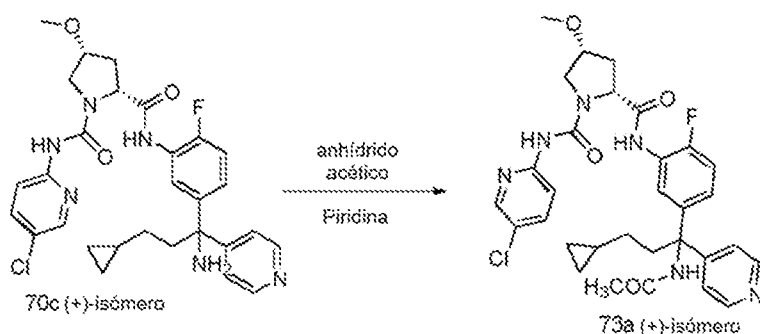
La reacción de 2-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (72a) (0,17 g, 0,27 mmol) en metanol (10 mL) mediante el uso de HCl 3 N en metanol (1 mL) seguido de preparación y purificación como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 dio (2R,4R)-N-(5-((S)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida (72b) como un aceite amarillo, que se usó como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa-3: Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (72c)

La reacción de (2R,4R)-N-(5-((S)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida (72b) obtenido en la etapa 2 anterior en tetrahidrofurano/agua (8 mL/1 mL) con 5-cloropiridin-2-ilcarbamoato de fenilo (13b) (0,06 g, 0,25 mmol) mediante el uso de bicarbonato de sodio (0,23 g, 2,7 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del Esquema 13 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 24 g, que eluye con CMA-80 en cloroformo del 0-30 %) (0,1 g, rendimiento del 74 %) base libre como un sólido blanco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,67 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,47 - 8,38 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,29 (dd, *J* = 2,6, 0,8 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 9,1, 0,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,39-7,30 (m, 2H), 7,13 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,54 (dd, *J* = 9,0, 4,8 Hz, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,72 (dd, *J* = 10,4, 5,3 Hz, 1H), 3,50 (q, *J* = 5,0, 4,1 Hz, 1H), 2,45 - 2,09 (m, 5H), 1,96 - 1,80 (m, 1H), 1,10-0,90 (m, 2H), 0,70 - 0,53 (m, 1H), 0,41 - 0,22 (m, 2H), -0,02 - -0,16 (m, 2H); ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -125,05; MS (ES⁺) 553,5 (M+1), 555,4 (M+2), 575,4, 577,4 (M+Na), MS (ES⁻) 587,4 (M+Cl). La base libre se convirtió en sal HCl mediante el uso de un HCl conc. en etanol (5 mL) para proporcionar el compuesto 72c sal HCl como un sólido blanco; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,93 (s, 1H), 9,70 (s, 3H), 9,27 (s, 1H), 8,95 - 8,86 (m, 2H), 8,30 (dd, *J* = 2,5, 0,9 Hz, 1H), 8,10 (dd, *J* = 7,2, 2,5 Hz, 1H), 7,90 - 7,76 (m, 4H), 7,39 (dd, *J* = 10,5, 8,8 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 7,3, 4,5 Hz, 1H), 4,57 (dd, *J* = 8,9, 5,1 Hz, 1H), 4,33 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,75 (dd, *J* = 10,4, 5,4 Hz, 1H), 3,56-3,45 (m, 1H), 2,60-2,53 (m,

2H), 2,47-2,33 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,30-0,96 (m, 2H), 0,69 (m, 1H), 0,37 (m, 2H), 0,08 - 0,01 (m, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -125,05; MS (ES+) 553,5 (M+1), 555,4 (M+2), 575,4, 577,4 (M+Na), MS (ES-) 587,4 (M+Cl); Rotación óptica $[\alpha]_D = (+)$ 82,96 [0,27, MeOH].

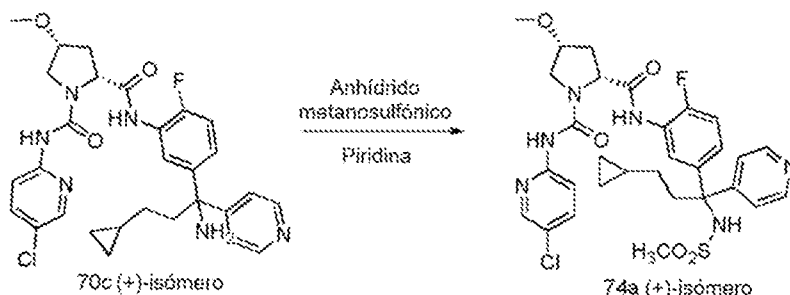
Esquema 73



Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-acetamido-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (73a)

La reacción de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (70c) (113 mg, 0,2 mmol) a 0 °C en diclorometano (3 mL) mediante el uso de piridina (126 mg, 1,6 mmol) y anhídrido acético (81 mg, 0,8 mmol) como se informó en el Esquema 55 dio, (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-acetamido-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (73a) (91 mg, 75 %) base libre como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,49 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 8,30 (dd, J = 2,7, 0,8 Hz, 2H), 7,94 - 7,76 (m, 3H), 7,30 - 7,23 (m, 2H), 7,22 - 7,05 (m, 2H), 4,58 (dd, J = 9,2, 4,0 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,73 (td, J = 11,3, 6,2 Hz, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,43 - 2,23 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,90 (s, 3H), 0,91 (m, 2H), 0,62 (m, 1H), 0,38 - 0,33 (m, 2H), -0,13 - -0,13 (m, 2H). ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128,00; MS (ES+) 609,4 (M+1), 631,4 (M+Na), MS (ES-) 607,4 (M-), 643,4 (M+Cl); La base libre se convirtió en sal HCl para proporcionar el compuesto 73a sal HCl como un sólido blanco.; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,60 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,75 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 8,69 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 2,6, 0,9 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,94 - 7,88 (m, 3H), 7,86 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,31-7,18 (m, 2H), 4,59 (dd, J = 9,2, 4,1 Hz, 1H), 4,10 - 4,00 (m, 1H), 3,73 (qd, J = 10,8, 4,3 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,78 - 2,53 (m, 2H), 2,47 - 2,32 (m, 1H), 2,15 - 2,00 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,09 - 0,93 (m, 2H), 0,74 - 0,57 (m, 1H), 0,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 0,04 - -0,14 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -127,10; MS (ES+) 609,3 (M+1) 631,3 (M+Na); MS (ES-) 643,3 (M+Cl); Pureza por HPLC (87,9048 %); Rotación óptica $[\alpha]_D = (+)$ 105,84 [0,565, MeOH]; Análisis calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{ClFN}_6\text{O}_4 \cdot 1,75\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$: C, 52,52; H, 5,65; Cl, 13,75; N, 11,85; Encontrado: C, 52,28; H, 5,81; Cl, 13,92; N, 11,67.

Esquema 74

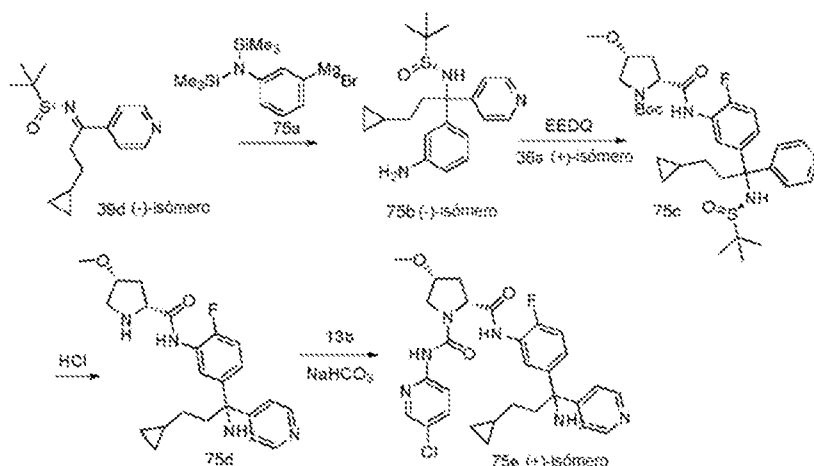


Preparación de (2R,4R)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-N2-(5-((+)-3-ciclopropil-1-(metilsulfonamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (74a)

La reacción de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (70a) (57 mg, 0,1 mmol) a 0 °C en diclorometano (3 mL) mediante el uso de piridina (78 mg, 1 mmol) y anhídrido metanosulfónico (68 mg, 0,4 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en el Esquema 55 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 12 g, que eluye con MeOH en cloroformo del 0 al 10 %) (2R,4R)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-N2-(5-((+)-3-ciclopropil-1-(metilsulfonamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (74a) (25 mg, rendimiento del 40 %) base libre como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,42 - 8,25 (m, 2H), 8,01 - 7,75 (m, 5H), 7,33 - 7,17 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,68-4,53 (m, 1H), 4,04 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 3,89 - 3,61 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,61-2,31 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,14 - 0,96 (m, 1H), 0,86 (m, 1H), 0,65 - 0,49 (m, 1H),

0,43 - 0,22 (m, 2H), -0,01 - -0,23 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -126,45; MS (ES+) 645,3 (M+1), 667,3 (M+Na), (ES-) 643,4 (M-1). La base libre se convirtió en sal HCl para proporcionar el compuesto 74a clorhidrato como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,63 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,81 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 8,30 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,97 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,88 (q, J = 4,1, 2,8 Hz, 3H), 7,82 (dd, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 10,3, 8,8 Hz, 1H), 7,11 (m, 1H), 4,61 (dd, J = 9,2, 4,1 Hz, 1H), 4,05 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,78-2,59 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,40 - 2,34 (m, 1H), 2,17-2,02 (m, 1H), 1,37-0,95 (m, 2H), 0,91 - 0,70 (m, 2H), 0,60 (m, 1H), 0,33 (m, 2H), -0,03 - -0,13 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -125,93; MS (ES+) 645,3 (M+1), 667,3 (M+Na), MS (ES-) 679,4 (M+Cl); Rotación óptica $[\alpha]_D = (+)$ 82,96 [0,27, MeOH].

Esquema 75



Preparación de (2R,4R)-N2-(3-(+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)fenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (75e)

Etapas-1 Preparación de (R)-N-((-)-1-(3-aminofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (75b)

El compuesto (75b) se preparó a partir de (-)-N-(3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propiliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (39d) (4,3 g, 15,5 mmol) y bromuro (3-bis(trimetilsilil)amino)fenil)de magnesio (34 mL, 34 mmol, solución 1 M en THF) mediante el uso del procedimiento informado en la etapa 4 del esquema 31 para proporcionar (R)-N-((-)-1-(3-aminofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (75b) (1,9 g, 33 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,51 - 8,42 (m, 2H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 6,94 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,52 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 6,42-6,34 (m, 1H), 5,15 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 1,14 (s, 10H), 1,05 - 0,75 (m, 1H), 2,73 - 2,33 (m, 2H), 0,75 - 0,53 (m, 1H), 0,43 - 0,27 (m, 2H), -0,00 - -0,21 (m, 2H); Rotación óptica $[\alpha]_D = (-)$ 90,34 [0,23, MeOH].

Etapas-2: Preparación de 2-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoyl)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (75c)

El compuesto 75c se preparó a partir de ácido (2R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (36a) (245 mg, 1 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-aminofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (75b) (0,37 g, 1 mmol) y 2-etoxiquinolona-1(2H)-carboxilato de etilo (250 mg, 1 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 10 del Esquema 1 para proporcionar 2-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoyl)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (75c) 0,44 g, rendimiento del 73 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,76 (2s, 1H, rotámeros), 8,54 - 8,43 (m, 2H), 7,65 - 7,38 (m, 2H), 7,37 - 7,18 (m, 3H), 7,06 (2 dd, 1H, rotámeros), 5,39 (2s, 1H, rotámeros), 4,19 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,64 (dd, J = 10,6, 6,1 Hz, 1H), 3,20 (2s, 3H, rotámeros), 2,44 (m, 3 H), 1,94 - 1,76 (m, 1H), 1,23 (2s, 9H, rotámeros), 1,19-1,04 (m, 10H), 0,99 - 0,79 (m, 2H), 0,73 - 0,54 (m, 1H), 0,42 - 0,28 (m, 2H), 2,75 - 2,37 (m, 3H), -0,03 - -0,18 (m, 2H).

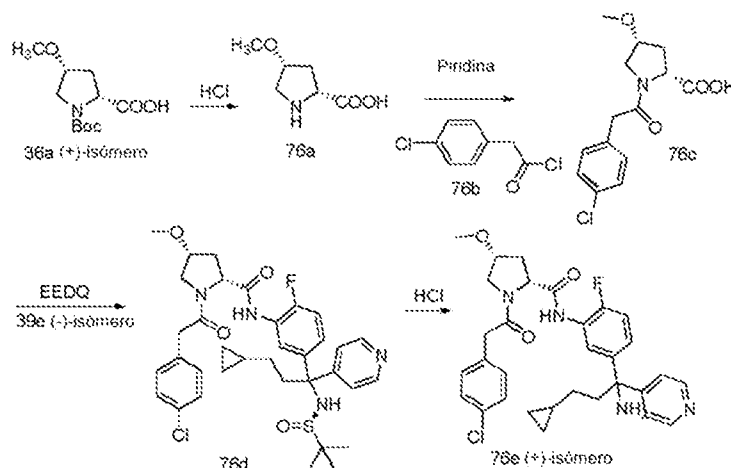
Etapas-3: Preparación de (2R,4R)-N-(3-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)fenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (75d)

La reacción de 2-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfinamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoyl)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (75c) (0,44 g, 0,73 mmol) en metanol (10 mL) con HCl 3 N en MeOH (1 mL) dio después de la preparación y purificación como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 (2R,4R)-N-(3-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)fenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (75d) como una sal clorhidrato que se usó como tal para la siguiente etapa.

Etapa-4: (2R,4R)-N2-(3-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)fenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (75e)

La reacción de (2R,4R)-N-(3-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)fenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (75d) (0,37 g, 0,73 mmol) en tetrahidrofurano/agua (25 mL/1 mL) con 5-cloropiridin-2-ilcarbamato de fenilo (13b) (0,173 g, 0,7 mmol) mediante el uso de bicarbonato de sodio (0,47 g, 5,6 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del Esquema 13 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice 24 g, CMA 80 en cloroformo del 0 al 30 %) (2R,4R)-N2-(3-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)fenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (75e) (0,31 g, 80 %) base libre como un sólido blanco, que se convirtió en sal clorhidrato para proporcionar el compuesto 75c sal HCl como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,99 (s, 1H), 9,41 (s, 3H), 9,18 (s, 1H), 8,80 (s, 2H), 8,30 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,92 - 7,75 (m, 2H), 7,71 - 7,54 (m, 4H), 7,39 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,04 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 10,7, 5,8 Hz, 1H), 3,58 (dd, J = 10,6, 4,4 Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,44 (m, 3H), 1,97 (m, 1H), 1,12 (m, 2H), 0,70 (m, 1H), 0,38 (m, 2H), 0,00 (m, 2H); MS (ES+) 562,4 (M+Na), 549,6 (M+), (ES-) 583,5, (M+Cl); Rotación óptica $[\alpha]_D = (+) 95,32$ [0,235, MeOH]; Análisis calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{ClN}_6\text{O}_3 \cdot 2,5\text{HCl} \cdot 3,25\text{H}_2\text{O}$: C, 49,85; H, 6,06; Cl, 17,76; N, 12,03; Encontrado: C, 49,73; H, 5,89; Cl, 17,83; N, 11,88

Esquema 76 de Referencia



Preparación de (2R,4R)-N-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(2-(4-clorofenil)acetil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (76e)

Etapa-1 Preparación de ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (76a)

El compuesto 76a se preparó mediante hidrólisis del grupo protector Boc en ácido (2R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (36a) (0,49 g, 2 mmol) en metanol (3 mL) con HCl 3 N en MeOH (3 mL) como se informó en la etapa 6 del Esquema 4. Esto dio después de la preparación, ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (76a) sal clorhidrato como un sólido blanquecino, que se usó sin purificación adicional.

Etapa-2: Preparación de ácido (2R,4R)-1-(2-(4-clorofenil)acetil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (76c)

A una solución de ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (76a) (2 mmol, obtenido en la etapa 1) en diclorometano (20 mL) se añadió piridina (1 g, 12,5 mmol), cloruro de 4-clorofenilacetil (76b) (0,38 g, 2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se diluyó con diclorometano (20 mL), solución acuosa saturada de NaHCO_3 (40 mL) y se agitó durante unos pocos minutos. La capa acuosa se separó, se acidificó con HCl 1 N (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 mL). Las capas de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido (2R,4R)-1-(2-(4-clorofenil)acetil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (76c) (0,25 g, rendimiento del 42 %) como un sólido gomoso; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,38 (s, 1H), 7,43 - 7,17 (m, 4H), 4,34 (m, 1H), 4,05 - 3,95 (m, 1H), 3,87 - 3,77 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,52 - 3,42 (m, 2H), 3,17 (2s, 3H); MS (ES+) 320,2 (M+Na); (ES-) 296,2 (M-1), 332,2 (M+Cl).

Etapa-3: Preparación de (2R,4R)-1-(2-(4-clorofenil)acetil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (76d)

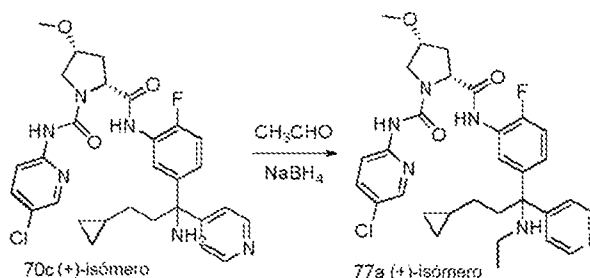
El compuesto 76d se preparó a partir de ácido (2R,4R)-1-(2-(4-clorofenil)acetil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (76c) (80 mg, 0,27 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (39e) (0,1 g, 0,27 mmol) y 2-etoxiquinolona-1(2H)-carboxilato de etilo (100 mg, 0,27 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 10 del Esquema 1 para proporcionar

después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (sílice gel 24 g, CMA 80 en cloroformo del 0 al 30 %) (2R,4R)-1-(2-(4-clorofenil)acetil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (76d) (0,135 g, 75%) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,42 (s, 1H), 8,55 - 8,44 (m, 2H), 7,89 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,41 - 7,05 (m, 8H), 5,54 (s, 1H), 4,57 - 4,42 (m, 1H), 4,07 - 3,77 (m, 3H), 3,78 - 3,68 (m, 2H), 3,65 - 3,55 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,61 (m, 3H), 2,40 - 2,22 (m, 2H), 1,18-1,08 (m, 10H), 1,01 - 0,81 (m, 1H), 0,70 - 0,54 (m, 1H), 0,42 - 0,29 (m, 2H), -0,02 - -0,14 (m, 2H); MS (ES+) 669,5 (M+), 691,5 (M+Na), MS (ES-) 667,5 (M-1).

Etapa-4: Preparación de (2R,4R)-N-(5-(+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(2-(4-clorofenil)acetil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (76e)

La reacción de (2R,4R)-1-(2-(4-clorofenil)acetil)-N-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (76d) (0,13 g, 0,19 mmol) en etanol (10 mL) con HCl conc. (0,2 mL) dio después de la preparación y purificación como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 (2R,4R)-N-(5-(+)-1-amino-2-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(2-(4-clorofenil)acetil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (76e) (0,09 g, rendimiento 86 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, a 350 Kelvin) δ 9,07 (s, 1H), 8,49 - 8,40 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,40 - 7,22 (m, 6H), 7,20 - 7,05 (m, 3H), 4,58 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,90 - 3,46 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 2,42-2,10 (m, 5H), 1,21 - 1,01 (m, 2H), 0,77 - 0,55 (m, 1H), 0,43 - 0,24 (m, 2H), 0,01 - -0,16 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128,37; MS (ES+) 565,4, 567,3 MS (ES-) 563,4, 599,3; Rotación óptica $[\alpha]_D = (+)$ 60,3 [0,335, MeOH]; Análisis calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{ClFN}_4\text{O}_3 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$: C, 65,37, H, 6,11, N, 9,84; Encontrado: C, 65,18, H, 6,09, N, 9,63.

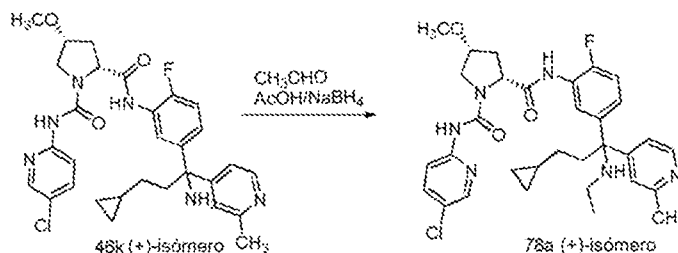
Esquema 77



Preparación de (2R,4R)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-N2-(5-(+)-3-ciclopropil-1-(etilamino)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (77a)

Aminación reductora de (2R,4R)-N2-(5-((S)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (70c) (0,1 g, 0,17 mmol) en MeOH (3 mL) mediante el uso de acetaldehído (0,1 mL, 1,7 mmol) y borohidruro de sodio (0,02 g, 0,53 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en el Esquema 41 dio después de la preparación y purificación (2R,4R)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-N2-(5-(+)-3-ciclopropil-1-(etilamino)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (77a) (55 mg, rendimiento del 52,4 %) base libre como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,46 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 8,30 (dd, $J = 2,6, 0,8$ Hz, 1H), 7,95 - 7,74 (m, 3H), 7,31 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 7,17 - 7,05 (m, 2H), 4,58 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,09 - 3,97 (m, 1H), 3,81-3,63 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,44 - 2,30 (m, 4H), 2,23 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 2,16 - 2,03 (m, 2H), 0,99 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,94 - 0,77 (m, 2H), 0,69 - 0,53 (m, 1H), 0,39 - 0,27 (m, 2H), -0,09 - -0,19 (m, 2H); La base libre se convirtió en sal HCl mediante el uso de HCl conc. en etanol para proporcionar clorhidrato del compuesto 77a como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,99 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,81 (s, 3H), 8,31 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,92 - 7,79 (m, 2H), 7,79 - 7,63 (m, 1H), 7,49 - 7,33 (m, 1H), 7,33 - 7,19 (m, 1H), 4,61 (dd, $J = 8,8, 4,0$ Hz, 1H), 4,13 - 3,98 (m, 1H), 3,87 - 3,61 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,96 - 2,73 (m, 1H), 2,70 - 2,54 (m, 4H), 2,46 - 2,30 (m, 2H), 2,17 - 1,97 (m, 1H), 1,22 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,10 - 0,77 (m, 2H), 0,73 - 0,54 (m, 1H), 0,46 - 0,26 (m, 2H), 0,02 - -0,15 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -124,33; MS (ES+) 595,3 (M+1), 617,3 (M+Na), (ES-) 593,3 (M-1), 529,3 (M+Cl); Rotación óptica $[\alpha]_D = (+)$ 77,78 [0,27, MeOH]; Análisis calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{ClFN}_6\text{O}_3 \cdot 2,25\text{HCl} \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$: C, 51,56; H, 6,04; Cl, 15,95; N, 11,64; Encontrado: C, 51,48; H, 5,89; Cl, 16,23; N, 11,43.

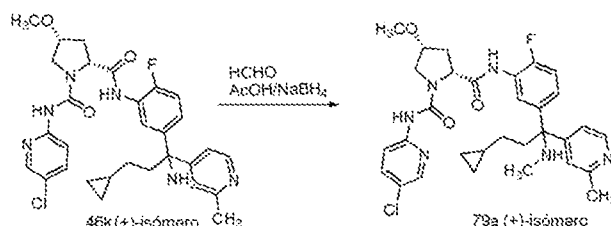
Esquema 78



Preparación de (2R,4R)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-N2-(5-((+)-3-ciclopropil-1-(etilamino)-1-(2-metilpiridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (78a)

Aminación reductora de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (46k) (0,68 g, 1,169 mmol) en THF/MeOH (25 mL, 4:1) mediante el uso de acetaldehído (6,8 mL), ácido acético (1 mL) y borohidruro de sodio (0,619 g, 16,366 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en el Esquema 41 dio después de la preparación y purificación (2R,4R)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-N2-(5-((+)-3-ciclopropil-1-(etilamino)-1-(2-metilpiridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (78a) (120 mg, 16,79 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,45 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,42 - 8,09 (m, 2H), 7,98 - 7,64 (m, 3H), 7,34 - 6,98 (m, 4H), 4,68 - 4,47 (m, 1H), 4,13 - 3,90 (m, 1H), 3,84 - 3,60 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,49 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,27 - 2,17 (m, 2H), 2,14 - 2,01 (m, 3H), 0,99 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,93 - 0,78 (m, 2H), 0,70 - 0,50 (m, 1H), 0,42 - 0,18 (m, 2H), -0,04 - -0,24 (m, 2H); MS (ES+) 609,5, 610,5, 611,5 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D = (+)$ 74,87 [0,195, MeOH].

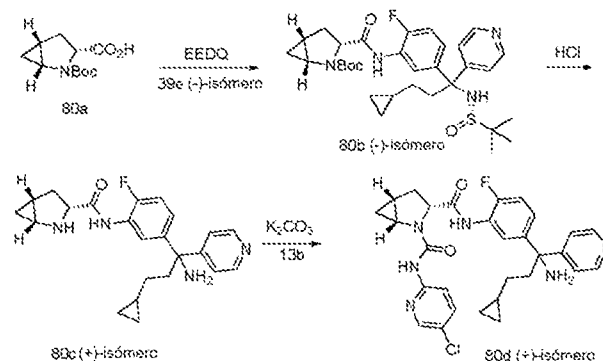
Esquema 79



Preparación de (2R,4R)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-N2-(5-((+)-3-ciclopropil-1-(metilamino)-1-(2-metilpiridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (79a)

Aminación reductora de (2R,4R)-N2-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(2-metilpiridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (46k) (0,3 g, 0,516 mmol) en THF/MeOH (20 mL, 4:1) mediante el uso de paraformaldehído (0,465 g, 5,16 mmol), ácido acético (0,5 mL) y borohidruro de sodio (0,195 g, 0,516 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en el Esquema 41 dio después de la preparación y purificación (2R,4R)-N1-(5-cloropiridin-2-il)-N2-(5-((S)-3-ciclopropil-1-(metilamino)-1-(2-metilpiridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (79a) (80 mg, 25,97 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,45 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,37 - 8,20 (m, 2H), 7,96 - 7,74 (m, 3H), 7,30 - 6,97 (m, 4H), 4,58 (dd, $J = 9,1, 3,9$ Hz, 1H), 4,07 - 3,98 (m, 1H), 3,82 - 3,60 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,43 - 2,38 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,20 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 2,13 - 2,06 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 0,93 - 0,75 (m, 2H), 0,68 - 0,52 (m, 1H), 0,39 - 0,29 (m, 2H), -0,05 - -0,21 (m, 2H); MS (ES-) 593,5, 595,5 (M-1); Rotación óptica $[\alpha]_D = (+)$ 29,19 [0,185, MeOH].

Esquema 80 de Referencia



Preparación de (1R,3R,5R)-N3-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N2-(5-cloropiridin-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxamida (80d)

Etapas-1: Preparación de 3-(5-(3-ciclopropil-1-((-)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3R,5R)-terc-butilo (80b)

La reacción del ácido (1R,3R,5R)-2-(terc-butoxicarbonil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (80a) (98 mg, 0,431 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (39e) (168 mg, 0,431 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) mediante el uso de 2-etoxiquinolona-1(2H)-carboxilato de etilo (107 mg, 0,431 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 10 del Esquema 1 dio 3-(5-(3-ciclopropil-1-((-)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3R,5R)-terc-butilo (80b) (132 mg, rendimiento del 51 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,80 (s, 1H), 8,49 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,99 - 7,82 (m, 1H), 7,32 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 7,24 - 7,03 (m, 2H), 5,51 (s, 1H), 4,80 - 4,61 (m, 1H), 1,97 - 1,79 (m, 1H), 1,55 - 1,47 (m, 1H), 1,44 - 1,37 (m, 3H), 1,26 (s, 9H), 1,13 (s, 9H), 1,03 - 0,84 (m, 4H), 0,70 - 0,56 (m, 2H), 0,41 - 0,29 (m, 2H), -0,02 - -0,12 (m, 2H); MS (ES $^+$) 599,7 (M+1), 621,7 (M+Na); Rotación óptica $[\alpha]_D = (-)$ 30,0 [0,08, MeOH].

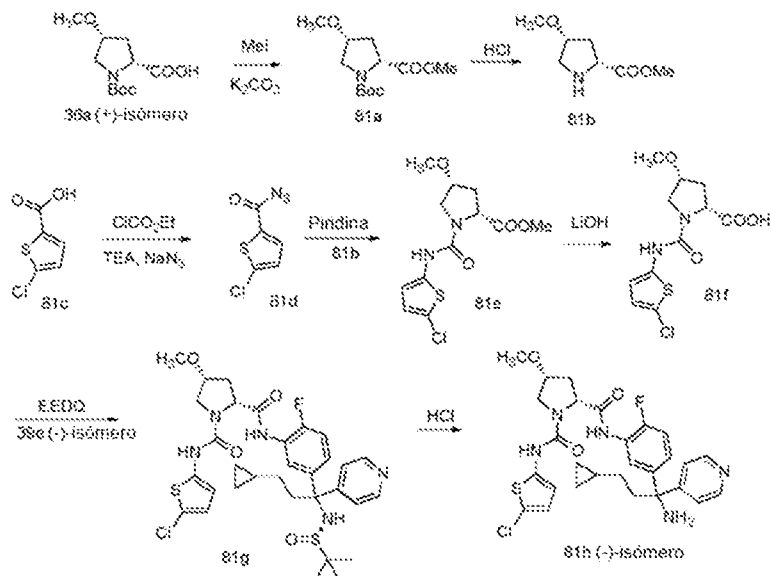
Etapas-2: Preparación de (1R,3R,5R)-N-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (80c)

La reacción de 3-(5-(3-ciclopropil-1-((-)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de (1R,3R,5R)-terc-butilo (80b) (132 mg, 0,220 mmol) en etanol (10 mL) mediante el uso de HCl conc. en metanol (0,033 mL, 1,102 mmol) seguido de la preparación y purificación como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 dio (1R,3R,5R)-N-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (80c) (111 mg, 0,224 mmol, rendimiento del 100 %) sal clorhidrato como un sólido amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,63 (s, 2H), 9,74 (s, 2H), 9,02 - 8,76 (m, 3H), 7,81 - 7,68 (m, 3H), 7,48 - 7,30 (m, 2H), 4,78 (s, 1H), 3,37 (s, 2H), 2,75 - 2,55 (m, 2H), 2,18 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,84 - 1,72 (m, 1H), 1,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 0,87 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 0,73 (d, J = 20,9 Hz, 2H), 0,39 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 0,04 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -122,43; MS (ES $^+$) 395,5 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D = (+)$ 6,67 [0,09, MeOH].

Etapas-3: Preparación de (1R,3R,5R)-N3-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N2-(5-cloropiridin-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxamida (80d)

La reacción de (1R,3R,5R)-N-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxamida (80c) obtenido en la etapa 2 anterior (49,3 mg, 0,198 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) con 5-cloropiridin-2-ilcarbamatato de fenilo (13b) (49,3 mg, 0,198 mmol) mediante el uso de carbonato de potasio (76 mg, 0,551 mmol) como base de acuerdo con el procedimiento informado en la etapa 3 del Esquema 13 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 24 g, que eluye con CMA-80 en cloroformo del 0-40 %) (1R,3R,5R)-N3-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N2-(5-cloropiridin-2-il)-2-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,3-dicarboxamida (80d) (52 mg, 0,095 mmol, rendimiento del 47,8 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,77 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,52 - 8,34 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 7,98 - 7,72 (m, 3H), 7,44 - 7,21 (m, 2H), 7,13 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,93 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,83 (s, 1H), 2,68 - 2,55 (m, 1H), 2,45 - 2,30 (m, 1H), 2,27-2,07 (m, 2H), 1,95 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,76 - 1,55 (m, 1H), 1,24 (s, 1H), 1,16 - 0,95 (m, 2H), 0,91 - 0,76 (m, 1H), 0,75 - 0,53 (m, 2H), 0,43 - 0,22 (m, 2H), -0,04 - -0,24 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -122,43; ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO) δ -127,55; MS (ES $^+$) 549,6 (M+1); Rotación óptica $[\alpha]_D = (+)$ 68,46 [0,26, MeOH].

Esquema 81



Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-clorotiofen-2-il)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (81h)

Etapla-1 Preparación de 4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-1-terc-butilo 2-metilo (81a)

A una solución de ácido (2R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (36a) (2,45 g, 9,99 mmol) en DMF (30 mL) se añadió K₂CO₃ (1,381 g, 9,99 mmol), CH₃I (1,249 mL, 19,98 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 48 h, se diluyó con agua (200 mL) y EtOAc (100 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL), salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-1-terc-butil de 2-metilo (81a) (2,5 g, 9,64 mmol, 97 %) como jarabe espeso de color naranja claro; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,34 - 4,17 (m, 1H), 3,99-3,84 (m, 1H), 3,67-3,57 (m, 3H), 3,56 - 3,45 (m, 1H), 3,29 - 3,19 (m, 1H), 3,19-3,10 (2s, 3H, rotámeros), 2,45 - 2,23 (m, 1H), 2,08 - 1,94 (m, 1H), 1,45 - 1,28 (2s, 9H, rotámeros).

Etapla-2: Preparación de 4-metoxipirrolidin-2-carboxilato de (2R,4R)-metilo (81b)

La reacción del 4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-1-terc-butil 2-metilo (81a) (2,4 g, 9,26 mmol) en metanol (40 mL) con HCl 3 N en metanol (9,26 mL, 27,8 mmol) dio después de la preparación como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 4-metoxipirrolidin-2-carboxilato de (2R,4R)-metilo (81b) (1,75 g, 8,94 mmol, rendimiento del 97 %) como un sólido blanquecino; MS (ES⁺) 160,2 (M+1).

Etapla-3: Preparación de azida de 5-clorotiofen-2-carbonilo (81d)

A una solución de ácido 5-clorotiofen-2-carboxílico (81c) (0,5 g, 3,08 mmol) en acetona (20 mL) enfriada a 0 °C, se añadió trietilamina (0,471 mL, 3,38 mmol), clorofornato de etilo (0,325 mL, 3,38 mmol) y se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió azida de sodio (0,360 g, 5,54 mmol) a la mezcla de reacción y se mantuvo la agitación a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en 50 mL de agua helada y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 40). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 30) y salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar azida de 5-clorotiofen-2-carbonilo (81d) (0,35 g, 1,866 mmol, rendimiento del 60,7 %) como un semisólido blanco; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (d, 1H), 6,99 (d, 1H).

Etapla-4: Preparación de 1-(5-clorotiofen-2-ilcarbamoil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxilato de (2R,4R)-metilo (81e)

Una solución de azida de 5-clorotiofen-2-carbonilo (81d) (0,35 g, 1,866 mmol) en tolueno se calentó a 100 °C durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una solución de clorhidrato de 4-metoxipirrolidin-2-carboxilato de (2R,4R)-metilo (0,365 g, 1,866 mmol) en diclorometano (15 mL) y piridina (0,754 mL, 9,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se vertió en agua (50 mL) y la capa acuosa separada se extrajo con diclorometano (2 x 30 mL). Las capas de diclorometano se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida [gel de sílice, 24 g, que eluye con MeOH-EtOAc (9:1) en hexano del 0 al 100 %] para proporcionar 1-(5-clorotiofen-2-ilcarbamoil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxilato de (2R,4R)-metilo (81e) como una espuma de color rosa claro (0,24 g, 0,753 mmol, rendimiento del 40,4 %); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,78 (s, 1H), 6,77 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 6,39 (d,

$J = 4,1$ Hz, 1H), 4,52 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,61 (s, 4H), 3,49 - 3,38 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,35-2,11 (m, 2H); MS (ES+) 341,2 (M+Na), MS (ES-) 317,3 (M-1).

Etapla-5: Preparación de ácido (2R,4R)-1-(5-clorotiofen-2-ilcarbamoil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (81f)

El compuesto (81f) se preparó mediante hidrólisis de 1-(5-clorotiofen-2-ilcarbamoil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxilato de (2R,4R)-metilo (81e) (0,24 g, 0,753 mmol) en THF (5 mL) mediante el uso de LiOH (0,018 g, 0,753 mmol) en agua (3 mL) a temperatura ambiente de acuerdo con el procedimiento informado en el esquema 54, etapa 3 dio después de la preparación ácido (2R,4R)-1-(5-clorotiofen-2-ilcarbamoil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (81f) (0,205 g, 0,673 mmol, rendimiento del 89 %) como una espuma de color púrpura; MS(ES+) 305,4 (M+1), 327,4 (M+Na), MS(ES-) 303,3 (M-1).

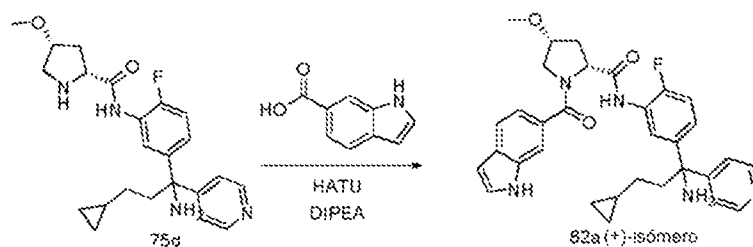
Etapla-6: Preparación de (2R,4R)-N1-(5-clorotiofen-2-il)-N2-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (81g)

El compuesto 81g se preparó a partir de ácido (2R,4R)-1-(5-clorotiofen-2-ilcarbamoil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (81f) (0,1 g, 0,328 mmol), (R)-N-((-)-1-(3-amino-4-fluorofenil)-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (39e) (0,128 g, 0,328 mmol) y 2-etoxiquinolina-1(2H)-carboxilato de etilo (0,089 g, 0,361 mmol) mediante el uso de las condiciones de preparación y reacción como se informó en la etapa 10 del Esquema 1 dio después de la purificación mediante cromatografía ultrarrápida en columna (sílice gel 12 g, que eluye con 0-100 % 9:1 acetato de etilo/metanol en hexanos) (2R,4R)-N1-(5-clorotiofen-2-il)-N2-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (81g) (0,037 g, 0,055 mmol, rendimiento del 16,67 %) como un sólido blanquecino; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,88 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,56 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 7,88 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 7,19 (q, $J = 10,8, 9,8$ Hz, 2H), 6,78 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,57 - 4,46 (m, 1H), 4,15 - 4,01 (m, 1H), 3,75 - 3,62 (m, 1H), 3,62 - 3,48 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,66 - 2,53 (m, 3H), 2,16 - 2,04 (m, 1H), 1,14 (s, 9H), 1,01 - 0,78 (m, 2H), 0,72 - 0,56 (m, 1H), 0,41 - 0,28 (m, 2H), - 0,04 - -0,14 (m, 2H); MS (ES+) 676,6 (M+1), 698,6 (M+Na).

Etapla-7: Preparación de (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-clorotiofen-2-il)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (81h)

La reacción de (2R,4R)-N1-(5-clorotiofen-2-il)-N2-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (81g) (0,03 g, 0,044 mmol) en metanol (3 mL) con HCl 3 N en metanol (0,074 mL, 0,222 mmol) dio después de la preparación y purificación como se informó en la etapa 6 del Esquema 4 (2R,4R)-N2-(5-((-)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-N1-(5-clorotiofen-2-il)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxamida (81h) (0,015 g, 0,026 mmol, rendimiento del 59,1 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,86 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 7,85 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 7,23 - 7,10 (m, 2H), 6,78 (dd, $J = 4,1, 1,3$ Hz, 1H), 6,44 (dd, $J = 4,2, 1,3$ Hz, 1H), 4,51 (dd, $J = 9,2, 3,7$ Hz, 1H), 4,06 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 3,69 (dd, $J = 10,5, 5,4$ Hz, 1H), 3,53 (s, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,25 (m, 6H), 1,17 - 0,92 (m, 2H), 0,72 - 0,56 (m, 1H), 0,41 - 0,30 (m, 2H), - 0,04 - -0,10 (m, 2H); MS 572,6 (M+1); 570,5 (M-1); Rotación óptica $[\alpha]_D = (-) 27,42$ [0,175, MeOH].

Esquema 82 de Referencia

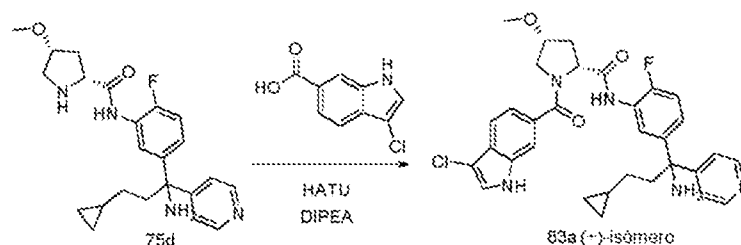


Preparación de (2R,4R)-N-(5-((-)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(1H-indol-6-carbonil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (82a)

A una solución de (2R,4R)-N-(3-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)fenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (75d) (0,2 g, 0,41 mmol) en DMF (3,0 mL) se añadió DIPEA (0,3 mL); HATU (0,15 g, 0,41 mmol) y ácido 1H-indol-6-carboxílico (0,72 g, 0,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se inactivó con agua (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío hasta la sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 12 g, que eluye con 0-10 % de metanol en acetato de etilo) para proporcionar (2R,4R)-N-(5-((-)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(1H-indol-6-carbonil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (82a) (0,02 g, rendimiento del 10 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,32 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,50 - 8,36 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,71 - 7,41 (m, 3H), 7,41 - 7,29 (m,

2H), 7,19 (m, 3H), 6,48 (s, 1H), 4,84-4,66 (m, 1H), 4,09 - 3,88 (m, 1H), 3,88 - 3,68 (m, 1H), 3,68 - 3,50 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,37 - 2,06 (m, 4H), 2,06 - 1,85 (m, 1H), 1,02 (m, 2H), 0,64 (m, 1H), 0,34 (m, 2H), -0,03 - -0,14 (m, 2H); MS (ES+) 556,7 (M+1), 578,6 (M+Na), MS (ES-) 554,6 (M-1); Rotación óptica $[\alpha]_D = (+) 54,19$ [0,155, MeOH].

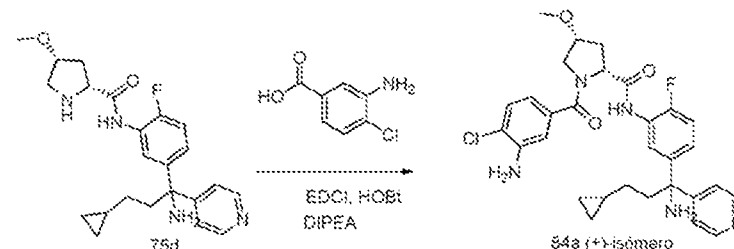
Esquema 83 de Referencia



Preparación de (2R,4R)-N-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-cloro-1H-indol-6-carbonil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (83a)

La reacción de (2R,4R)-N-(3-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)fenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (75d) (0,2 g, 0,41 mmol) en DMF (3,0 mL) mediante el uso de DIPEA (0,3 mL); HATU (0,15 g, 0,41 mmol) y ácido 3-cloro-1H-indol-6-carboxílico (0,72 g, 0,37 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en el Esquema 82 dio (2R,4R)-N-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-cloro-1H-indol-6-carbonil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (83a) (0,05 g, rendimiento del 28 %) como un sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,61 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 7,97 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,16 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,75 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,65 - 3,49 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,32 - 2,09 (m, 4H), 2,06 - 1,87 (m, 1H), 1,13 - 0,92 (m, 2H), 0,71 - 0,56 (m, 1H), 0,42 - 0,25 (m, 2H), -0,02 - -0,13 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -128,16; MS (ES+) 590,7 (M+1), 612,6 (M+Na), MS(ES-) 588,6 (M-1); Rotación óptica $[\alpha]_D = (+) 51,43$ [0,21, MeOH].

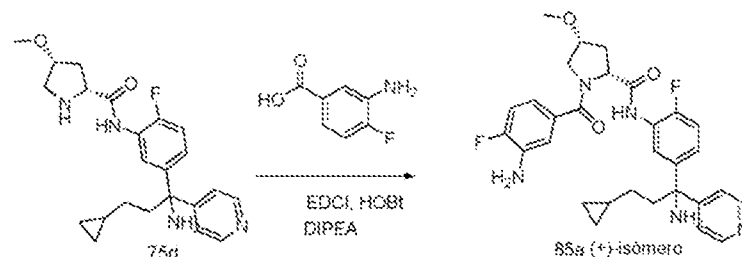
Esquema 84 de Referencia



Preparación de (2R,4R)-N-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-amino-4-clorobenzoil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (84a)

La reacción de (2R,4R)-N-(3-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)fenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (75d) (0,44 g, 0,852 mmol) en DMF (5,0 mL) mediante el uso de DIPEA (0,7 mL, 3,99 mmol); EDCI (0,197 g, 1,275 mmol), HOBT (0,195 g, 1,275 mmol) y ácido 3-amino-4-clorobenzoico (0,184 g, 1,064 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en el Esquema 82 dieron (2R,4R)-N-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-amino-4-clorobenzoil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (84a) (0,06 g, rendimiento del 12 %) como un sólido blanquecino; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,64 (s, 1H), 8,53 - 8,37 (m, 2H), 7,97 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 2H), 7,25 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,98 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,72 (dd, $J = 8,2, 1,9$ Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,69 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,05 - 3,90 (m, 1H), 3,80 - 3,65 (m, 1H), 3,54 - 3,41 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,35 - 2,10 (m, 5H), 2,00 - 1,84 (m, 1H), 1,12 - 0,89 (m, 2H), 0,72 - 0,52 (m, 1H), 0,34 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), -0,07 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -128,56; MS (ES+) 589,8 (M+Na), MS (ES-) 601,7 (M+Cl); Rotación óptica $[\alpha]_D = (+) 57,23$ [0,325, MeOH].

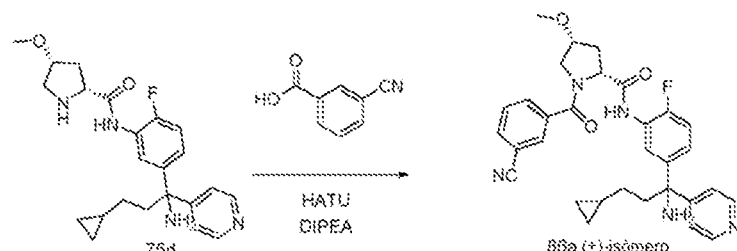
Esquema 85 de Referencia



Preparación de (2R,4R)-N-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-amino-4-fluorobenzoil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (85a)

La reacción de (2R,4R)-N-(3-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)fenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (75d) (0,44 g, 0,852 mmol) en DMF (5,0 mL) mediante el uso de DIPEA (0,7 mL, 3,99 mmol); EDCI (0,198 g, 1,276 mmol), HOBT (0,195 g, 1,276 mmol) y ácido 3-amino-4-fluorobenzoico (0,165 g, 1,064 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en el Esquema 82 dio (2R,4R)-N-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-amino-4-fluorobenzoil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (85a) (0,05 g, rendimiento del 10,7 %) como un sólido blanquecino; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,61 (s, 1H), 8,52 - 8,38 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,48 - 7,29 (m, 2H), 7,23 - 6,92 (m, 4H), 6,73 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,76 - 4,60 (m, 1H), 4,06 - 3,87 (m, 1H), 3,80 - 3,64 (m, 1H), 3,58 - 3,34 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,37 - 2,10 (m, 5H), 2,03 - 1,82 (m, 1H), 1,11 - 0,90 (m, 2H), 0,73 - 0,53 (m, 1H), 0,42 - 0,25 (m, 2H), -0,03 - -0,16 (m, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -128,63, -132,44; MS (ES+) 550,7 (M+1), 572,7 (M+Na), MS (ES-) 548,6 (M-1), 584,5 (M+Cl) Rotación óptica $[\alpha]_D = (+)$ 55,43 [0,35, MeOH].

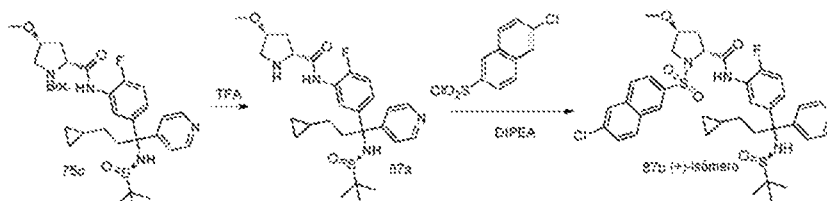
Esquema 86 de Referencia



Preparación de (2R,4R)-N-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianobenzoil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (86a)

La reacción de (2R,4R)-N-(3-(1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)fenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (75d) (0,7 g, 1,355 mmol) en DMF (10,0 mL) mediante el uso de DIPEA (0,7 mL, 3,99 mmol); HATU (0,772 g, 2,032 mmol) y ácido 3-cianobenzoico (0,25 g, 1,693 mmol) de acuerdo con el procedimiento informado en el Esquema 82 dio (2R,4R)-N-(5-((+)-1-amino-3-ciclopropil-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-1-(3-cianobenzoil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (86a) (0,07 g, rendimiento del 22,4 %) como un sólido blanquecino; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,62 (s, 1H), 8,44 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,98 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,94 - 7,80 (m, 3H), 7,69 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,40 - 7,29 (m, 2H), 7,17 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 4,82 - 4,65 (m, 1H), 3,99 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 10,5, 5,9 Hz, 1H), 3,55 (dd, J = 10,3, 5,6 Hz, 1H), 3,19 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,33 - 1,90 (m, 5H), 1,13 - 0,93 (m, 2H), 0,64 (s, 1H), 0,34 (d, J = 7,5 Hz, 2H), -0,07 (s, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -127,51; MS (ES+) 542,7 (M+1), MS (ES-) 540,7 (M-1), 576,6 (M+Cl); Rotación óptica $[\alpha]_D = (+)$ 49,70 [0,33, MeOH].

Esquema 87 de Referencia



Preparación de (2R,4R)-1-(6-cloronaftalen-2-ilsulfonil)-N-(5-((S)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (87b)

Etapa-1 Preparación de (2R,4R)-N-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-

fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (87a)

A una solución agitada de 2-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenilcarbamoyl)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-terc-butilo (75c) (1 g, 1,623 mmol) en DCM (20 mL) se añadió TFA (3 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró al vacío para proporcionar (2R,4R)-N-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (87a) 1,3 g de sal de TFA como un sólido blanquecino, que se usó como tal en la siguiente etapa; MS (ES+) 517,3 (M+1), MS (ES-) 515,2 (M-1).

Etapa-2: Preparación de (2R,4R)-1-(5-cloronaftalen-1-ilsulfonil)-N-(5-(+)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (87b)

A una solución agitada de (2R,4R)-N-(5-(3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (87a) (0,7 g, 1,355 mmol) en DCM (20 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (1,2 mL, 6,775 mmol) seguido de cloruro de 5-cloronaftaleno-1-sulfonilo (0,354 g, 1,355 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, que eluye con metanol al 0-2 % en acetato de etilo) para proporcionar (2R,4R)-1-(6-cloronaftalen-2-ilsulfonil)-N-(5-(S)-3-ciclopropil-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfamido)-1-(piridin-4-il)propil)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxamida (87b) (0,06 g, 6,96 %) como un sólido blanquecino. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,44 - 9,29 (m, 1H), 8,64 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 8,32 - 8,21 (m, 2H), 8,17 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,07-7,95 (m, 2H), 7,73 (dd, *J* = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,45 -7,33 (m, 2H), 7,25 - 7,11 (m, 2H), 4,39 (dd, *J* = 9,6, 2,9 Hz, 1H), 3,87 - 3,72 (m, 1H), 3,58 (dd, *J* = 10,5, 2,1 Hz, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,34-2,07 (m, 3H), 1,97- 1,77 (m, 1H), 1,36- 1,14 (m, 9H), 1,10-1,03 (m, 3H), 0,93 - 0,59 (m, 2H), 0,49 - 0,26 (m, 2H), -0,01 - -0,10 (m, 2H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -130,08; MS (ES+): 637,7 (M+1, pérdida del grupo sulfammina); (ES-) 635,7 (M-1, pérdida del grupo sulfammina), 671,6 (M+Cl, pérdida del grupo sulfammina); Rotación óptica: [α]_D = (+) 83,28 [0,305, MeOH].

Ejemplo 88

Ensayo de actividad de calicreína plasmática. El efecto de los compuestos de la invención sobre la actividad de la calicreína en plasma humano se determinó mediante el uso de sustratos cromogénicos (DiaPharma Group, Inc., West Chester, OH, EE. UU.). En estos experimentos, se incubaron 2 nM de calicreína (Enzyme Research Laboratories, South Bend, IN, EE. UU.) con 80 μM de S2302 (H-D-Pro-Phe-Arg-p-nitroanilina) en ausencia o presencia de concentraciones en aumento de compuestos de la invención en un volumen final de 200 μL de tampón Tris-HCl (200 mM NaCl; 2,5 mM CaCl₂; 50 mM Tris-HCl, pH 7,8).

Después de la incubación a 30 °C, la actividad de la calicreína se midió como un cambio en la absorbancia a OD de 405 nm mediante el uso del lector de microplacas BioTek PowerWave X340 (Winooski, VT, EE. UU.). Los datos se analizaron mediante el uso del programa informático SigmaPlot (Systat Software, Inc., San José, CA, EE. UU.) (Curva logística de cuatro parámetros). Los valores de K_i para los inhibidores se determinaron mediante el uso de la ecuación de Cheng-Prusoff. (Biochem. Pharmacol. 1973, 22, 3099).

Los compuestos descritos en esta solicitud tienen valores K_i menores de 1 micromolar (μM) para la enzima calicreína plasmática. Véase la Tabla 1.

Tabla 1. Valores de K_i medidos para compuestos.

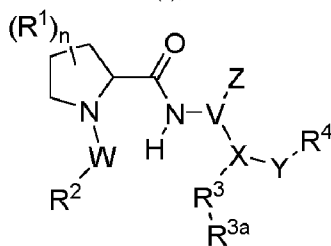
Compuesto	K _i (nM)	Compuesto	K _i (nM)	Compuesto	K _i (nM)
1p	>100	17b	50-100	61b	<50
2a	>100	18b	<50	30b	50-100
3a	50-100	18a	<50	62c	<50
4g	50-100	19c	>100	63g	50-100
5e	>100	33d	>100	64g	<50
6f	>100	20b	>100	65b	<50
6e	>100	21d	>100	37d	<50
7c	>100	22b	>100	36d	>100
8c	>100	23b	50-100	31i	<50
9c	>100	24b	>100	32a	<50
10c	>100	25b	>100	32b	>100
11e	>100	26b	>100	34d	<50
13e	>100	27b	>100	35a	50-100

ES 2 985 200 T3

5	14h	<50		28b	>100		66c	>100
	15f	>100		29e	<50		68a	<50
	14g	>100		30a	<50		69a	<50
	16h	>100		60a	>100		72c	<50
	70c	<50		76e	>100		10b	>100
10	71a	<50		55a	<50		4f	50-100
	67b	>100		56a	<50		9b	>100
	38d	<50		77a	<50		11d	>100
	39h	<50		57d	<50		12b	>100
	40a	<50		41a	<50		27a	>100
15	47d	50-100		58j	<50		29d	>100
	48d	<50		59d	<50		33b	>100
	49d	50-100		44e	>100		34b	>100
	52d	<50		43m	50-100		81h	<50
	53d	<50		45c	>100		79a	<50
20	51b	<50		46k	<50		78a	<50
	73a	<50		5d	>100		80c	50-100
	74a	<50		6d	>100		82a	>100
	54g	<50		6c	>100		83a	>100
	42l	<50		7b	>100		84a	>100
25	75e	<50		8b	>100		85a	>100
							86a	>100
							87b	>100
30								
35								
40								
45								
50								
55								
60								
65								

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I);

en donde, independientemente para cada ocurrencia:

R¹ representa -OH, -OR^c, -NH₂, -NHR^c, -NR^cR^d, alquilo(C₁-C₁₀), arilo(C₆-C₁₀), arilo(C₆-C₁₀)alquilo(C₁-C₁₀), heteroarilo, heteroarilalquilo(C₁-C₁₀), halo, haloalquilo(C₁-C₁₀), cicloalquilo(C₃-C₁₂), (cicloalquilo(C₃-C₁₂))alquilo(C₁-C₁₀), -C(O)R^c, -C(O)OH, -C(O)OR^c, -OC(O)R^c, -C(O)NH₂, -C(O)NHR^c, -C(O)NR^cR^d, -NHC(O)R^c, o -NR^cC(O)R^d;

W es -C(O)NH-;

R² representa arilo(C₆-C₁₀) o heteroarilo opcionalmente sustituido;

V representa arilo(C₆-C₁₀) o heteroarilo opcionalmente sustituido;

Z está ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, haloalquilo(C₁-C₁₀), -NO₂, -CN, -C(O)R^c, -C(O)OH, -C(O)OR^c, -OC(O)R^c, -C(O)NH₂, -C(O)NHR^c, -C(O)NR^cR^d, -NHC(O)R^c, -N(R^c)C(O)R^d, -OS(O)_p(R^c), -NHS(O)_p(R^c), y -NR^cS(O)_p(R^c);

X representa -C(NH₂)-, -C(NH(R^c))-, -C(NR^cR^d)-, -C(NR^cR^d)-, -C(NHS(O)_pR^c)-, -C(NHC(O)R^c)-, -C(NHC(O)NH₂)-, -C(NHC(O)NHR^c)-, -C(NHC(O)NR^cR^d)-, -C(OH)-, -C(O(alquilo(C₁-C₁₀)))> -C(N₃)-, -C(CN)-, -C(NO₂)> -C(S(O)_nR^a)-, -C[-C(=O)R^c]-, -C[-C(=O)NR^cR^d]-, -C[-C(=O)SR^c]-, -C[-S(O)R^c]-, -C[-S(O)₂R^c]-, -C[-S(O)(OR^c)]- -C[-S(O)₂(OR^c)]-, -C[-SO₂NR^cR^d]-, -C(halógeno)-, -C(alquilo(C₁-C₁₀))), -C((cicloalquilo(C₃-C₁₂))alquilo(C₁-C₁₀))), -C(alqueno(C₂-C₁₀))-, -C(alquino(C₂-C₁₀))-, o -C(arilo(C₆-C₁₀)alquilo(C₁-C₁₀))-;

R³ representa arilo(C₆-C₁₀), heteroarilo, cicloalquilo (C₃-C₁₂), o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

R^{3a} está ausente o representa uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alquilo(C₁-C₁₀), -CF₃, -OCF₃, alcoxi(C₁-C₁₀), arilo(C₆-C₁₀), heteroarilo, ariloxi(C₆-C₁₀), amino, aminoalquilo(C₁-C₁₀), -C(O)NH₂, ciano, -NHC(O)alquilo(C₁-C₁₀), -SO₂alquilo(C₁-C₁₀), -SO₂NH₂, cicloalquilo(C₃-C₁₂), -(CH₂)₂OR^a, -NO₂, -(CH₂)₂NR^aR^b, -(CH₂)₂C(O)R^a, -NR^aC(O)R^b, -C(O)NR^cR^d, -NR^aC(O)NR^cR^d, -C(=NR^a)NR^cR^d, -NHC(=NR^a)NR^cR^d, -NR^aR^b, -SO₂NR^cR^d, -NR^aSO₂NR^cR^d, -NR^aSO₂alquilo(C₁-C₁₀), -NR^aSO₂R^a, -S(O)_pR^a, -(CF₂)₂CF₃, -NHCH₂R^a, -OCH₂R^a, -SCH₂R^a, -NH(CH₂)₂(CH₂)₂R^a, -O(CH₂)₂(CH₂)₂R^a, o -S(CH₂)₂(CH₂)₂R^a;

Y representa un enlace; o -Y-R⁴ representa -alquilen(C₁-C₁₀)-R⁴, -CH₂C(O)-R⁴, -CH₂NH-R⁴, -CH₂N(alquilo(C₁-C₁₀))-R⁴, -CR^aR^b-R⁴, -NH-R⁴, -NHCH₂-R⁴, -NHC(O)-R⁴, -N(alquilo(C₁-C₁₀))-R⁴, -N(alquilo(C₁-C₁₀))CH₂-R⁴, -N((CH₂)₂OH)-R⁴, -N((cicloalquilo(C₃-C₁₂))alquilo(C₁-C₁₀))-R⁴, -heterociclilo-R⁴, -OR⁴, -OCH₂-R⁴, -OC(O)-R⁴, -OC(O)NR^aR^b, -SCH₂R⁴, o -SR⁴ opcionalmente sustituido;

R⁴ representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo(C₁-C₁₀), cicloalquilo(C₃-C₁₂), (heterocicloalquil)alquilo(C₁-C₁₀), (cicloalquilo(C₃-C₁₂))alquilo(C₁-C₁₀), -CH₂OH, -CH(alquilo(C₁-C₁₀))OH, -CH(NH₂)CH(alquilo(C₁-C₁₀))₂, arilo(C₆-C₁₀), arilo(C₆-C₁₀)alquilo(C₁-C₁₀), heteroarilo, heteroarilalquilo(C₁-C₁₀), -CH₂S(alquilo(C₁-C₁₀)), amino o ciano opcionalmente sustituido; o -(CR^aR^b)_f(CR^aR^b)_p fusionado a la posición 4 del anillo que lleva Z para formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros con sustituyentes opcionales; o,

cuando R³ es fenilo, R⁴ puede representar -NR^a- fusionado a la posición *orto* a X sobre ese fenilo;

cada uno de R^a y R^b es independientemente H, alquilo(C₁-C₁₀), alqueno(C₂-C₁₀), alquino(C₂-C₁₀), arilo(C₆-C₁₀)alquilo(C₁-C₁₀), (cicloalquilo(C₃-C₁₂))alquilo(C₁-C₁₀), -C(=O)R^c, -C(=O)OR^c, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)SR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, -S(O)(OR^c), o -SO₂NR^cR^d;

R^c y R^d representan, independientemente para cada ocurrencia, alquilo(C₁-C₁₀), alqueno(C₂-C₁₀), alquino(C₂-C₁₀), haloalquilo(C₁-C₁₀), arilo(C₆-C₁₀), arilo(C₆-C₁₀)alquilo(C₁-C₁₀), heteroarilo, heteroarilalquilo(C₁-C₁₀), cicloalquilo(C₃-C₁₂), (cicloalquilo(C₃-C₁₂))alquilo(C₁-C₁₀), heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo(C₁-C₁₀), -C(O)alquilo(C₁-C₁₀), o -S(O)_p(alquilo(C₁-C₁₀)) opcionalmente sustituido; o R^c y R^d pueden tomarse juntos para formar un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido;

r es 0, 1, 2 o 3;

n es un número entero de 0 a 6; y

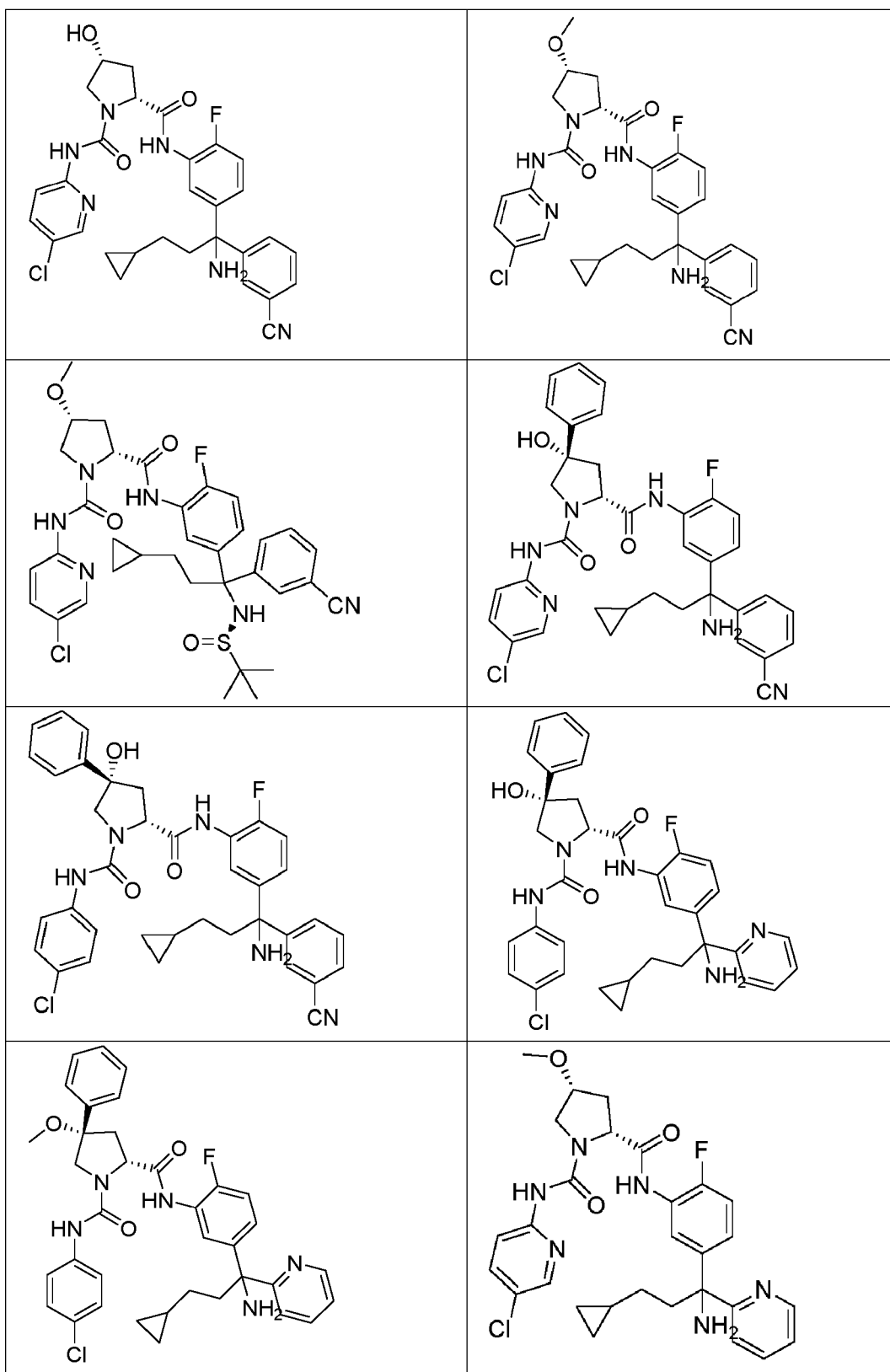
p es 0, 1 o 2;

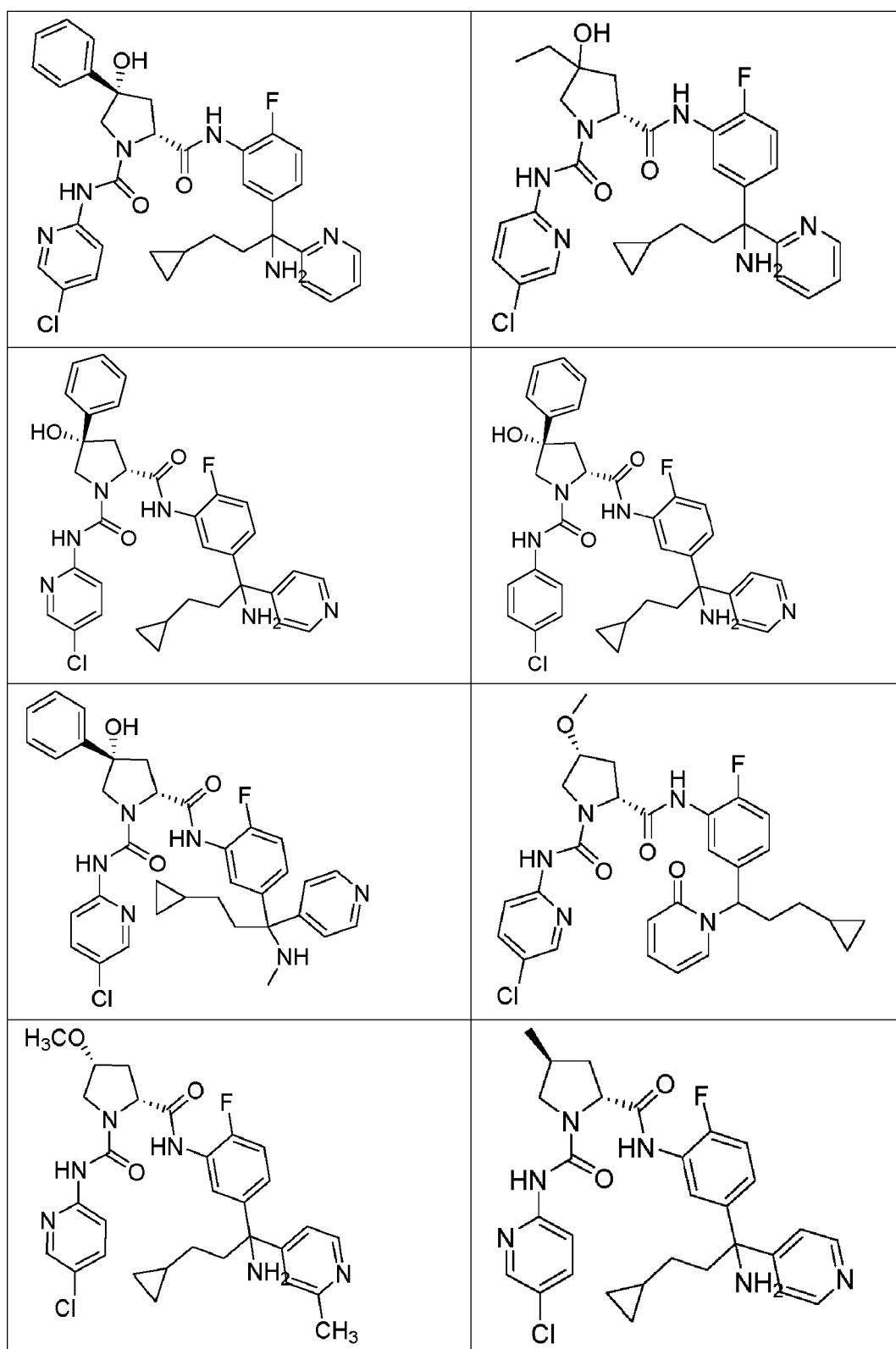
en donde, además:

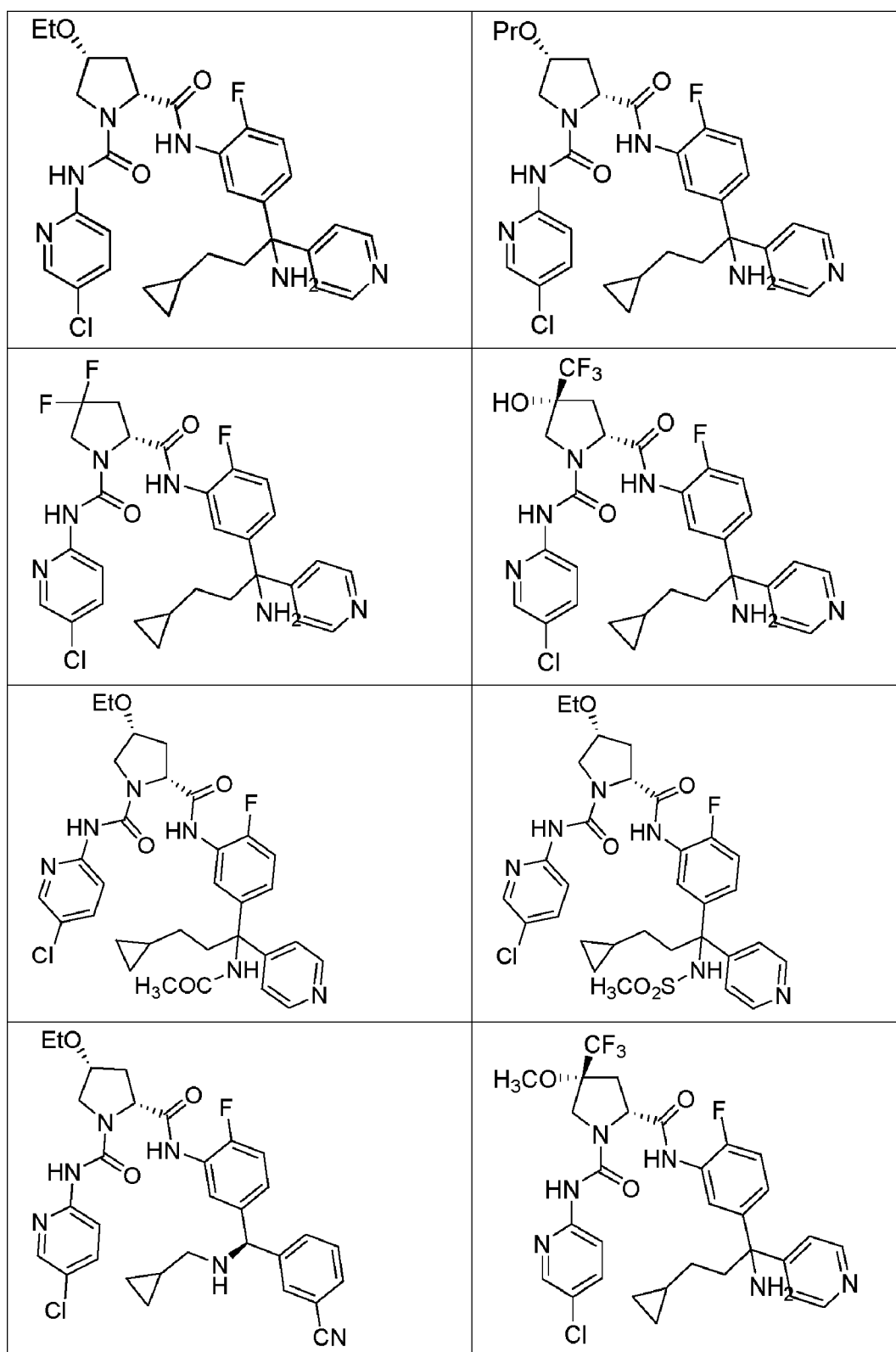
"heteroarilo" significa un anillo aromático monocíclico, bicíclico o policíclico que tiene de 3-12 átomos en total y al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre;

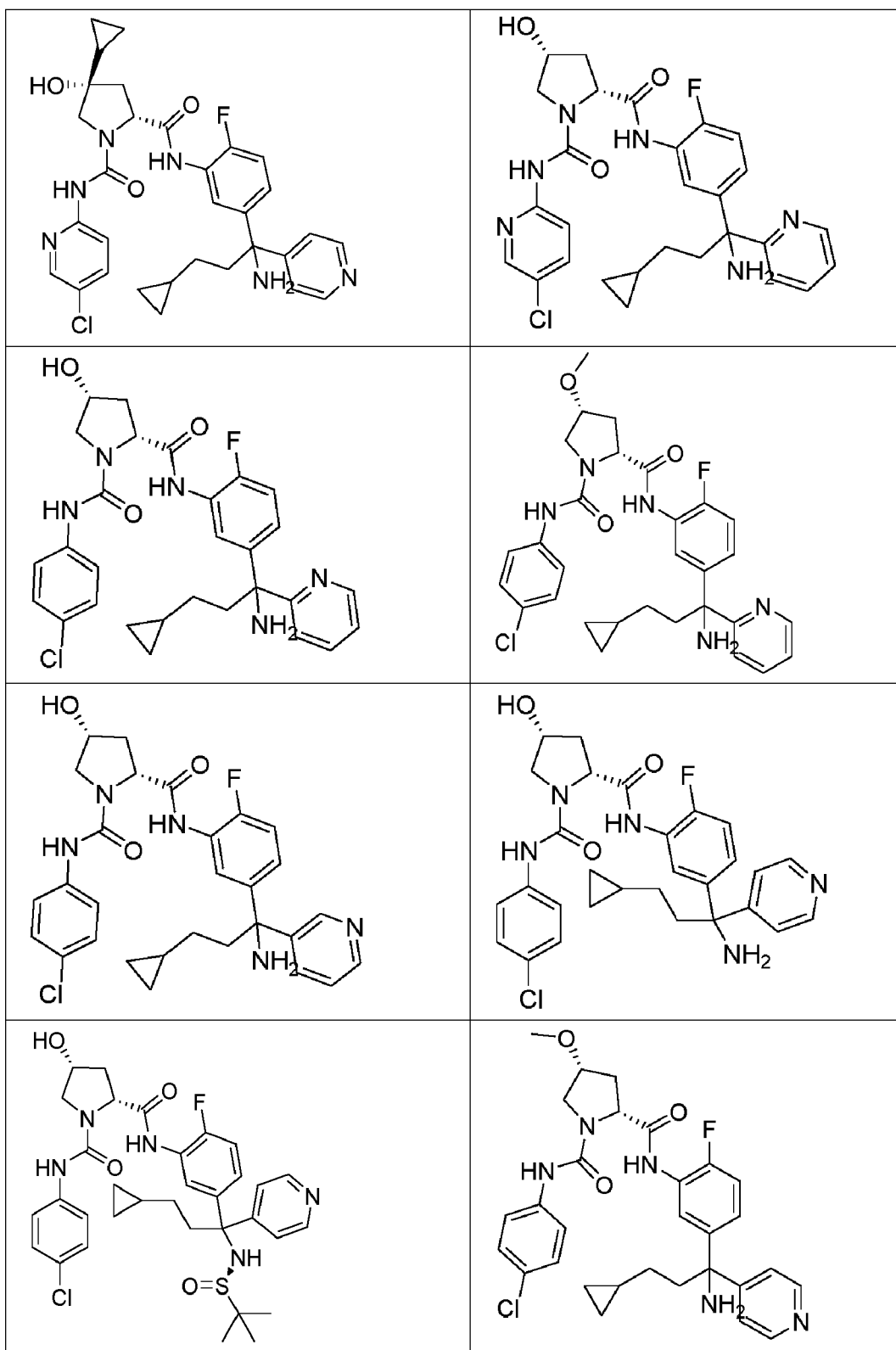
"heterocíclico", "heterocicloalquilo" y "heterociclilo" significan un anillo no aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene de 3-12 átomos en total y al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; y

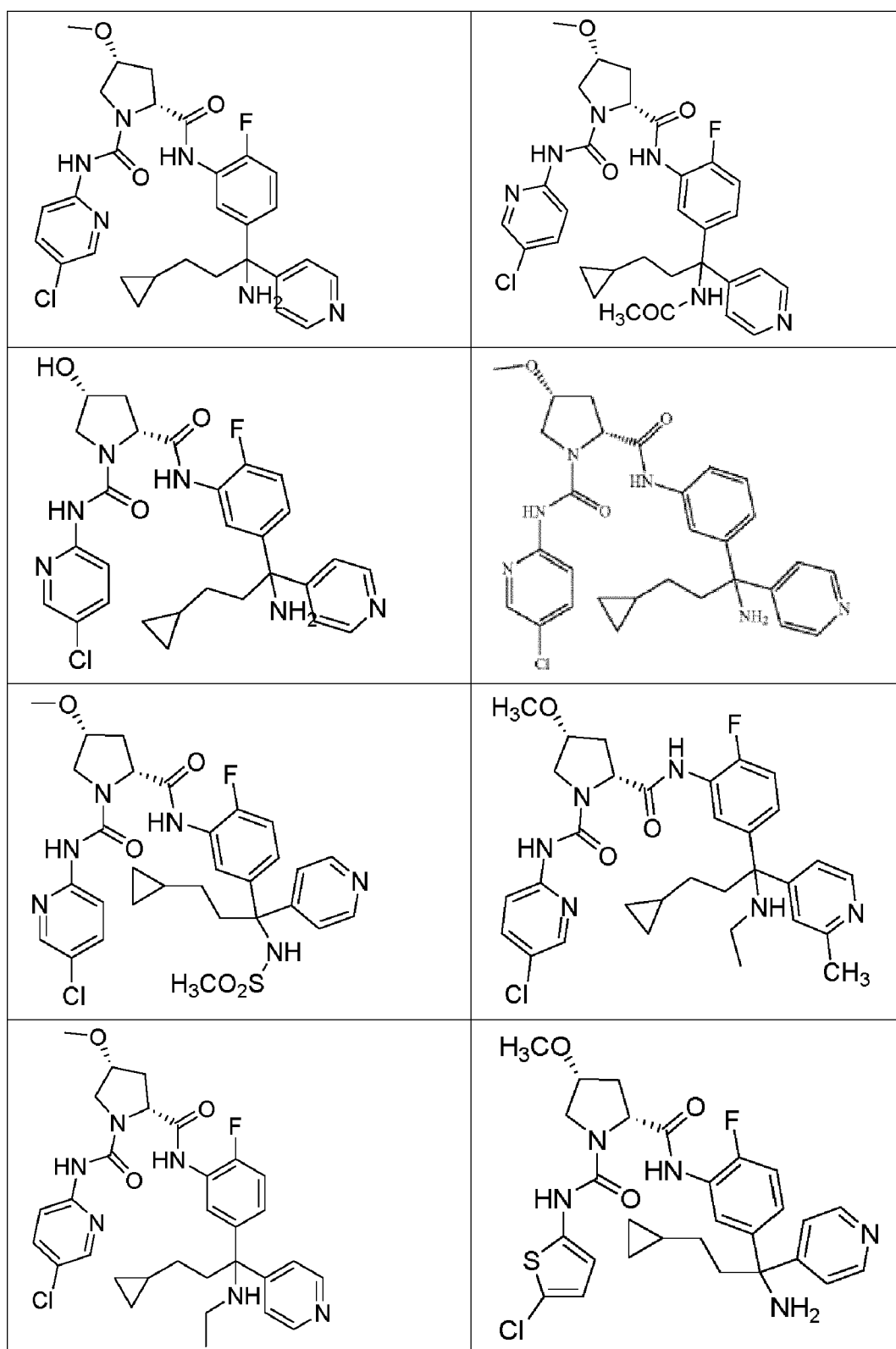
- “opcionalmente sustituido” significa no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes, cada uno de ellos seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, azida, alquilo(C₁-C₁₀), arilo(C₆-C₁₀)alquilo(C₁-C₁₀), alqueno(C₂-C₁₀), alquino(C₂-C₁₀), cicloalquilo(C₃-C₁₂), hidroxilo, alcoxi(C₁-C₁₀), amino (por ejemplo, -NH₂, -NH(alquilo(C₁-C₆)), -N(alquilo(C₁-C₆))₂), nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio(C₁-C₁₀), sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, arilo(C₆-C₁₀), heteroarilo, fluoroalquilo(C₁-C₁₀), ciano, -C(O)Oalquilo(C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NHalquilo(C₁-C₆), -C(O)N(alquilo(C₁-C₆))₂, y haloalquilo(C₁-C₆).
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ representa -OH, -OR^c, -NH₂, -NHR^c, -NR^cR^d, alquilo(C₁-C₁₀), arilo(C₆-C₁₀), heteroarilo, halo, haloalquilo(C₁-C₁₀), cicloalquilo(C₃-C₁₂), -OC(O)R^c, -NHC(O)R^c, o -NR^cC(O)R^d.
 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R¹ representa -OH, -OR^c, -NH₂, alquilo(C₁-C₁₀), arilo(C₆-C₁₀), halo, haloalquilo(C₁-C₁₀), cicloalquilo(C₃-C₁₂), u -OC(O)R^c; y en donde n es 1 o n es 2.
 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde n es 1; y en donde R¹ representa -OH, -O(alquilo(C₁-C₆)), -OC(O)(alquilo(C₁-C₆)), -NH₂, o alquilo(C₁-C₆).
 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde n es 2; y en donde las dos ocurrencias de R¹ son geminales.
 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en donde:
 - (a) una ocurrencia de R¹ representa -OH u -OR^c; y la otra ocurrencia de R¹ representa arilo(C₆-C₁₀) o heteroarilo;
 - (b) una ocurrencia de R¹ representa -OH u -OR^c; y la otra ocurrencia de R¹ representa haloalquilo(C₁-C₁₀); o
 - (c) ambas ocurrencias de R¹ son halo.
 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R² representa arilo(C₆-C₁₀) o heteroarilo, sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -OH, halo, -NH₂, -NH(alquilo(C₁-C₆)), -N(alquilo(C₁-C₆))₂, -CN, -NO₂, alquilo(C₁-C₆), haloalquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆), -C(O)OH, -C(O)Oalquilo(C₁-C₆), -C(O)NH₂, -C(O)NHalquilo(C₁-C₆), y -C(O)N(alquilo(C₁-C₆))₂; preferentemente en donde R² representa (halo)arilo(C₆-C₁₀) o (halo)heteroarilo.
 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde V representa arilo(C₆-C₁₀) opcionalmente sustituido.
 9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde Z está ausente, o en donde Z representa uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, haloalquilo(C₁-C₁₀), -NO₂ y -CN.
 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde Z representa un caso de halo; o en donde Z representa un caso de fluoro.
 11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde X representa -C(NH₂)-, -C(NH(R^c))-, -C(NR^cR^d)-, -C(NHS(O)_pR^c)-, -C(NHC(O)R^c)-, -C(NHC(O)NH₂)-, -C(NHC(O)NHR^c)-, o -C(NHC(O)NR^cR^d)-.
 12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde X representa -C(NH₂)-, -C(NH(cicloalquilo(C₃-C₁₂)) alquilo(C₁-C₁₀))-; -C(NHalquilo(C₁-C₆))-; -C(NHS(O)_p alquilo(C₁-C₆))-; en donde p es 1 o 2; -C(NHC(O)NH(arilo(C₆-C₁₀)))- opcionalmente sustituido; C(NHC(O)NH(heteroarilo))- opcionalmente sustituido; o -C(NHC(O)(alquilo(C₁-C₆)))-.
 13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde R³ representa arilo(C₆-C₁₀) opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, preferentemente en donde R³ representa fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en -CN, halo, -NO₂, alquilo(C₁-C₆) y haloalquilo(C₁-C₆); o en donde R³ representa piridilo.
 14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde R^{3a} está ausente o representa halo, alquilo(C₁-C₁₀), -CF₃, -OCF₃, arilo(C₆-C₁₀), heteroarilo, -C(O)NH₂, ciano, -NHC(O)alquilo(C₁-C₁₀), -SO₂ alquilo(C₁-C₁₀), -SO₂NH₂, -NO₂, -NR^aC(O)R^b, -C(O)NR^cR^d, -NR^aC(O)NR^cR^d, -C(=NR^a)NR^cR^d, -NHC(=NR^a)NR^cR^d, -SO₂NR^cR^d, -NR^aSO₂NR^cR^d, -NR^aSO₂alquilo(C₁-C₁₀), -NR^aSO₂R^a, -S(O)_pR^a, o -(CF₂)_rCF₃.
 15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde Y representa un enlace y/o en donde R⁴ representa H, (cicloalquilo(C₃-C₁₂)) alquilo(C₁-C₁₀) o (ciclopropil)alquilo(C₁-C₆).
 16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de la siguiente tabla:

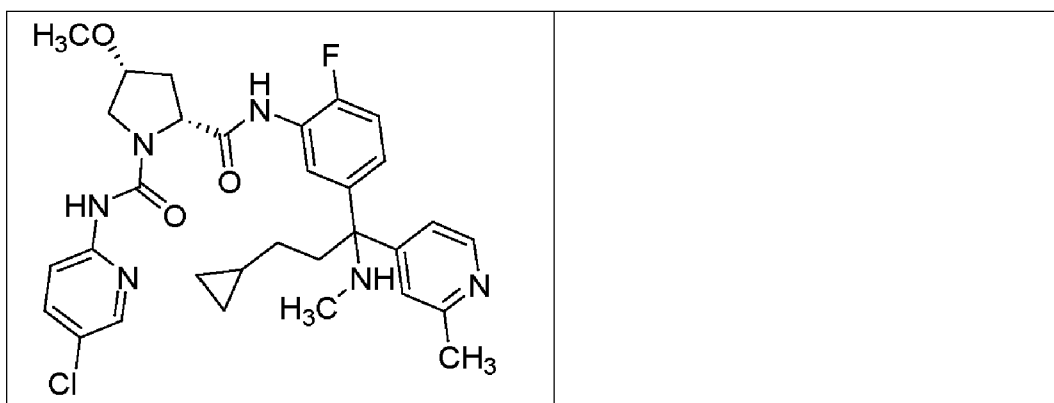












17. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un portador farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en donde la composición farmacéutica se formula para administración parenteral o administración oral.
18. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección caracterizada por una actividad no deseada de la caliceína plasmática; en donde la enfermedad o afección caracterizada por una actividad no deseada de la caliceína plasmática se selecciona del grupo que consiste en ictus, inflamación, lesión por reperfusión, infarto agudo de miocardio, trombosis venosa profunda, afección posterior al tratamiento fibrinolítico, angina de pecho, edema, angioedema, angioedema hereditario, sepsis, artritis, hemorragia, pérdida de sangre durante la circulación extracorporeal, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes mellitus, retinopatía, retinopatía diabética, edema macular diabético, degeneración macular diabética, edema macular asociado a la edad, degeneración macular asociada a la edad, retinopatía proliferativa, neuropatía, hipertensión, edema cerebral, aumento de la excreción de albúmina, macroalbuminuria y nefropatía.
19. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la enfermedad o afección caracterizada por una actividad no deseada de la caliceína plasmática es angioedema.
20. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la enfermedad o afección caracterizada por una actividad no deseada de caliceína plasmática es angioedema hereditario.