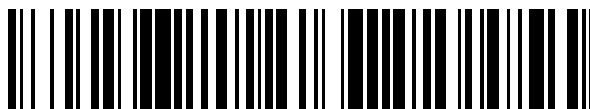


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 642 765**

51 Int. Cl.:

C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/336 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 303/32 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014** **PCT/US2014/026987**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014** **WO14152134**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014** **E 14722443 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2017** **EP 2970224**

54 Título: **Inhibidores de proteasa de epoxi cetona tripeptídica**

30 Prioridad:

14.03.2013 US 201361785608 P
14.03.2013 US 201361786086 P
18.07.2013 US 201361847780 P
22.07.2013 US 201361856847 P
27.09.2013 US 201361883843 P
27.09.2013 US 201361883798 P
19.02.2014 US 201461941798 P
13.03.2014 AR P014100970

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.11.2017

73 Titular/es:

ONYX THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, CA 91320-1799, US

72 Inventor/es:

MCMINN, DUSTIN;
JOHNSON, HENRY;
BOWERS, SIMEON y
MOEBIUS, DAVID, C.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 642 765 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 proteasa de epoxi cetona tripeptídica

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

- 5 Esta descripción se refiere a inhibidores de proteasa de epoxi cetona tripeptídica, incluyendo métodos para preparar y usar los mismos.

Descripción de la tecnología relacionada

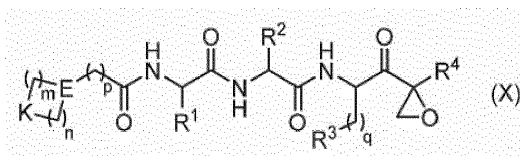
- 10 En eucariotas, la degradación de las proteínas está mediada predominantemente por la vía de la ubiquitina, en la que las proteínas marcadas para su destrucción se unen al aminoácido 76 del polipéptido ubiquitina. Una vez marcadas, las proteínas ubiquitinadas sirven entonces como sustratos para el proteosoma 26S, una proteasa multicatalítica, que escinde las proteínas en péptidos cortos mediante la acción de sus tres principales actividades proteolíticas. Al tiempo que tiene una función general en la renovación intracelular de las proteínas, la degradación mediada por el proteasoma también desempeña una función clave en muchos procesos tales como la presentación de antígenos del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase I, apoptosis, regulación del crecimiento celular, activación del NF-κB, procesamiento de antígenos y transducción de señales pro-inflamatorias.

- El proteasoma 20S es un complejo proteasa multicatalítico con forma cilíndrica de 700 kDa que comprende 28 subunidades organizadas en cuatro anillos. En levaduras y otros eucariotas, 7 subunidades α diferentes forman los anillos externos y 7 subunidades β diferentes comprenden los anillos internos. Las subunidades α sirven como sitios de unión para los complejos reguladores para el 19S (PA700) y 11S (PA28), así como una barrera física para la cámara proteolítica interna formada por los dos anillos de las subunidades β. Por lo tanto, *in vivo*, se cree que el proteasoma existe como una partícula 26S ("el proteasoma 26S"). Los experimentos *in vivo* han demostrado que la inhibición de la forma 20S del proteasoma puede correlacionarse fácilmente con la inhibición del proteasoma 26S. La escisión de las pro-secuencias amino-terminal de las subunidades β durante la formación de las partículas expone restos treonina amino-terminal, que sirven como los nucleófilos catalíticos. Las subunidades responsables de la actividad catalítica en proteasomas por tanto poseen un resto nucleófilo amino terminal, y estas subunidades pertenecen a la familia de hidrolasas nucleófilas N-terminal (Ntn) (en las que el resto nucleófilo N-terminal es, por ejemplo, Cys, Ser, Thr, y otros restos nucleófilos). Esta familia incluye, por ejemplo, penicilina G acilasa (PGA), penicilina V acilasa (PVA), glutamina PRPP amidotransferasa (GAT), y glicosilasparaginasa bacteriana. Además de las subunidades β expresadas ubicuamente, los vertebrados superiores también poseen tres subunidades β inducibles del interferón-γ (LMP7, LMP2 y MECL1), que reemplazan a sus homólogos normales, β5, β1 y β7 respectivamente, alternado de esta manera las actividades catalíticas del proteasoma. Mediante el uso de diferentes sustratos peptídicos, se han definido tres actividades proteolíticas principales para el proteasoma 20S de eucariotas: actividad de tipo quimiotripsina (CT-L), que escinde después de restos hidrófobos grandes; actividad de tipo tripsina (T-L), que se escinde después de restos básicos; y actividad hidrolizante del péptido peptidil glutamilo (PGPH), que escinde después de restos ácidos. También se han descrito para el proteasoma dos actividades adicionales menos caracterizadas: actividad BrAAP, que escinde después de aminoácidos de cadena ramificada; y actividad SNAAP, que escinde después de pequeños aminoácidos neutros. Parece que los diferentes sitios catalíticos contribuyen a las principales actividades proteolíticas del proteasoma, ya que los inhibidores, mutaciones puntuales en las subunidades β y el intercambio de las subunidades β que inducen el interferón γ modifican estas actividades en diversos grados.

Serán útiles nuevas composiciones y métodos para preparar y formular inhibidores proteasómicos.

Compendio de la invención

Se proporcionan en el presente documento compuestos de fórmula general (X):



- 45 con sustituyentes definidos como se analiza en detalle a continuación.

También se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 50 Los compuestos y composiciones que se proporcionan en el presente documento son útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos, tales inflamación y enfermedad neurodegenerativa. Las enfermedades específicamente

contempladas incluyen, pero sin limitación, artritis reumatoide, lupus, esclerosis múltiple y enfermedad de Crohn. Por consiguiente, se describe en el presente documento un método para tratar tal enfermedad o trastorno en un paciente, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición como se proporciona en la presente para causar un efecto terapéutico.

- 5 A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que comúnmente entiende un experto en la técnica al que pertenece esta descripción. Los métodos y materiales se describen en el presente documento para su uso en la presente divulgación; también pueden usarse otros métodos y materiales adecuados conocidos en la técnica. Los materiales, métodos y ejemplos son solo ilustrativos y no pretenden ser limitativos.
- 10 Otras características y ventajas de la divulgación serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y las figuras, y a partir de las reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

- 15 Para las expresiones "por ejemplo" y "tal como" y sus equivalencias gramaticales, se entiende que van seguidas de la expresión "y sin limitación" a menos que se indique explícitamente otra cosa. Tal como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" está destinado a explicar las variaciones debidas al error experimental. Se entiende que todas las mediciones indicadas en el presente documento se modifican con el término "aproximadamente", independientemente de que el término se use explícitamente, a menos que se indique explícitamente otra cosa. Tal como se usa en el presente documento, las formas singulares "un", "una" y "el/la"
- 20 incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

- Como se usa en el presente documento, las estructuras químicas que contienen uno o más estereocentros representados con enlaces en líneas discontinuas y en negrita (es decir,  y ) pretenden indicar la estereoquímica absoluta del uno o más estereocentros presentes en la estructura química. Como se usa en el presente documento, los enlaces simbolizados por una línea sencilla no indican una estereo-preferencia. A menos
- 25 que se indique otra cosa por el contrario, las estructuras químicas que incluyen uno o más estereocentros que se ilustran en el presente documento sin indicar estereoquímica absoluta o relativa incluyen todas las formas estereoisoméricas posibles del compuesto (p. ej., diastereómeros, enantiómeros) y mezclas de los mismos. Las estructuras con una única línea en negrita o discontinua, y al menos una línea simple adicional, incluyen una única serie enantiomérica de todos los diastereómeros posibles.

- 30 La resolución de mezclas racémicas de compuestos se puede realizar mediante cualquiera de los numerosos procedimientos conocidos en la técnica. Un método ejemplar incluye recristalización fraccionada usando un ácido de resolución quiral que es un ácido orgánico ópticamente activo que forma sal. Los agentes de resolución adecuados para procedimientos de recristalización fraccional son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos tales como ácido canforsulfónico. Otros agentes
- 35 de resolución adecuados para métodos de cristalización fraccionada incluyen formas estereoisoméricamente puras de metilbencilamina (p. ej., formas S y R, o formas diastereoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1,2-diaminociclohexano y similares.

- La resolución de mezclas racémicas también puede realizarse por elución sobre una columna empaquetada con un agente de resolución ópticamente activo (p. ej., dinitrobenzoilfenilglicina). Las composiciones de disolvente de elución adecuadas pueden determinarse por un experto en la técnica.
- 40

- Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden incluir también todos los isótopos de átomos que se producen en los compuestos intermedios o finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen hidrógeno, tritio
- 45 y deuterio.

- El término "compuesto", tal como se utiliza en el presente documento, pretende incluir todos los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros e isótopos de las estructuras representadas. Los compuestos identificados en el presente documento por nombre o estructura como una forma tautomérica particular están destinados a incluir otras formas tautoméricas a menos que se especifique otra cosa.

- 50 Todos los compuestos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden encontrar junto con otras sustancias tales como agua y disolventes (p. ej., hidratos y solvatos).

- El término "alquilo C_{x-y}" se refiere a grupos hidrocarburo saturados sustituidos o sin sustituir, incluyendo grupos alquilo de cadena lineal y grupos alquilo de cadena ramificada que contienen de x a y carbonos en la cadena. Por ejemplo, alquilo C₁₋₇ se refiere a grupos alquilo que tienen un número de átomos de carbono que incluye todo el
- 55 intervalo (es decir, de 1 a 7 átomos de carbono), así como todos los subgrupos (p. ej., 1-6, 2-7, 1-5, 3-6, 1, 2, 3, 4, 5, 6, y 7 átomos de carbono). Los términos "alqueno C_{2-y}" y "alquino C_{2-y}" se refieren a grupos alifáticos insaturados

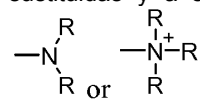
sustituídos o no sustituídos análogos en longitud, y a posibles sustituciones en los alquilo descritos anteriormente, pero que contienen al menos un doble o un triple enlace, respectivamente.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo con un oxígeno unido al mismo. Los grupos alcoxi representativos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, terc-butoxi y similares. Un "éter" es dos hidrocarburos unidos covalentemente por un oxígeno. Consecuentemente, el sustituyente de un alquilo que hace que el alquilo sea un éter es o se parece a un alcoxi.

El término, "alcoxialquilo C_{x-y}" se refiere a un grupo alquilo C_{x-y}, como se ha definido previamente, sustituido con un grupo alcoxi. Por ejemplo, el término "alcoxialquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo alcoxi, formando así un éter.

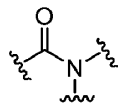
El término "aralquilo C_{x-y}" se refiere a un grupo alquilo C_{x-y}, como se ha definido previamente, sustituido con un grupo arilo. Por ejemplo, el término "aralquilo C₁₋₆", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo arilo.

Los términos "amina" y "amino" están reconocidos en la técnica y se refieren tanto a aminas sustituidas como no sustituidas y a sales de las mismas, p. ej., un resto que puede representarse por las fórmulas generales:



, donde cada grupo R representa independientemente un hidrógeno, un alquilo, un alquenoilo, - (CH₂)_b-T, o dos de los grupos R tomados junto con el átomo de N al que están unidos completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura anular; T representa un arilo, un cicloalquilo, un cicloalquenoilo, un heterociclilo o un policiclilo; y b es cero o un número entero de 1 a 8. En ciertas realizaciones, un grupo amino es básico, lo que significa que la forma protonada tiene un pKa por encima de 7,00. En algunas realizaciones, los términos "amina" y "amino" se refieren a un resto que está unido covalentemente a un átomo de nitrógeno sin sustituir o sustituido.

Los términos "amida" y "amido" están reconocidos en la técnica como un carbonilo sustituido con amino e incluyen



un resto que puede representarse por la fórmula general: . En algunas realizaciones, la amida no incluirá imidas, que pueden ser inestables.

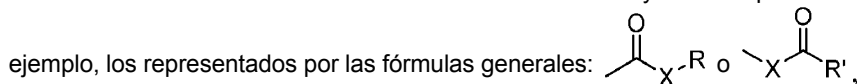
El término "arilo", como se usa en el presente documento, incluye grupos aromáticos de un solo anillo, sustituidos o sin sustituir, de 5, 6 y 7 miembros, en los que cada átomo del anillo es carbono. El término "arilo" también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos colindantes donde al menos uno de los anillos es aromático, p. ej., los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilo, cicloalquenoilo, cicloalquinoilo, arilo, heteroarilo y/o heterociclilo. Los grupos arilo incluyen benceno, naftaleno, fenantreno, fenol, anilina y similares. En algunas realizaciones, un anillo de arilo puede estar sustituido con un halógeno, tal como flúor.

Los términos "carbociclo" y "carbociclilo", como se usan en el presente documento, se refieren a un anillo no aromático, sustituido o sin sustituir, de 3 a 7 miembros en el que cada átomo del anillo es carbono. El anillo puede estar completamente saturado o puede tener uno o más enlaces insaturados de tal forma que el anillo siga siendo no aromático. Los términos "carbociclo" y "carbociclilo" también incluyen sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos colindantes donde al menos uno de los anillos es carbocíclico, p. ej., los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilo, cicloalquenoilo, cicloalquinoilo, arilo, heteroarilo y/o heterociclilo. Los carbociclilos incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo y 4-metilciclohexilo. Los ejemplos de carbociclilos policíclicos incluyen biciclo[2.2.1]heptanilo, espiro[2.4]heptanilo, norbornilo y adamantilo.

El término "cicloalquilo" tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un anillo saturado sustituido o no sustituido de 3 a 7 miembros en el que cada átomo del anillo es carbono. El término "cicloalquilo" también incluye sistemas anulares policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que uno o más átomos de carbono son comunes a dos anillos adyacentes en los que al menos uno de los anillos es un cicloalquilo.

El término "cicloalquenoilo" tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un anillo sustituido o no sustituido de 3 a 7 miembros en el que cada átomo del anillo es carbono. El anillo tiene uno o más enlaces insaturados de tal forma que el anillo siga siendo no aromático. El término "cicloalquenoilo" también incluye sistemas anulares policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que uno o más átomos de carbono son comunes a dos anillos adyacentes en los que al menos uno de los anillos es un cicloalquenoilo.

El término "carbonilo" está reconocido en la técnica e incluye restos que contienen un grupo C = O, tales como, por



en donde X es un enlace o representa un oxígeno o un azufre, y R representa un hidrógeno, un alquilo, un alqueno, $-(CH_2)_b-T$ o una sal farmacéuticamente aceptable, R' representa un hidrógeno, un alquilo, un alqueno o $-(CH_2)_b-T$, donde m y T son como se han definido anteriormente. Cuando X es un oxígeno y R o R' no es hidrógeno, la fórmula representa un "éster". Cuando X es un oxígeno y R es un hidrógeno, la fórmula representa un "ácido carboxílico".

- 5 El término "heteroaralquilo C_{x-y} " se refiere a un grupo alquilo C_{x-y} , como se ha definido previamente, sustituido con un grupo heteroarilo. Por ejemplo, el término "heteroaralquilo C_{1-6} ", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con un grupo heteroarilo.

10 El término "heteroarilo" incluye estructuras anulares aromáticas sustituidas o no sustituidas de 5 a 7 miembros, por ejemplo, anillos de 5 a 6 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen de uno a cuatro heteroátomos. 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 colindantes donde al menos uno de los anillos es heteroaromático, p. ej., los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo y/o heterociclo. Los grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina, y similares. En algunas realizaciones, un anillo heteroarilo puede estar sustituido con un halógeno, tal como flúor.

15 El término "heteroátomo" como se usa en el presente documento, significa un átomo de cualquier elemento distinto de carbono o hidrógeno. Por ejemplo, los heteroátomos incluyen nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre.

20 El término "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" se refiere a estructuras anulares no aromáticas de 3 a 10 miembros sustituidas o no sustituidas, por ejemplo, anillos de 3 a 7 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen de uno a cuatro heteroátomos. El anillo puede estar completamente saturado (p. ej., heterocicloalquilo) o puede tener uno o más enlaces insaturados de manera que el anillo permanezca no aromático (p. ej., heterocicloalqueno). El término "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" también incluye sistemas de anillo policíclico que tienen uno o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes en los que al menos uno de los anillos es heterocíclico, p. ej., los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo, heteroarilo y/o heterociclo. Los grupos heterociclilo incluyen, por ejemplo, piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, lactonas, lactamas y similares.

25 El término "hidroxialquilo C_{x-y} " se refiere a un grupo alquilo C_{x-y} , como se ha definido previamente, sustituido con un grupo hidroxilo. Por ejemplo, el término "hidroxialquilo C_{1-6} " se refiere a un grupo alquilo C_{1-6} sustituido con un grupo hidroxilo.

- 30 El término "tioéter" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que tiene un resto de azufre unido al mismo. En algunas realizaciones, el "tioéter" está representado por $-S$ -alquilo. Los grupos tioéter representativos incluyen metiltio, etiltio, y similares.

35 El término "sustituido" se refiere a restos que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más átomos distintos de hidrógeno de la molécula. Se entenderá que "sustitución" o "sustituido con" incluye la condición implícita de que dicha sustitución es según la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución da como resultado un compuesto estable, p. ej., que no se experimenta espontáneamente transformación tal como transposición, ciclación, eliminación, etc. Como se usa en el presente documento, el término "sustituido" se contempla para incluir todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes permisibles pueden ser uno o más e iguales o diferentes para compuestos orgánicos apropiados. Para los fines de esta divulgación, los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente permisible de compuestos orgánicos descritos en el presente documento que satisfagan las valencias de los heteroátomos. Los sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, un resto alquilo, alqueno, alquino, un halógeno, un hidroxilo, un carbonilo (tal como un carboxilo, un éster, un tioéster, un alcóxicarbonilo, un formilo o un acilo), un tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato o un tioformato), un alcóxilo, un fosforilo, un fosfato, un fosfonato, un fosfinato, un amino, un amido, una amidina, una imina, un ciano, un nitro, un azido, un sulfhidrilo, un alquiltio, un sulfato, un sulfonato, un sulfamoilo, un sulfonamido, un sulfonilo, un carbociclilo (p. ej., cicloalquilo, cicloalqueno), un heterociclilo (p. ej., heterocicloalquilo), un aralquilo, un heteroaralquilo o un aromático (es decir, arilo) o heteroaromático (es decir, heteroarilo). Los expertos en la técnica entenderán que los restos sustituidos en la cadena hidrocarbonada pueden estar sustituidos, si es apropiado. En algunas realizaciones, el sustituyente es un halógeno, tal como flúor. Cuando un grupo funcional químico incluye más de un sustituyente, los sustituyentes pueden estar unidos al mismo átomo de carbono o a dos o más átomos de carbono diferentes. Un grupo funcional químico sustituido puede incluir por sí mismo uno o más sustituyentes.

- 55 En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento, o sales de los mismos, están sustancialmente aislados o purificados. Por "sustancialmente aislado" se refiere a que el compuesto está al menos parcialmente o sustancialmente separado del entorno en el que se formó o se detectó. La separación parcial puede incluir, por ejemplo, una composición enriquecida en los compuestos proporcionados en el presente documento. La separación sustancial puede incluir composiciones que contienen al menos aproximadamente el 50 %, al menos

aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 95 %, al menos aproximadamente el 97 %, o al menos al menos aproximadamente el 99 % en peso de los compuestos, o una sal de las mismas. Los métodos para aislar compuestos y sus sales son rutinarios en la técnica.

- 5 La expresión tratamiento "profiláctico o terapéutico" se reconoce en la técnica e incluye la administración al huésped de una o más de las composiciones objeto. Si la composición objeto se administra antes de la manifestación clínica de la afección no deseada (p. ej., enfermedad u otro estado indeseado del animal huésped) entonces el tratamiento es profiláctico (es decir, protege al huésped contra el desarrollo de la afección no deseada), mientras que si la composición objeto se administra después de la manifestación de la afección no deseada, el tratamiento es terapéutico (es decir, está destinado a disminuir, mejorar o estabilizar la afección indeseada existente o efectos secundarios de la misma).

El término "proteasoma" como se usa en el presente documento pretende incluir proteasomas inmunitarios y constitutivos. En algunas realizaciones, un compuesto de la divulgación inhibe preferiblemente el inmunoproteasoma.

- 15 El término "i20S" como se utiliza en el presente documento se refiere al inmunoproteasoma 20S.

El término "c20S" como se usa en el presente documento, se refiere al proteasoma constitutivo 20S.

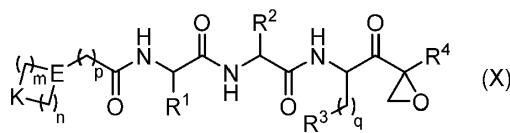
- Como se usa en el presente documento, el término "inhibidor" pretende describir un compuesto que bloquea o reduce una actividad de una enzima o sistema de enzimas, receptores u otro objetivo farmacológico (por ejemplo, inhibición de la escisión proteolítica de sustratos peptídicos fluorogénicos estándar, tales como succinil-Leu-Leu-Val-Tyr-AMC, Boc-Leu-Leu-Arg-AMC y Z-Leu-Leu-Glu-AMC, inhibición de diversas actividades catalíticas del proteasoma 20S). Un inhibidor puede actuar con inhibición competitiva, o no competitiva. Un inhibidor puede unirse de manera reversible o irreversible, y por lo tanto, el término incluye compuestos que son sustratos suicidas de una enzima. Un inhibidor puede modificar uno o más sitios en o cerca del sitio activo de la enzima, o puede causar un cambio conformacional en otra parte de la enzima. El término inhibidor se utiliza en el presente documento más ampliamente que la bibliografía científica, para incluir también otras clases de agentes farmacológica o terapéuticamente útiles, tales como agonistas, antagonistas, estimulantes, cofactores y similares.

- Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto con respecto al método de tratamiento objeto, se refiere a una cantidad del compuesto o compuestos en una preparación que, cuando se administra como parte de un régimen de dosificación deseado (a un paciente, p. ej., un ser humano) alivia un síntoma, mejora una afección, o retarda la aparición de enfermedades de acuerdo con estándares clínicamente aceptables para el trastorno o afección a tratar o el fin cosmético, p. ej., con una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico.

Tal como se usa en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" incluye revertir, reducir o detener los síntomas, signos clínicos y patología subyacente de una afección de manera que se mejore o estabilice la afección de un paciente.

35 Compuestos

En un aspecto, la divulgación proporciona un compuesto que tiene una estructura de Fórmula (X), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde:

- 40 cada uno de m y n es independientemente 0, 1 o 2, y m + n = 2, 3, o 4;
 p es 0 o 1;
 q es 0, 1, o 2;
 K se selecciona del grupo que consiste en CR⁵R⁶, NR⁷, N(C=O)OR⁷, -NH-(C=O)-, O, S, SO, y SO₂;
 E es N o CR⁷;
 45 R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, y heterocicloalquilo de 3-6 miembros, en donde R¹ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, OR⁷, SR⁷, N(R⁷)₂, CN, y (C=O)N(R⁷)₂;

R^2 es alquileo C_{1-2} -G o $(C=O)$ -G; en donde G se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, y piridinona, con la condición de que cuando R^2 sea CH_2 fenilo, el fenilo esté sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OR^7 , halo, alquilo C_{1-3} , OCF_3 , SO_2R^7 , $(C=O)N(R^7)_2$, CN, y $SO_2N(R^7)_2$;

- 5 R^3 se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C_{3-7} , cicloalqueno C_{3-7} , un heterocicloalquilo de 3-7 miembros, y un heterocicloalqueno de 3-7 miembros, en donde R^3 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, $=O$, OR^7 , SR^7 , $N(R^7)_2$, $O(C=O)N(R^7)_2$, y alquilo C_{1-6} ;

R^4 es H o alquilo C_{1-3} ;

- 10 cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, OH, halo, alquilo C_{1-3} , y CF_3 , o R^5 y R^6 junto con el carbono al que están unidos forman $C=O$ o $\begin{array}{c} \text{W} \\ | \\ \text{C} - \text{C} \end{array}_r$, en donde W es O o NR^7 , y r es 1, 2 o 3; y cada R^7 es independientemente H o alquilo C_{1-6} .

En algunas realizaciones, m es 0. En diversas realizaciones, m es 1. En algunas realizaciones, m es 2.

En algunas realizaciones, n es 2. En algunas realizaciones, n es 1. En algunas realizaciones, n es 0.

- 15 En algunas realizaciones, m + n es 2. En diversas realizaciones, m + n es 3. En diversas realizaciones, m + n es 4.

En algunas realizaciones, p es 0, y en diversas realizaciones, p es 1.

En algunas realizaciones, q es 0. En algunas realizaciones, q es 1. En diversas realizaciones, q es 2.

- 20 En algunas realizaciones, p es 0 y m + n es 4. En diversas realizaciones, p es 1 y m + n es 4. En diversas realizaciones, p es 0 y m + n es 3. En diversas realizaciones, p es 1 y m + n es 3. En algunas realizaciones, p es 0 y m + n es 2. En algunas realizaciones, p es 1 y m + n es 2.

En algunas realizaciones, K es CR^5R^6 . En algunas de estas realizaciones, R^5 y R^6 son cada uno independientemente, H, OH, F, CH_3 , o CH_2CH_3 , o R^5 y R^6 junto con el carbono al que están unidos forman $C=O$ o



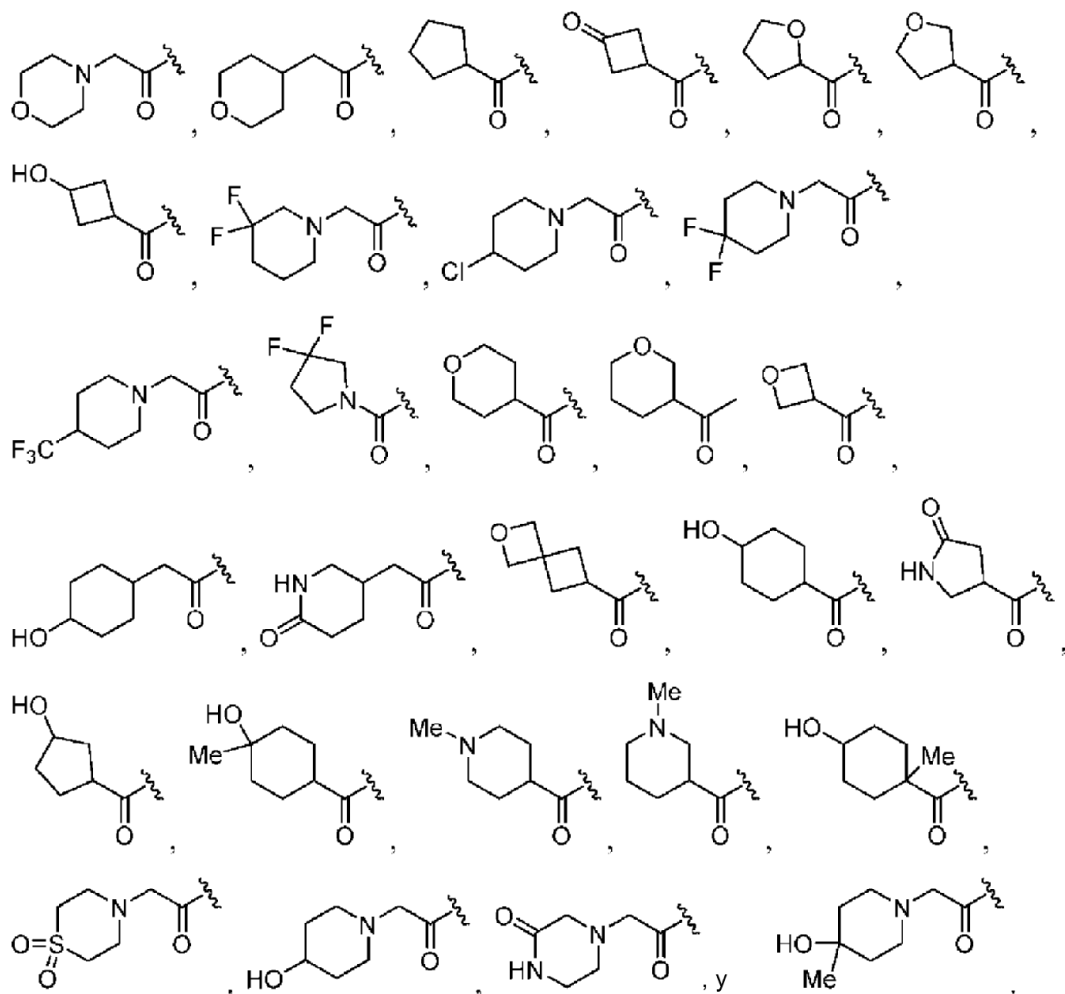
, donde r es 1. Por ejemplo, K se selecciona de $CH(OH)$, $C(CH_3)(OH)$, $C=O$, CH_2 , CF_2 , $CH(Cl)$, $CH(CF_3)$,



- 25 y $COH(CH_3)$. En algunos casos, K es $CH(OH)$. En diversas realizaciones, K es NR^7 , y R^7 es H, CH_2CH_3 , o CH_3 . Por ejemplo, K puede incluir NCH_3 o NCH_2CH_3 . En algunas realizaciones, K es $N(C=O)OR^7$ (p. ej., $N(C=O)OH$ o $N(C=O)OCH_3$), $-NH(C=O)-$, S, SO, o SO_2 . En diversas realizaciones, K es O.

En algunas realizaciones, E es N. En otras realizaciones, E es CR^7 , tal como, por ejemplo, CH o $C(CH_3)$. En diversas realizaciones, E es N o CH. En algunos casos, E es N o CH y K es O, CH_2 , o $CH(OH)$.

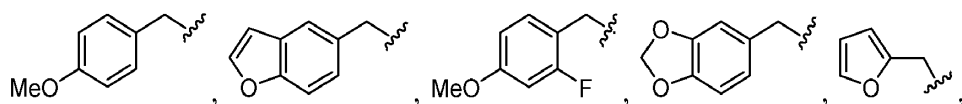
En algunas realizaciones ejemplares, $\begin{array}{c} \text{K} - \text{C} - \text{C} - \text{C} \\ | \quad | \quad | \\ \text{m} \quad \text{p} \quad \text{z} \\ \text{E} \quad \text{O} \end{array}$ se selecciona del grupo que consiste en:

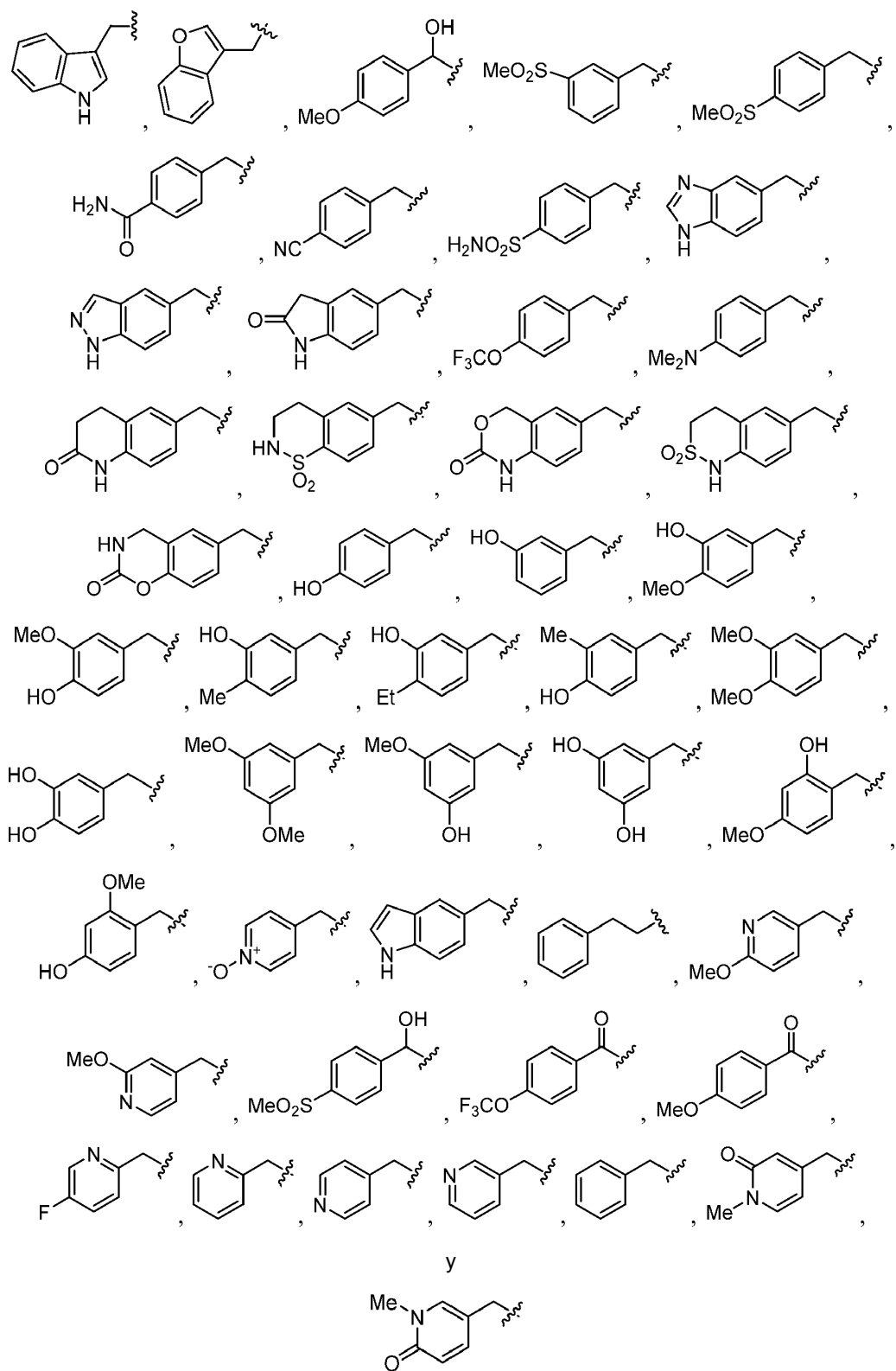


En diversos casos, $\begin{matrix} ()_m E \\ K \end{matrix} \begin{matrix} ()_p \\ \text{---} \end{matrix} \begin{matrix} \text{---} \\ \text{---} \end{matrix}$ se selecciona de , y .

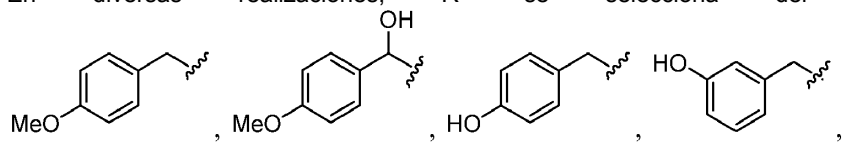
5 En algunas realizaciones, R^1 es alquilo C_{1-6} o R^1 es alquilo C_{1-3} , tal como CH_3 , CH_2OH , CF_3 , $CH(OH)CH_3$, CH_2CN , o CH_2CH_3 . Por ejemplo, R^1 puede seleccionarse de CH_3 , CH_2OH y CH_2CN . En diversas realizaciones, R^1 es alqueno C_{2-6} , tal como $CH_2CH=CH_2$; o alquino C_{2-6} , tal como $CH_2C\equiv CH$. En algunas realizaciones, R^1 es cicloalquilo C_{3-6} , tal como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo. En diversas realizaciones, R^1 es un heterocicloalquilo de 3-6 miembros, tal como, por ejemplo, oxetanilo, tetrahydrofurano, o piperidinilo.

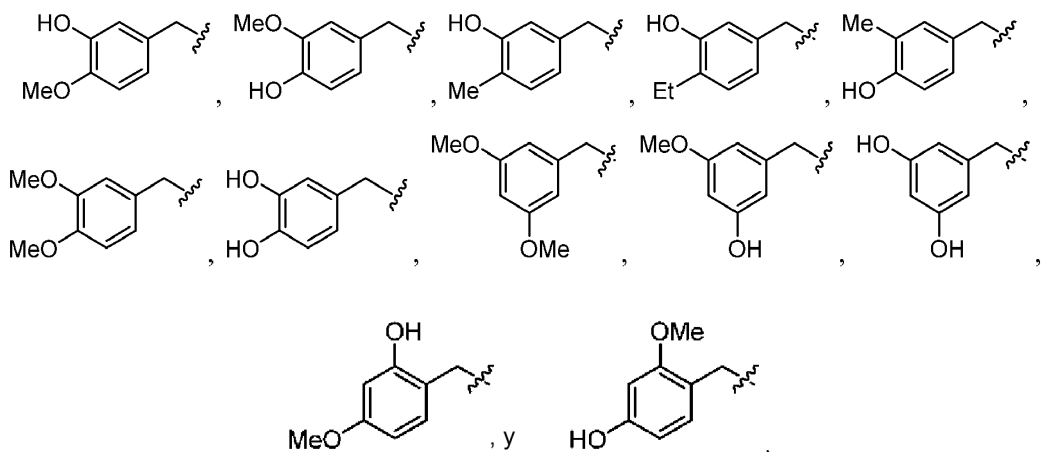
10 En algunas realizaciones, R^2 es alqueno C_{1-2} -heteroarilo, tal como, por ejemplo, CH_2 -heteroarilo. En diversas realizaciones, R^2 es alqueno C_{1-2} -piridinona. En diversas realizaciones, R^2 es alqueno C_{1-2} -arilo. En algunas realizaciones, R^2 es CH_2 -arilo. En algunos casos, R^2 se selecciona del grupo que consiste en:



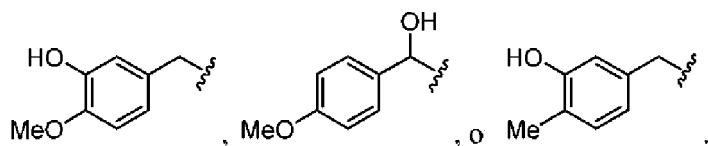


En diversas realizaciones, R^2 se selecciona del grupo que consiste en:



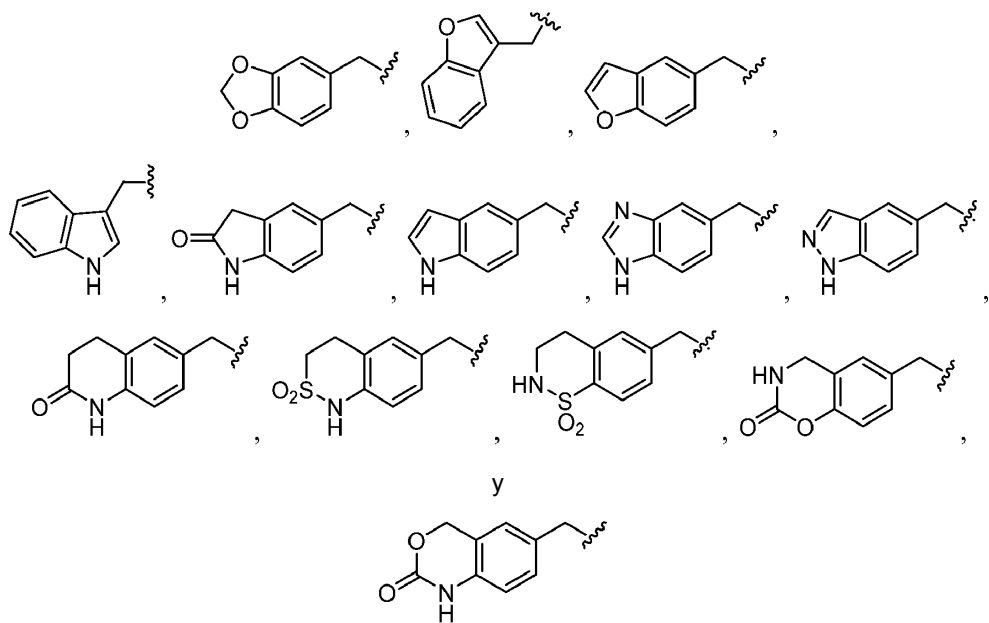


En algunos casos, R^2 es COc1ccc(O)cc1,



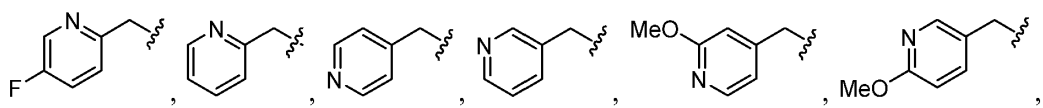
5

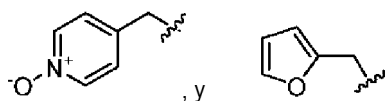
En diversas realizaciones, R^2 se selecciona del grupo que consiste en:



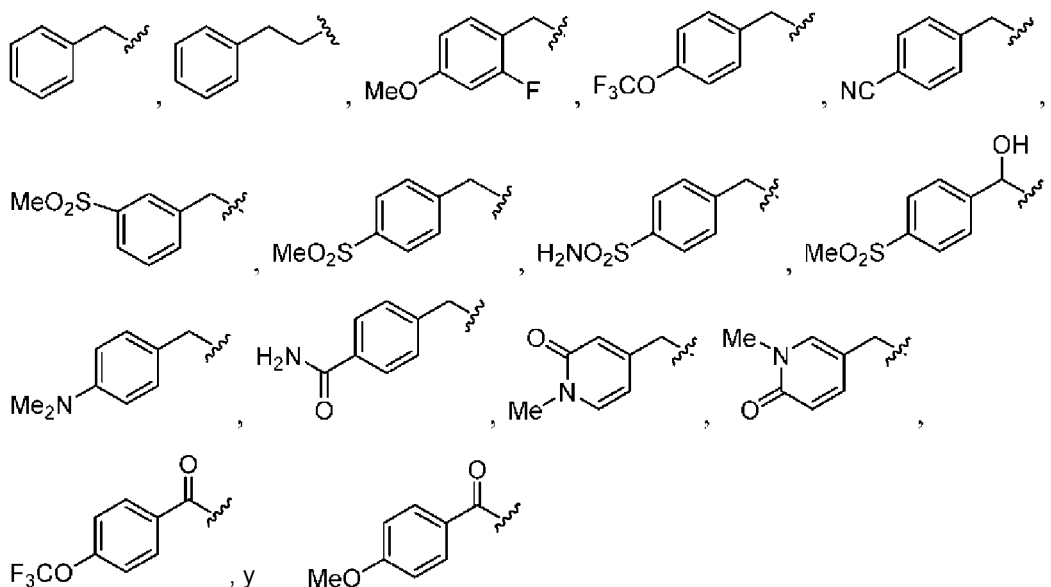
10

En algunas realizaciones, R^2 se selecciona del grupo que consiste en:

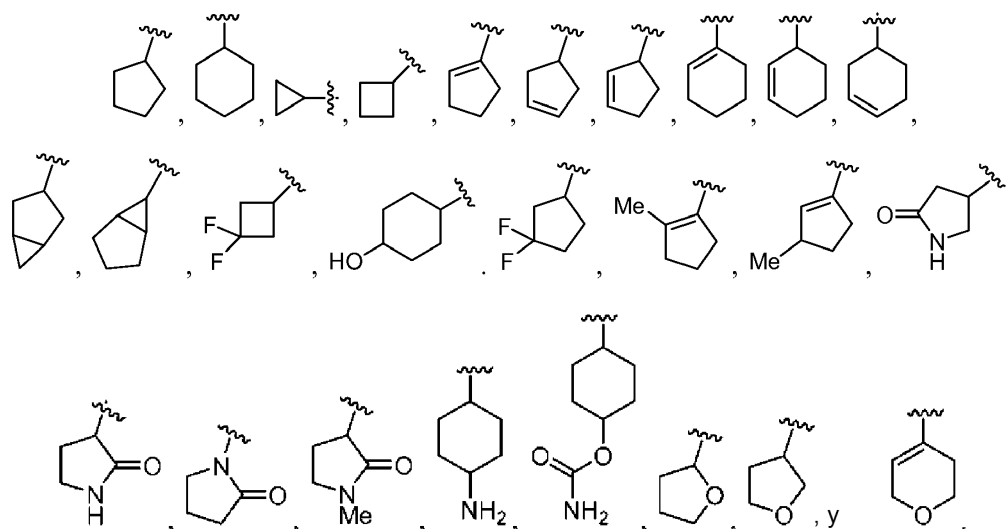


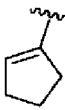
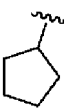
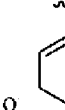
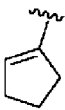
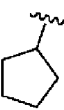


En algunos casos, R^2 se selecciona del grupo que consiste en:

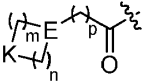


En diversas realizaciones, R³ es cicloalquilo C₃₋₇, tal como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En algunas realizaciones, el cicloalquilo C₃₋₇ está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en OH, F, Me, NH₂, y O(CO)NH₂. En algunos casos, R³ es ciclopentilo o ciclohexilo. En diversas realizaciones, R³ es cicloalquenilo C₃₋₇, tal como ciclopentenilo o ciclohexenilo. En algunas de estas realizaciones, el cicloalquenilo C₃₋₇ está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en OH y Me. En diversas realizaciones, R³ es un heterocicloalquilo de 3-7 miembros, tal como, por ejemplo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolindinilo o pirrolidinonilo. En algunas realizaciones, R³ es un heterocicloalquenilo de 3-7 miembros, tal como, por ejemplo, dihidropiranilo o dihidrofuranilo. Por ejemplo, R³ puede seleccionarse del grupo que consiste en:

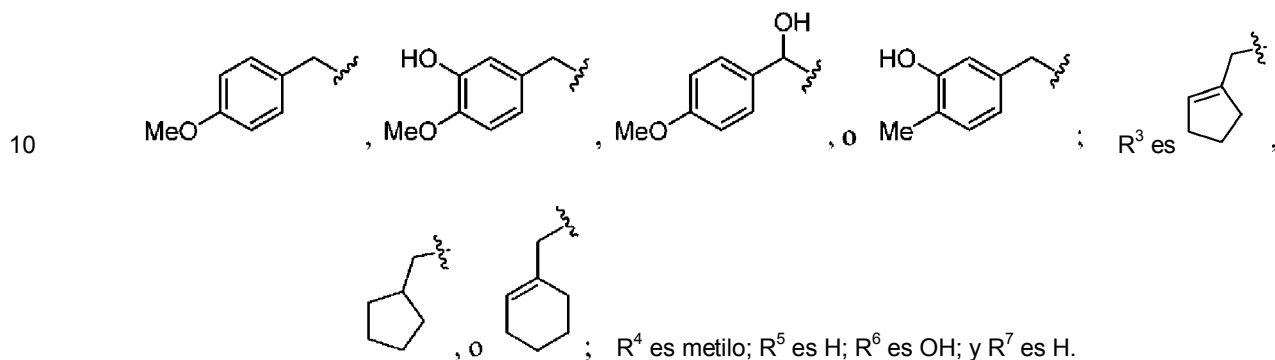


En algunos casos, R³ es , , o . En algunos casos, R³ es , , o  y q es 0 o 1, o q es 1.

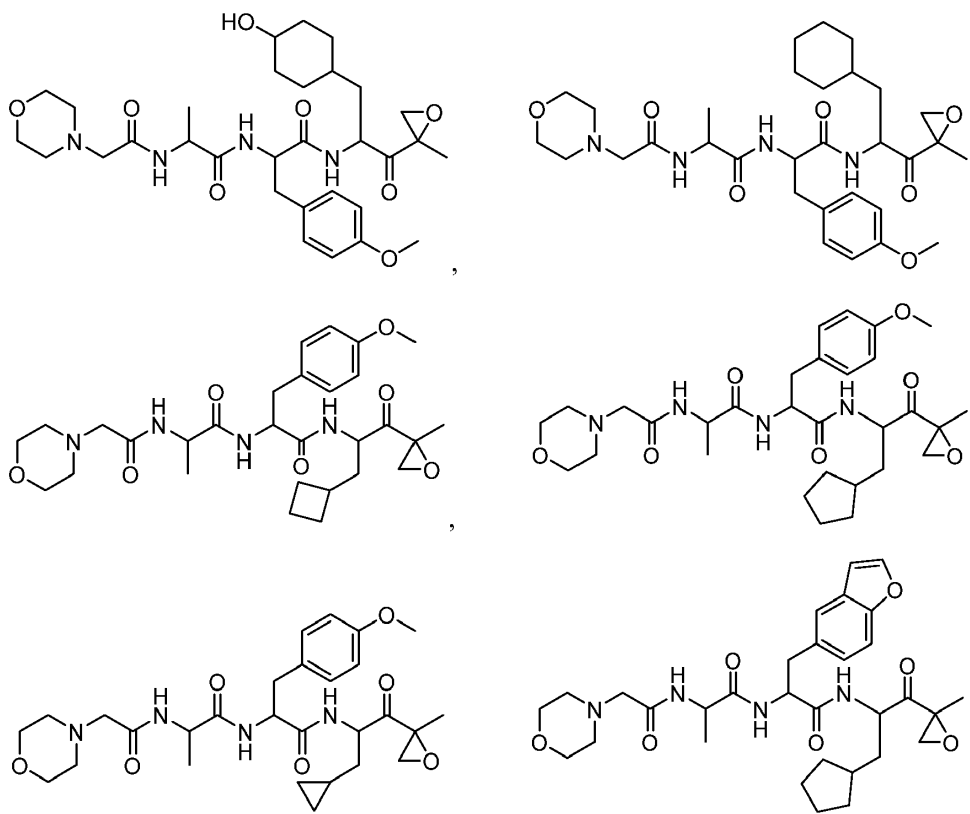
En algunas realizaciones, R⁴ es alquilo C₁₋₃, tal como metilo o etilo. En diversas realizaciones, R⁴ es H. En algunos casos, R⁴ es metilo.

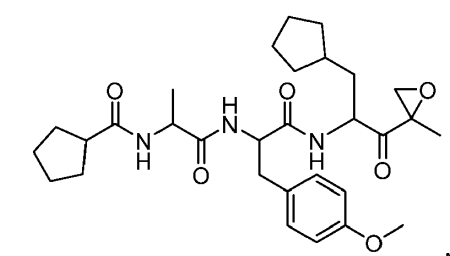
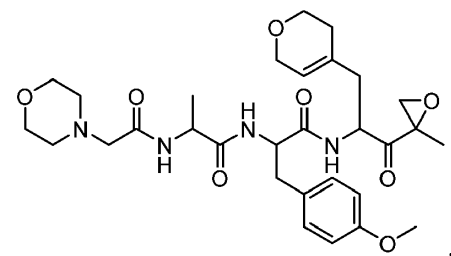
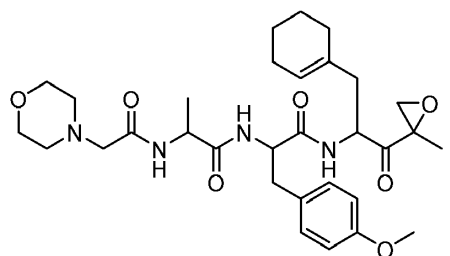
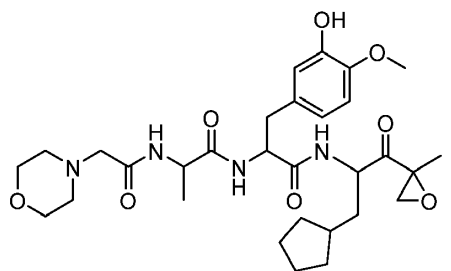
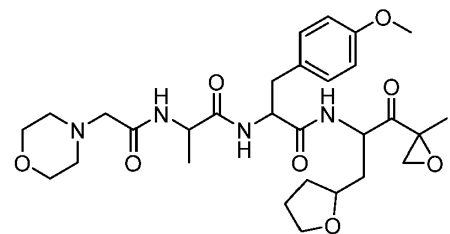
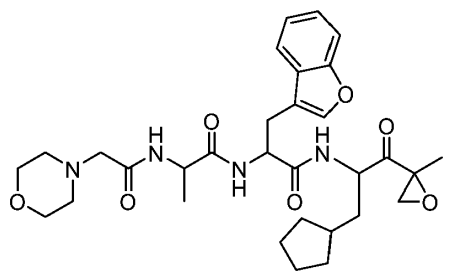
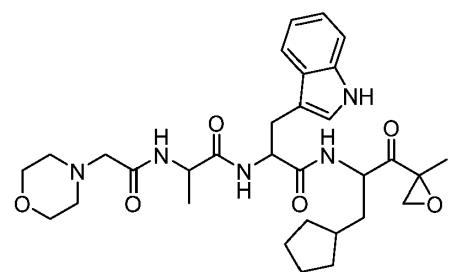
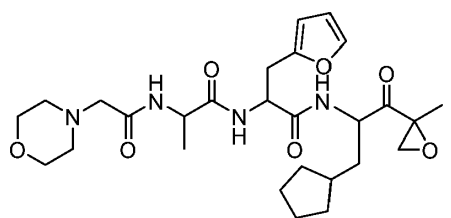
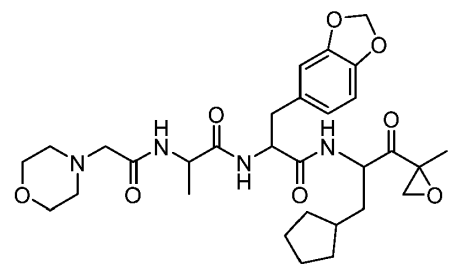
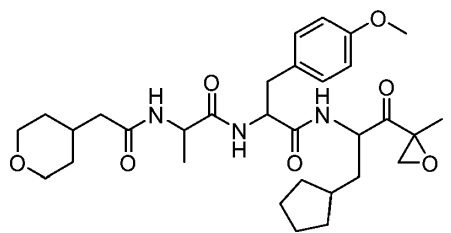
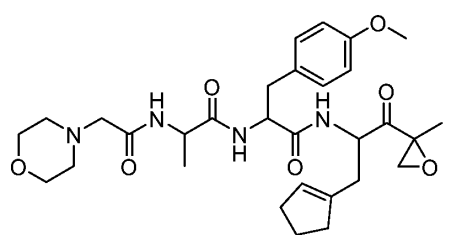
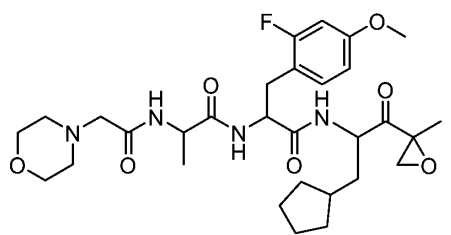
- 5 Específicamente se contempla un compuesto de Fórmula X que incluye , como se describe en el párrafo [0053], R¹ como se describe en el párrafo [0054], R² como se describe en el párrafo [0055], R³ como se describe en el párrafo [0056], y R⁴ como se describe en el párrafo [0057].

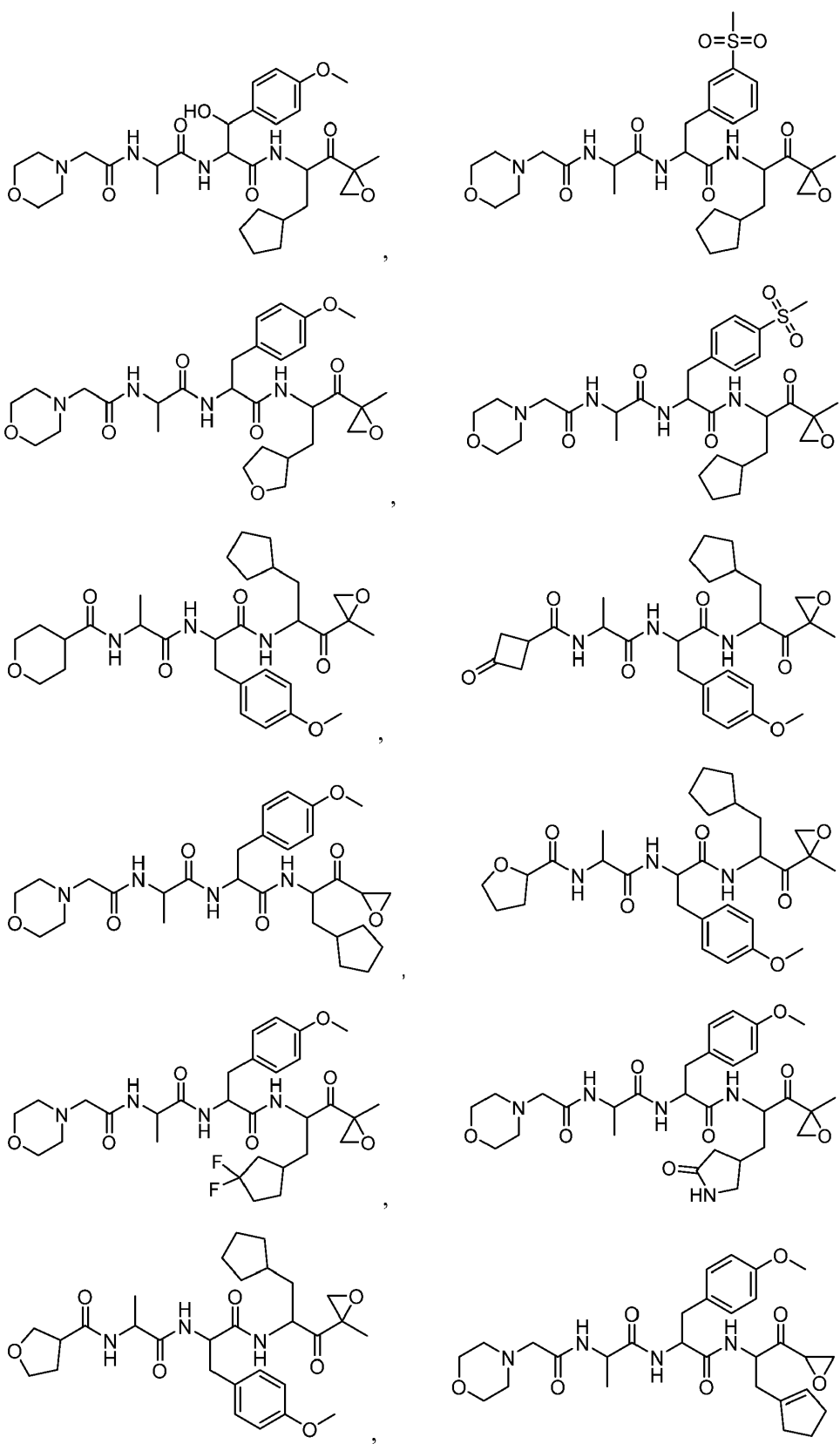
En algunas realizaciones ejemplares: m y n son cada uno independientemente 2; p es 1; q es 1; K es CR⁵R⁶ u O; E es N o CR⁷; R¹ es CH₃, CH₂OH, CH(OH)CH₃, CH₂CN, u oxetanilo; R² es

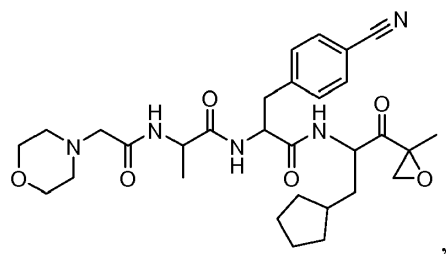
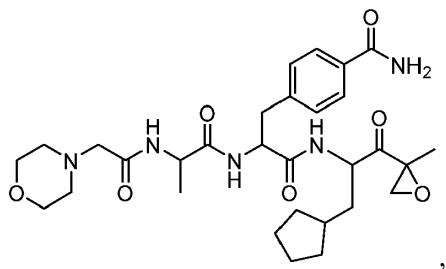
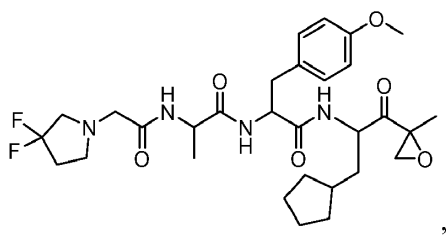
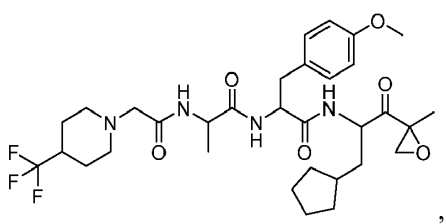
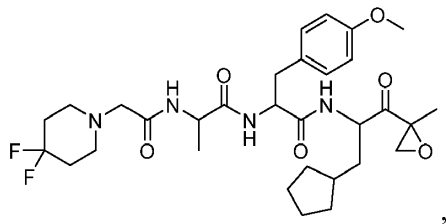
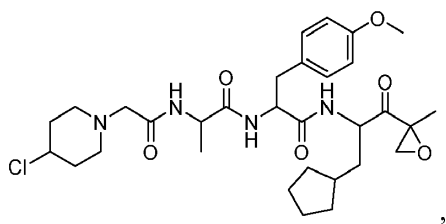
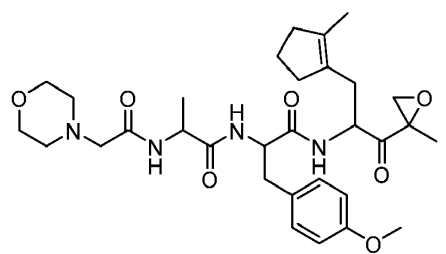
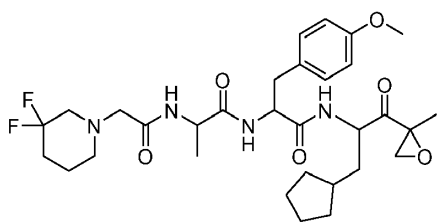
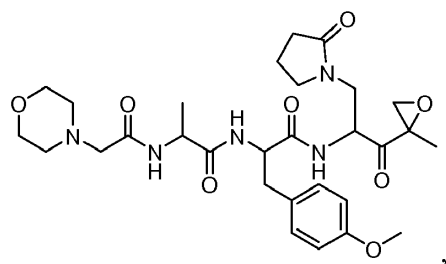
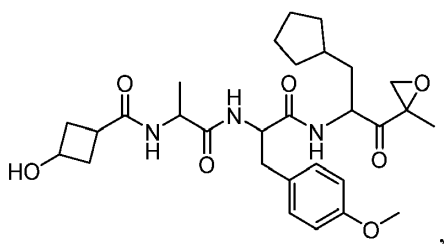
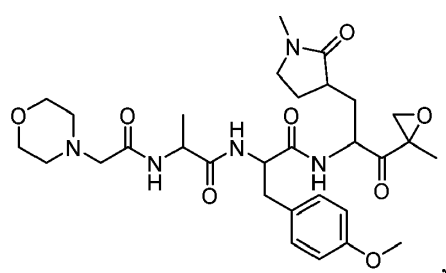
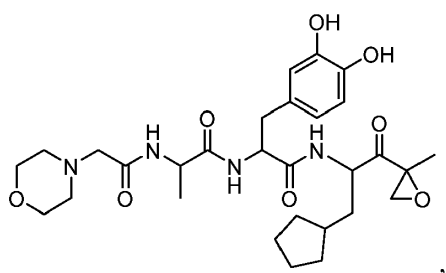


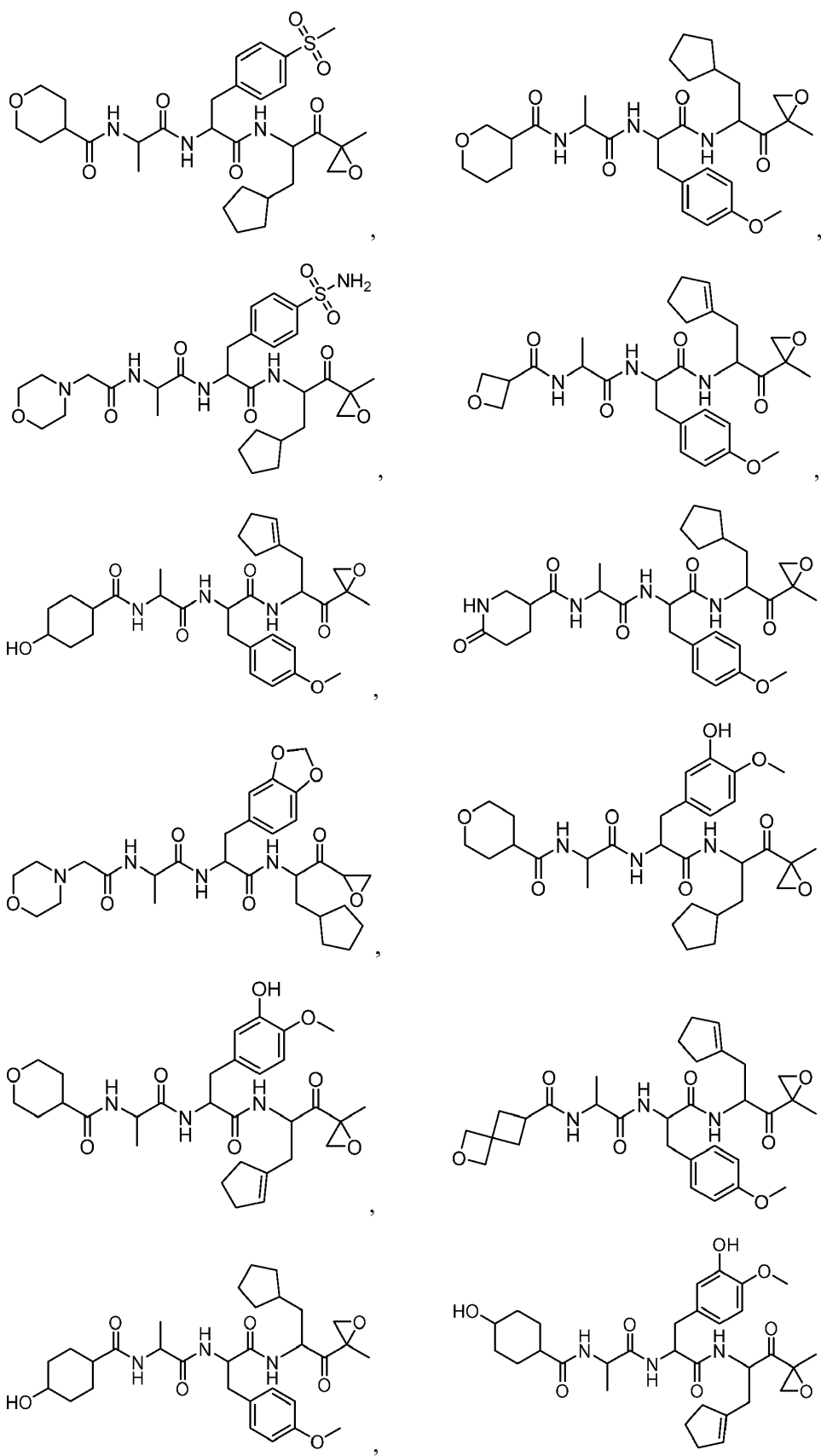
En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (X) se selecciona de:

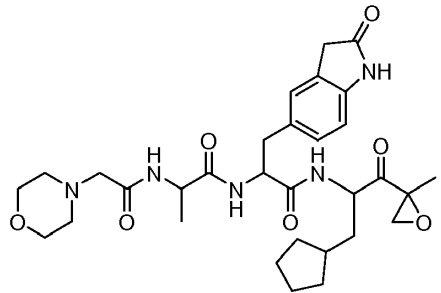
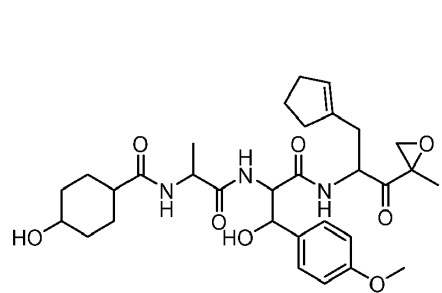
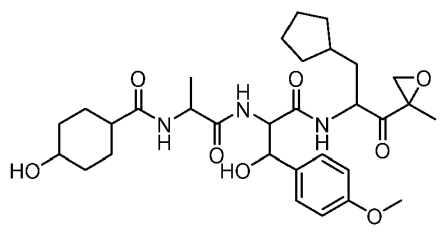
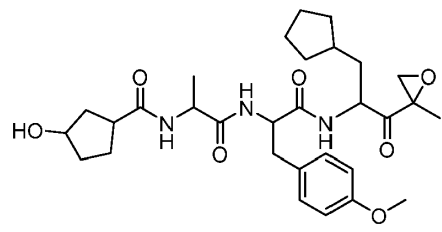
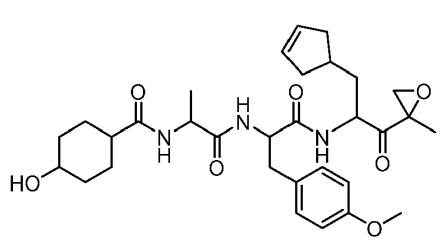
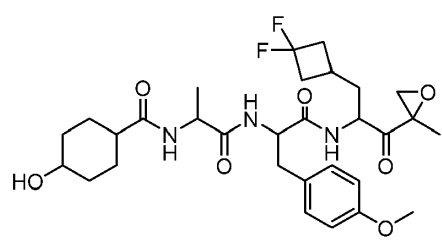
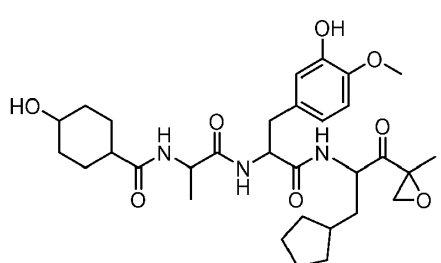
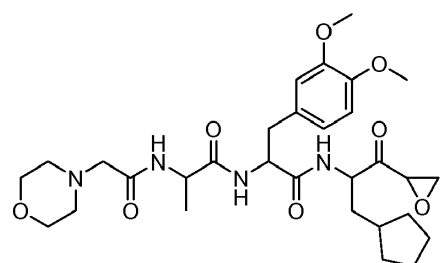
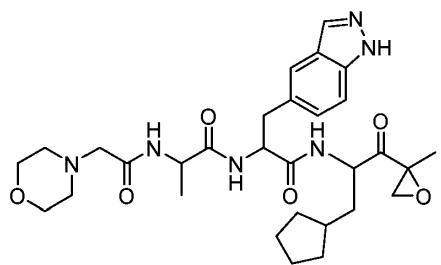
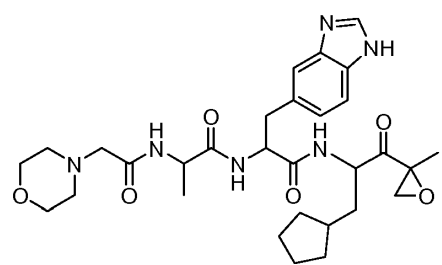
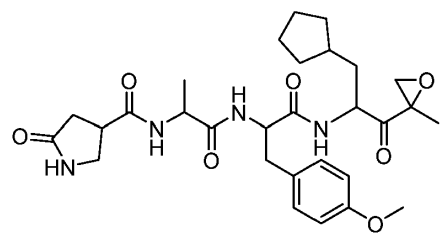
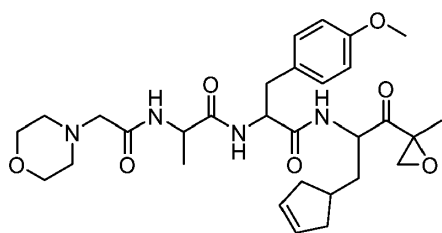


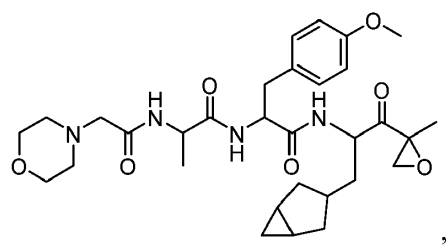
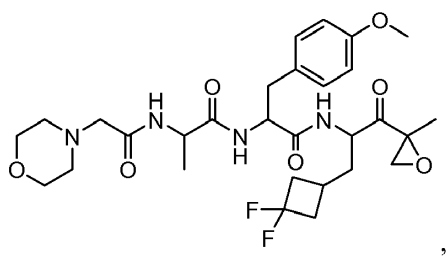
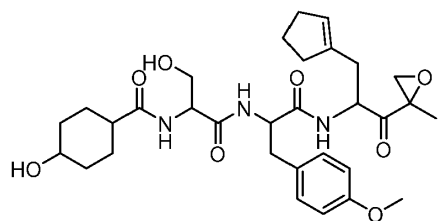
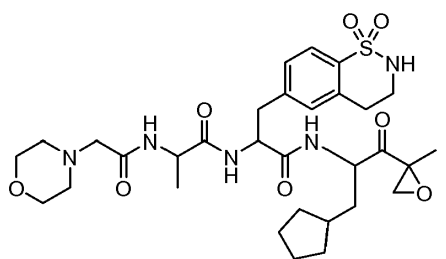
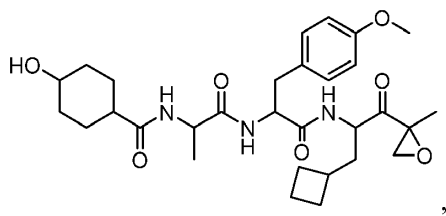
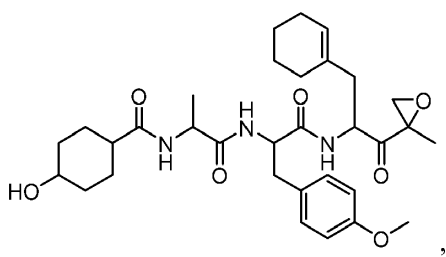
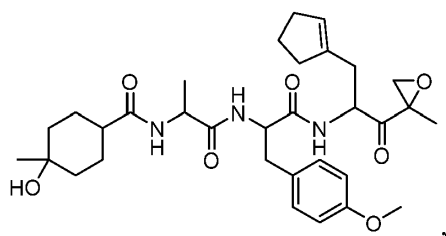
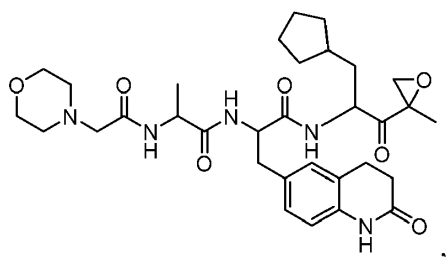
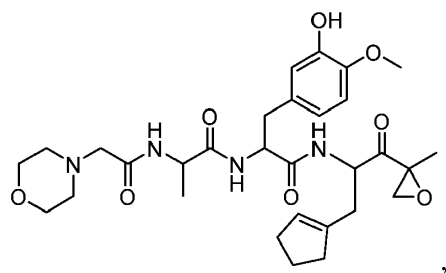
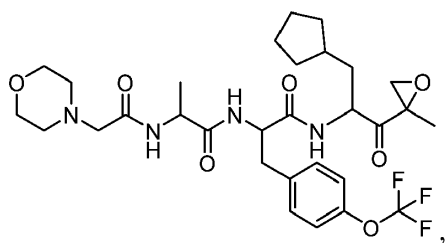
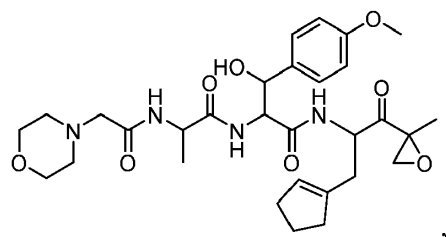
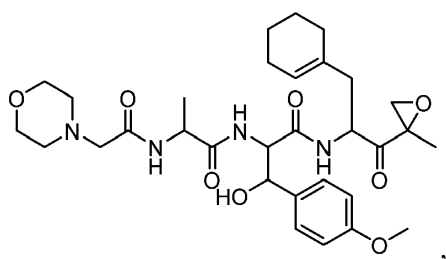


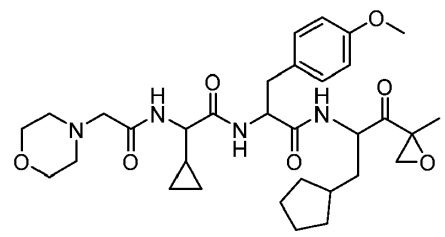
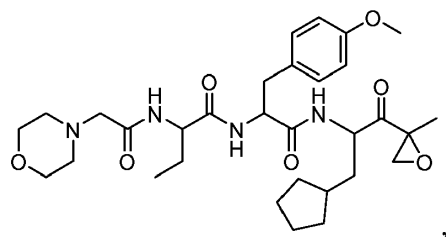
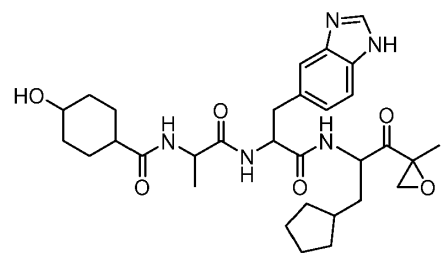
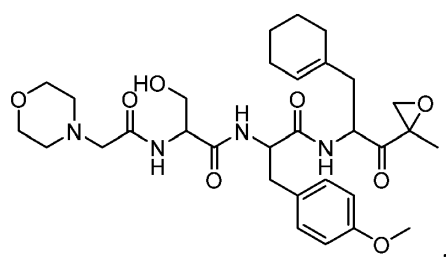
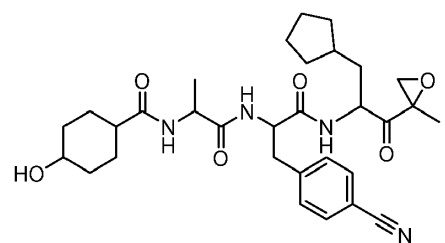
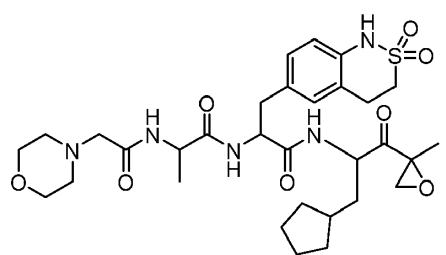
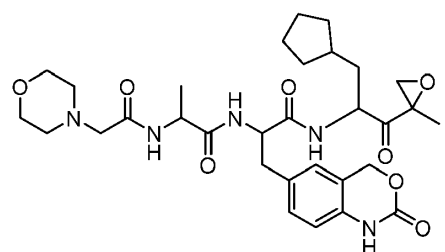
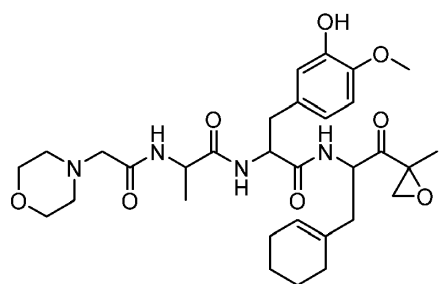
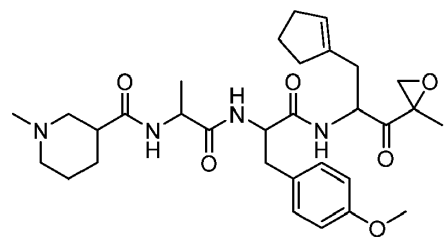
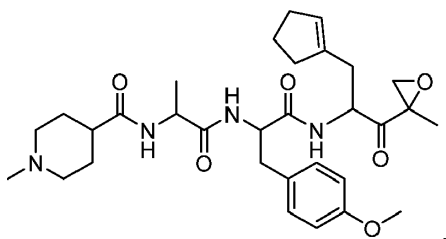
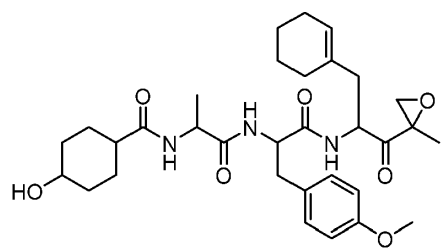
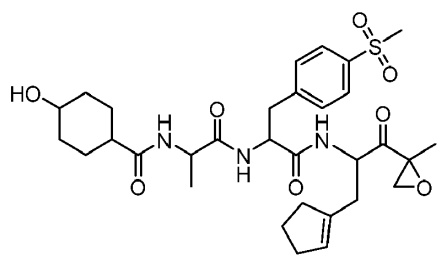


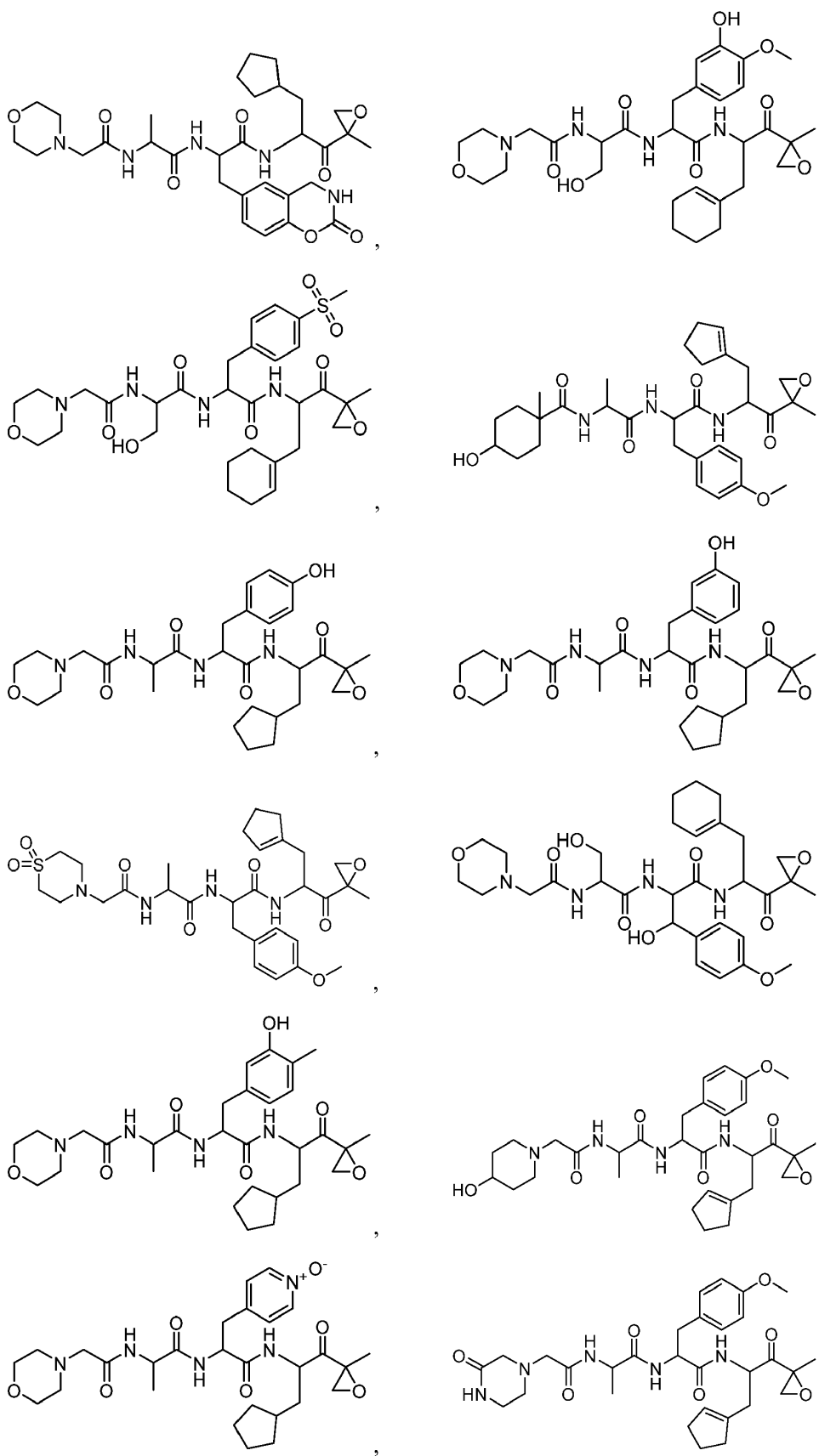


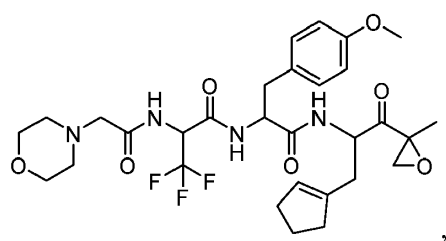
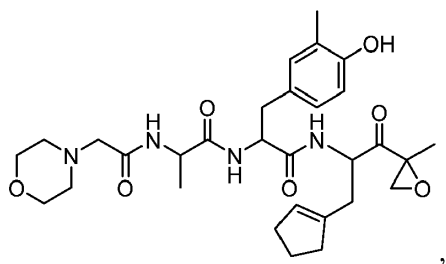
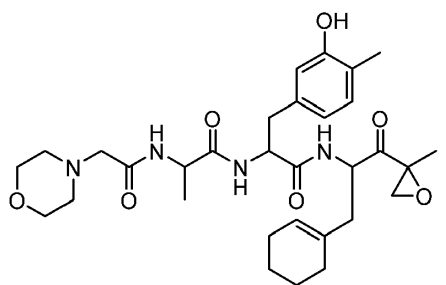
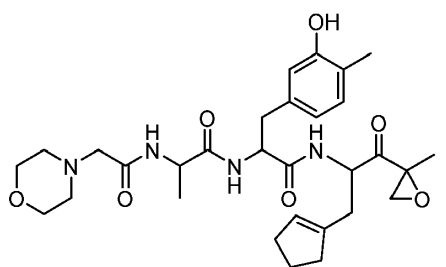
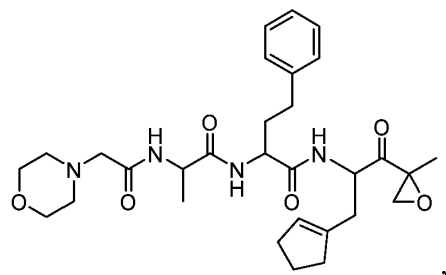
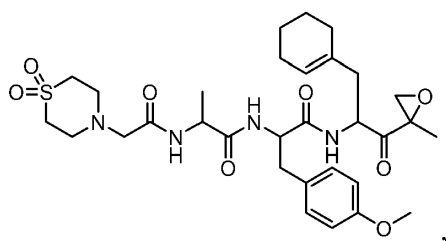
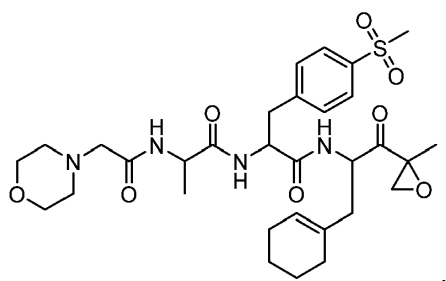
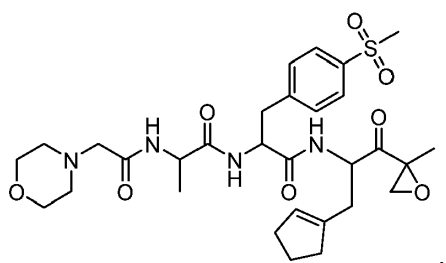
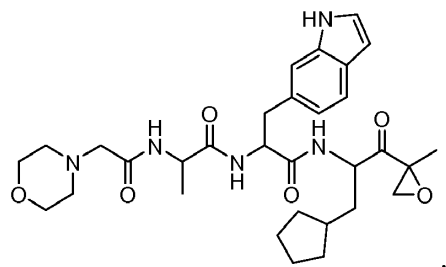
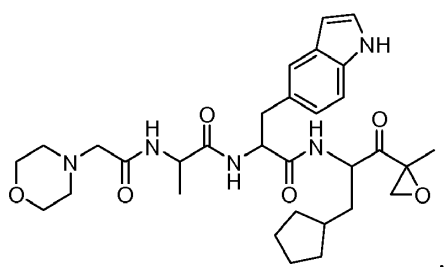
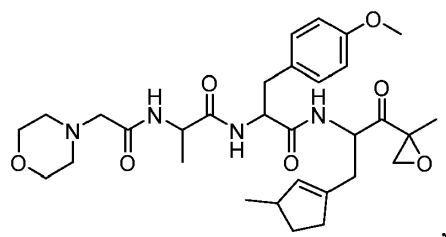
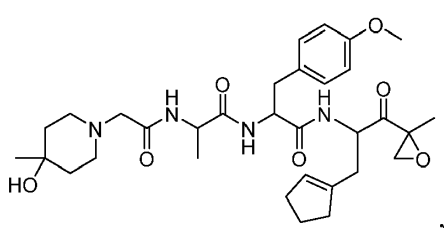


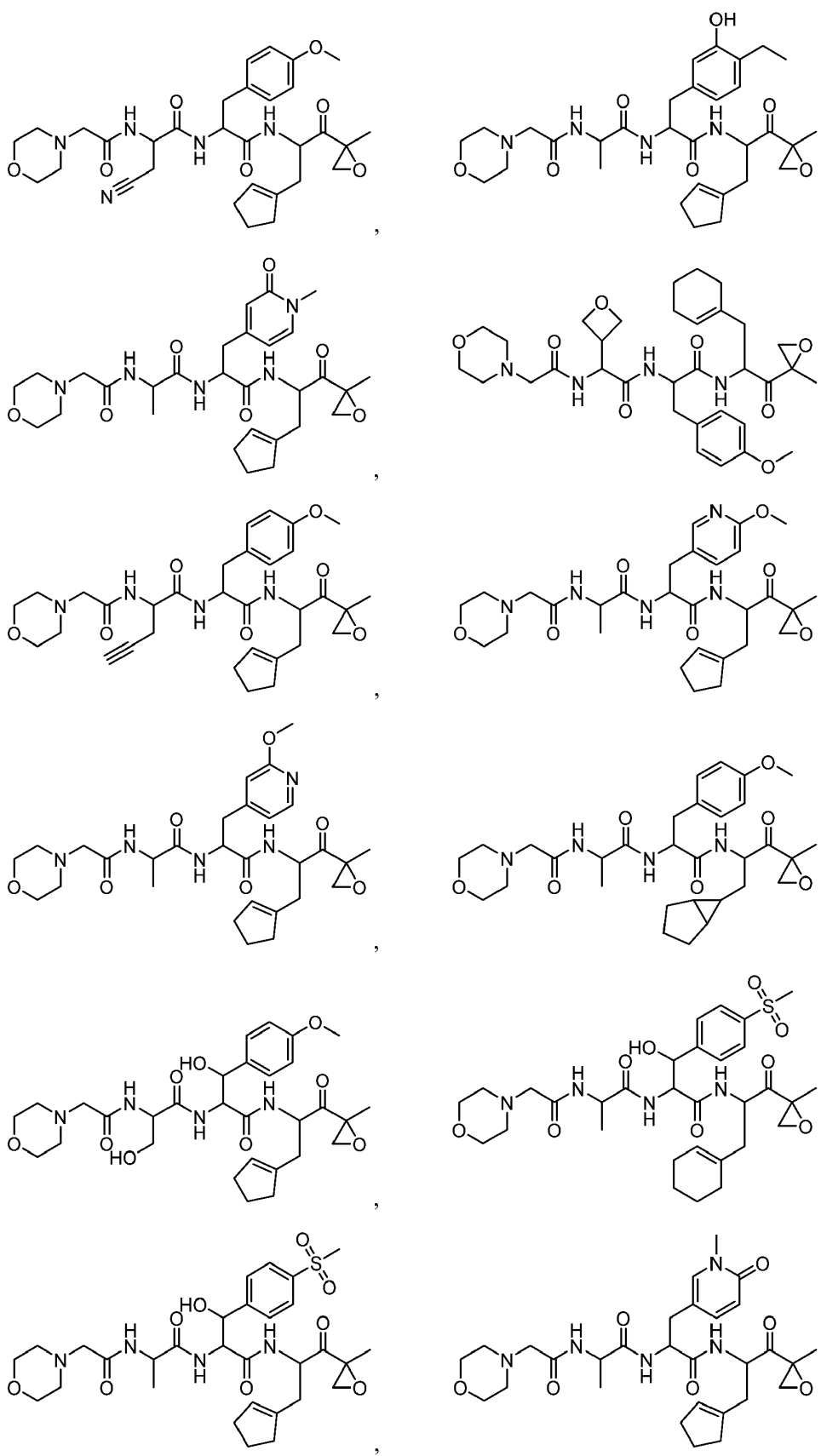


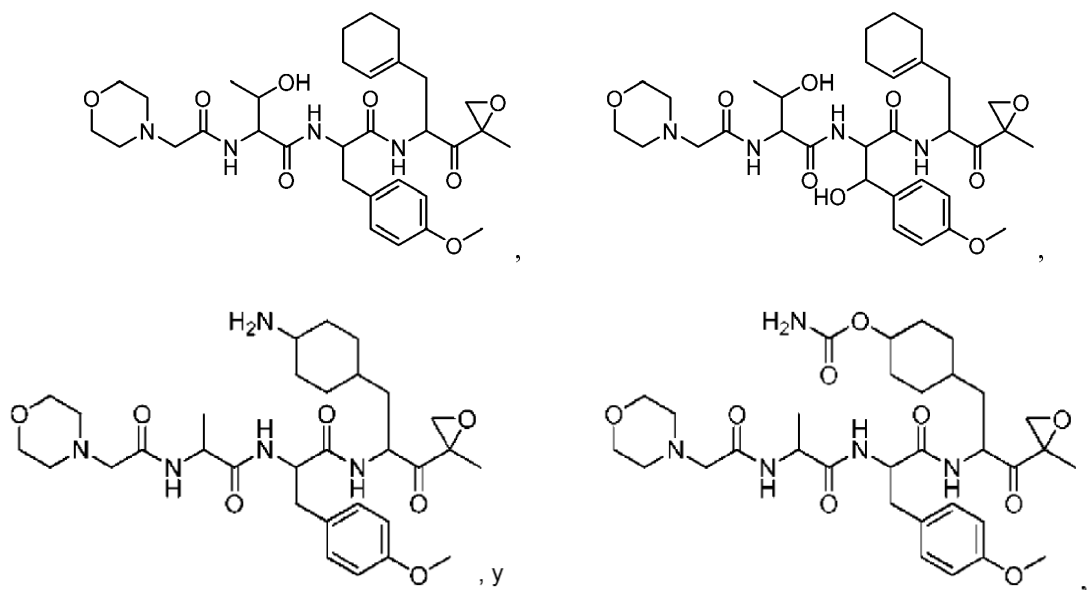






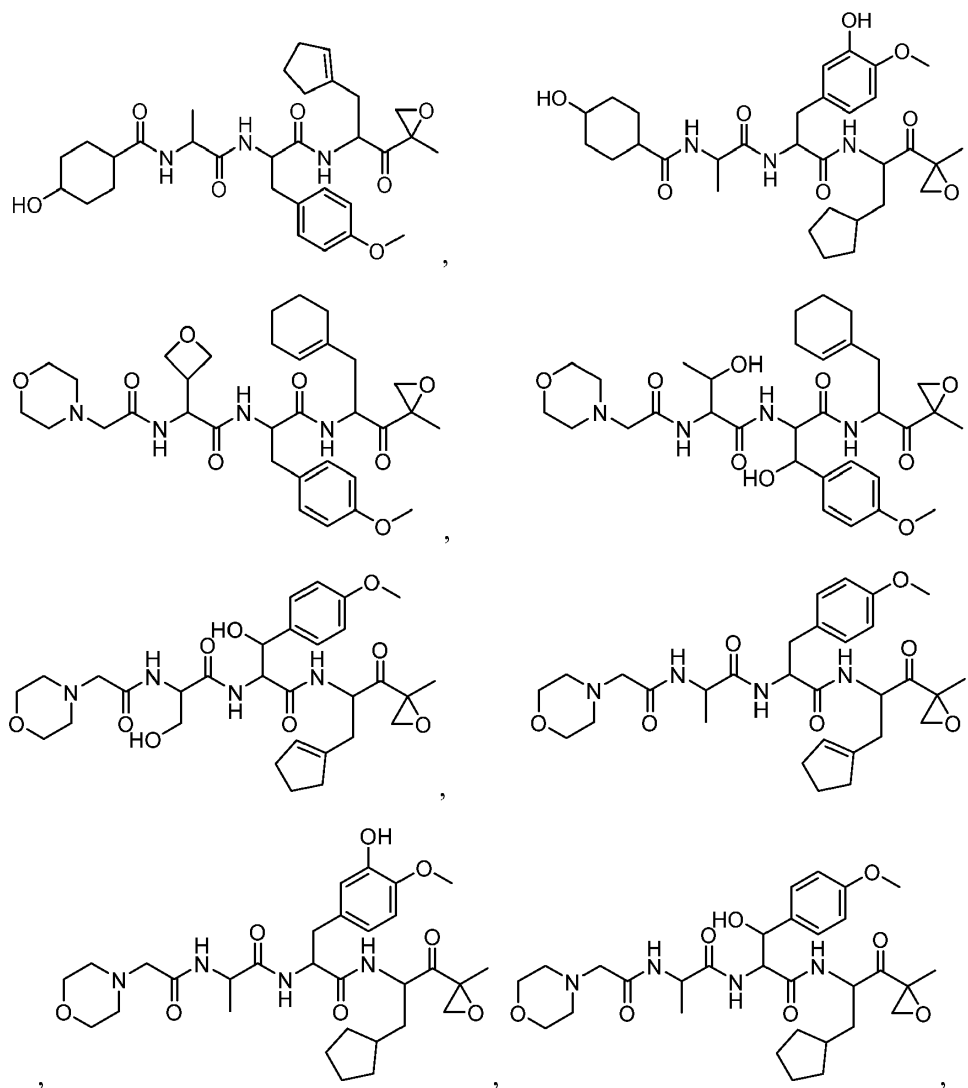


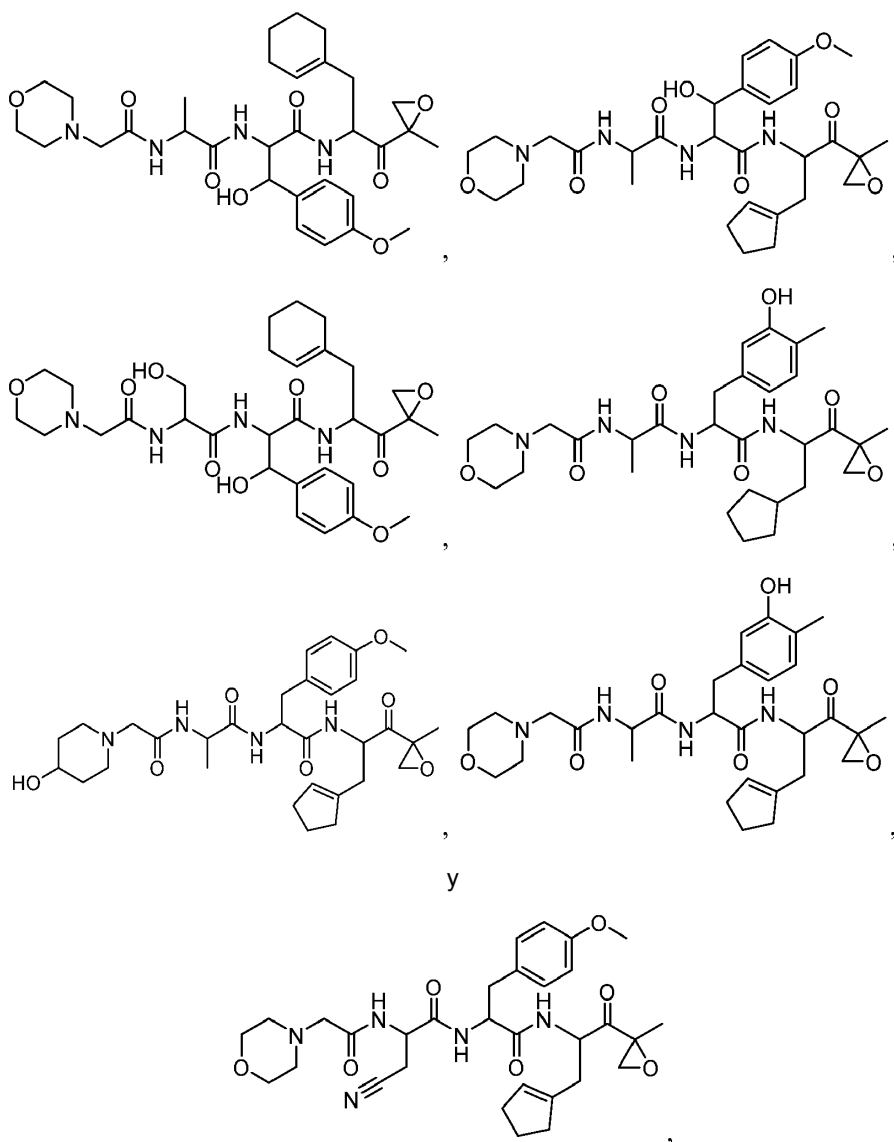




o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

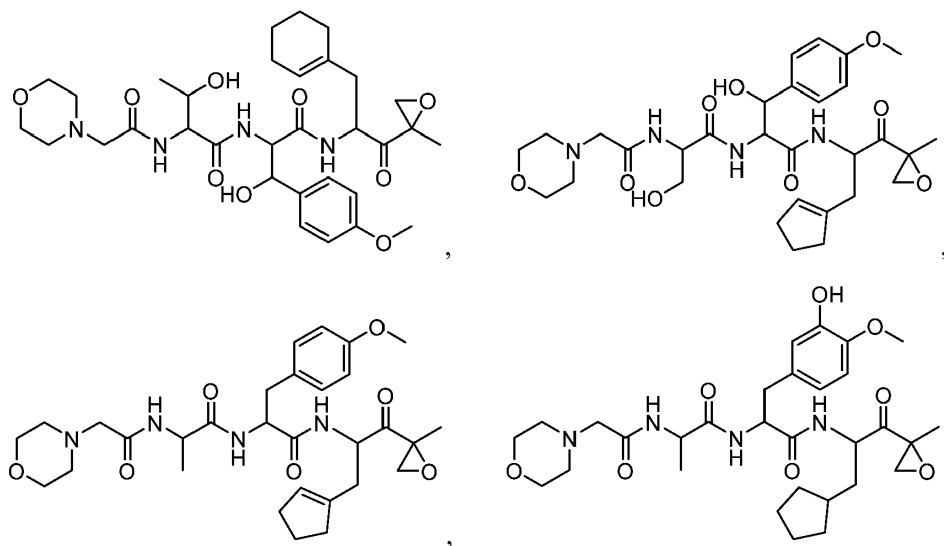
En algunas realizaciones ejemplares, un compuesto de Fórmula (X) se selecciona del grupo que consiste en:

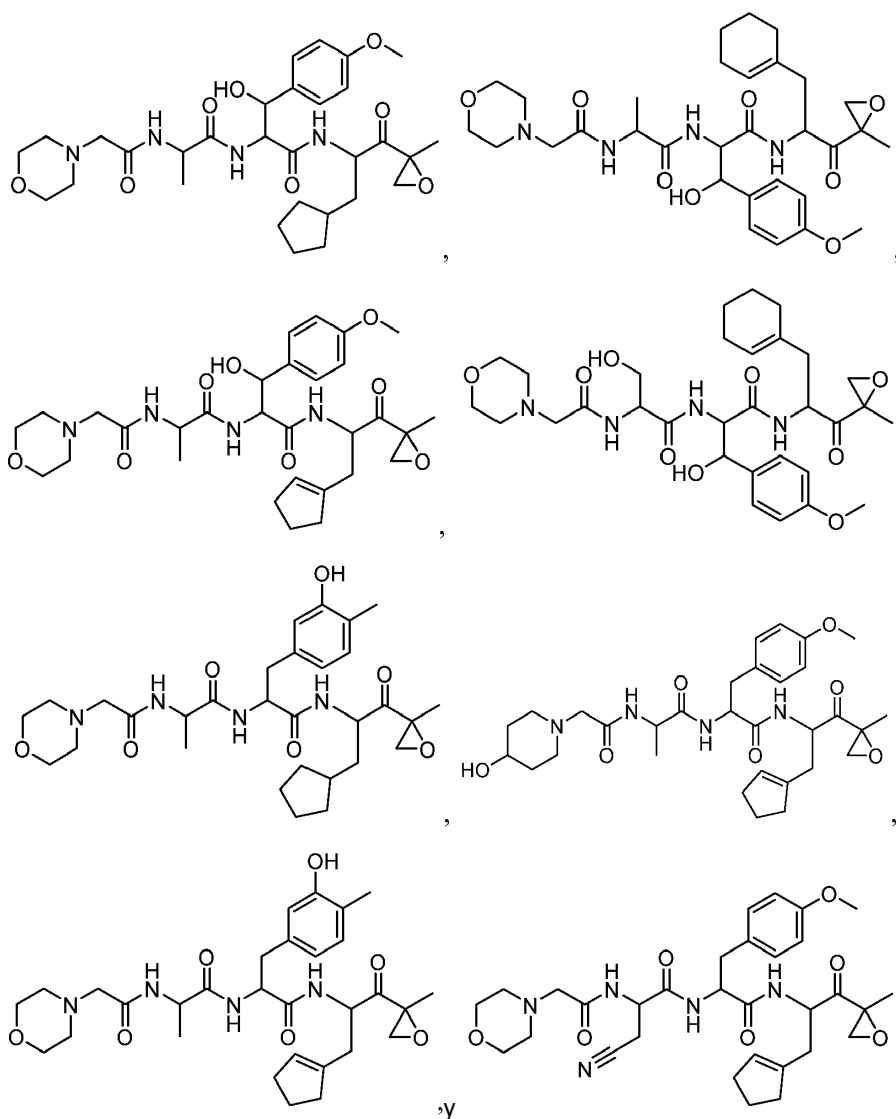




o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

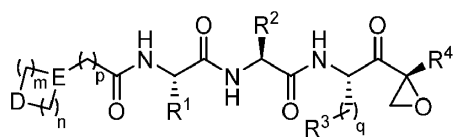
Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (X) puede seleccionarse del grupo que consiste en:



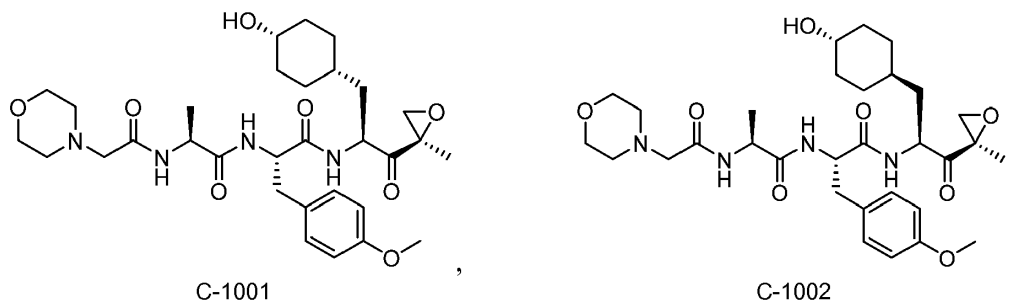


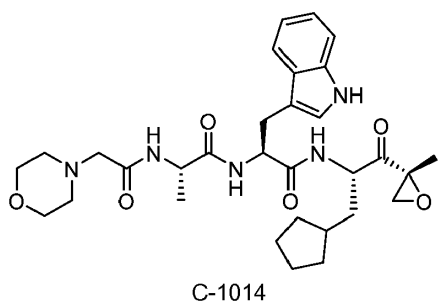
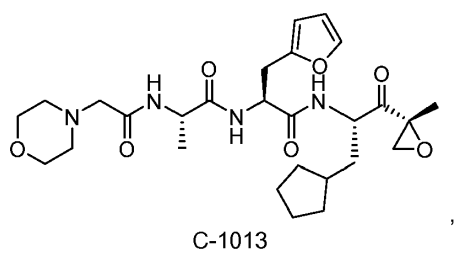
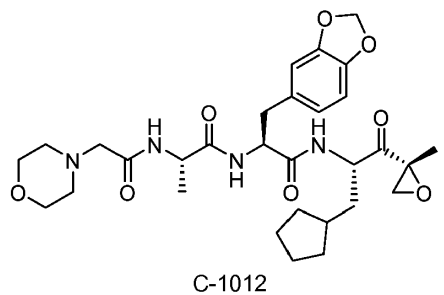
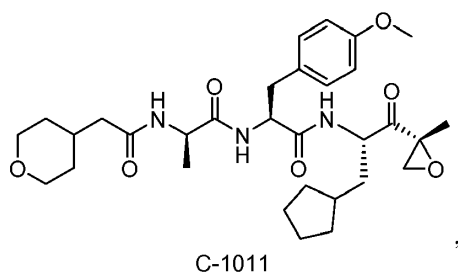
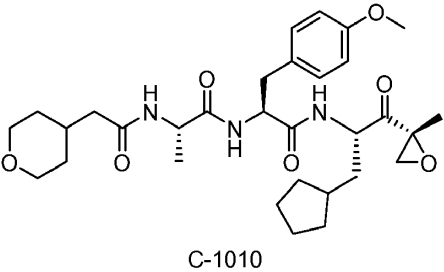
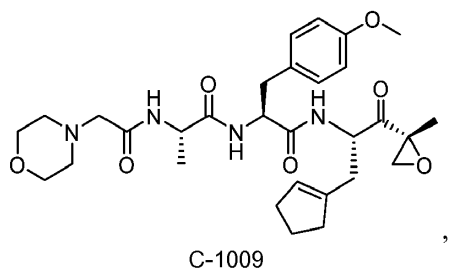
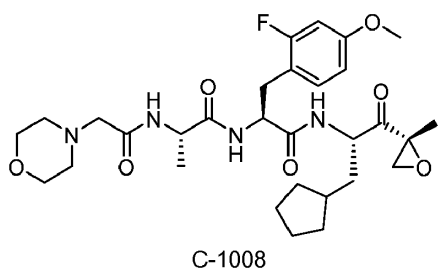
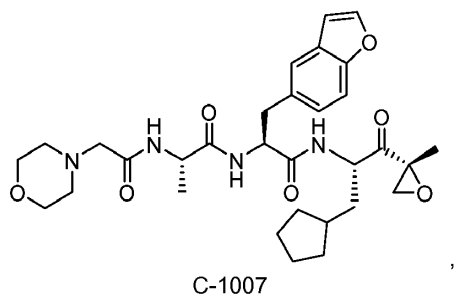
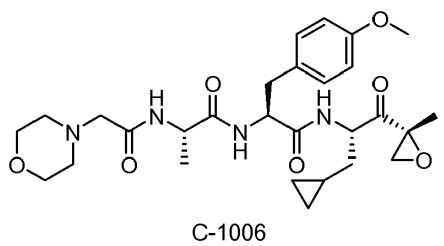
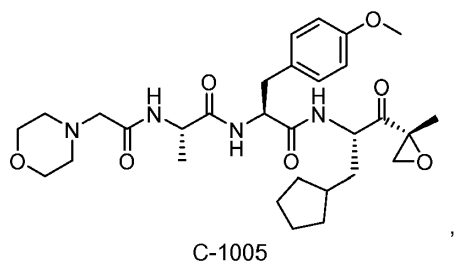
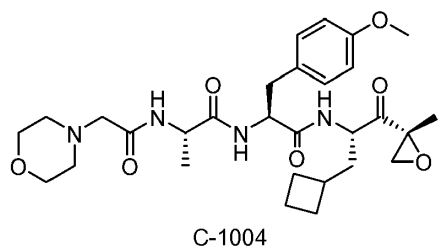
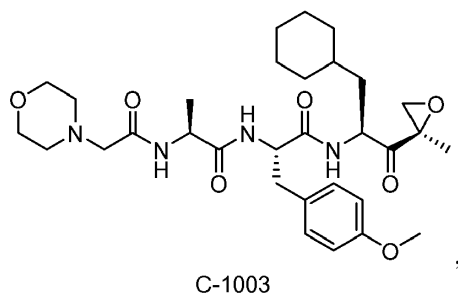
5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

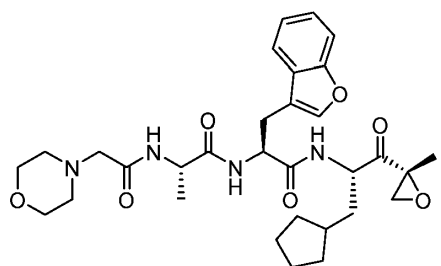
En diversas realizaciones, un compuesto de Fórmula (X) tiene una configuración estereoquímica:



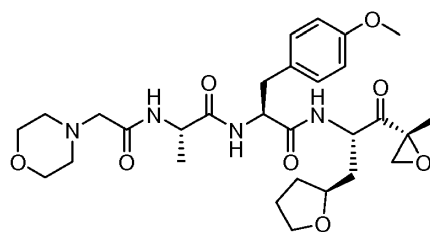
En diversas realizaciones, un compuesto de Fórmula (X) se selecciona de:



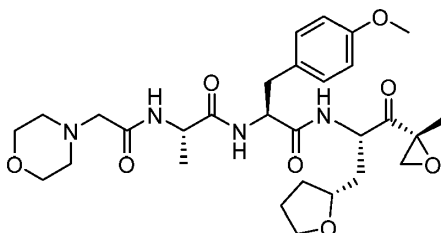




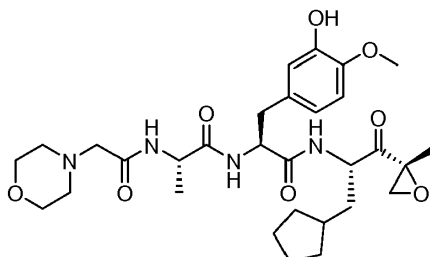
C-1015



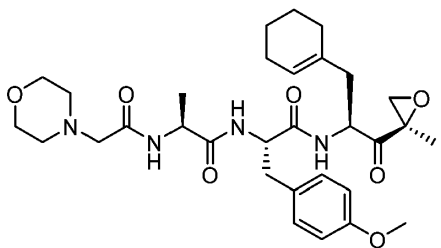
C-1016



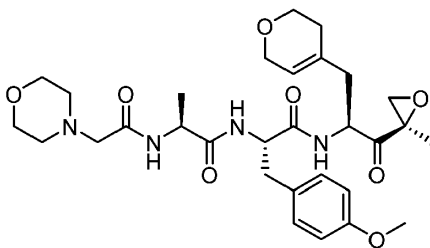
C-1017



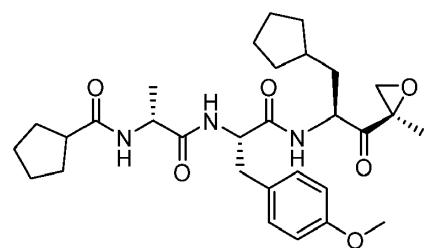
C-1018



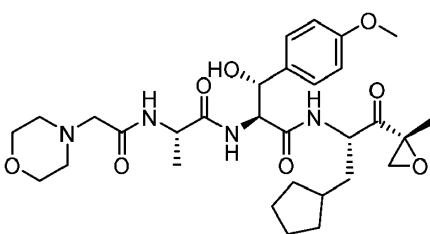
C-1019



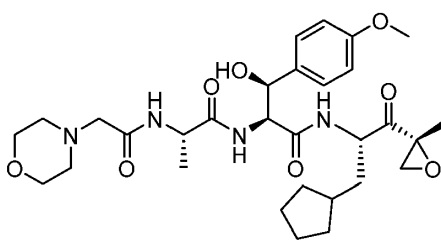
C-1020



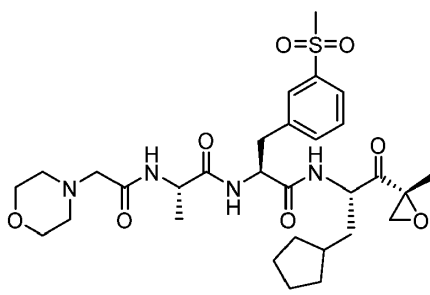
C-1021



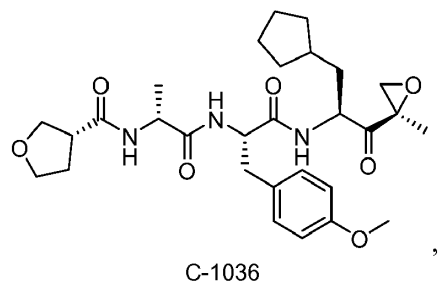
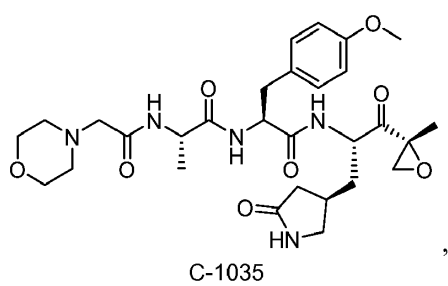
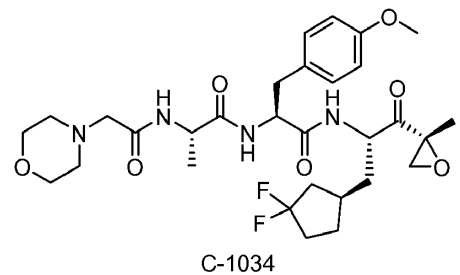
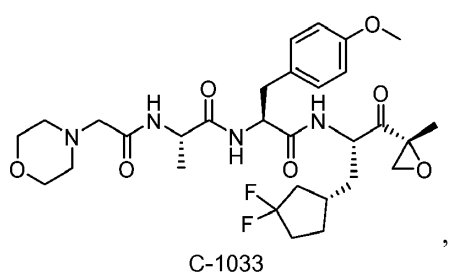
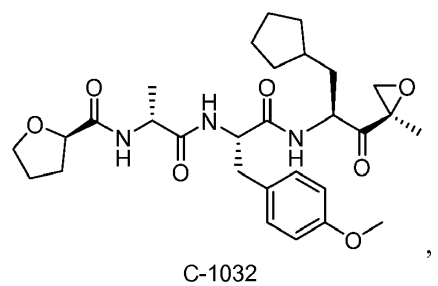
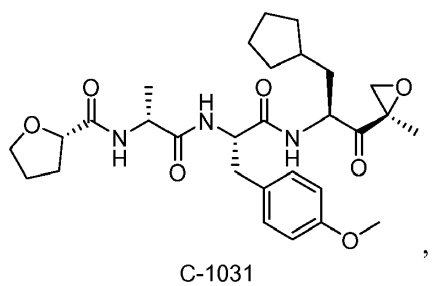
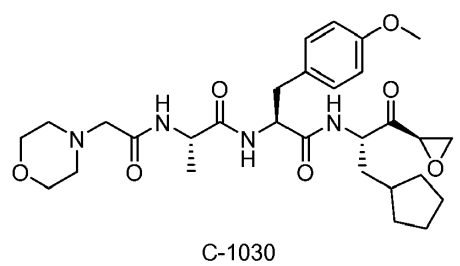
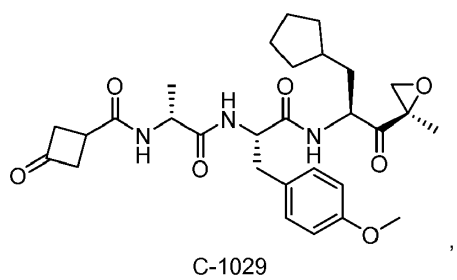
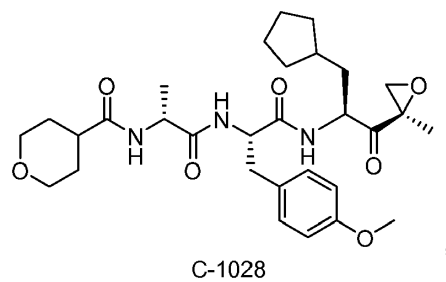
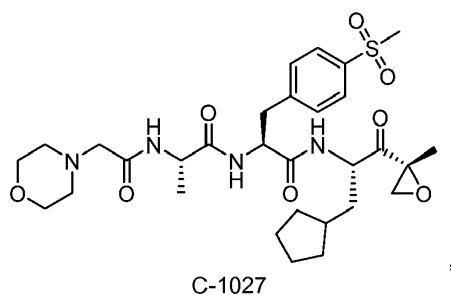
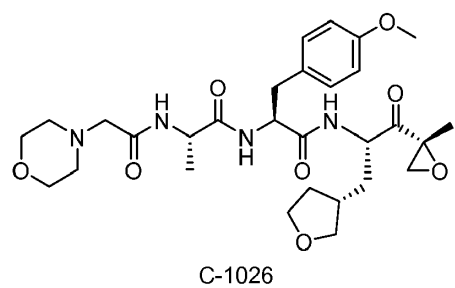
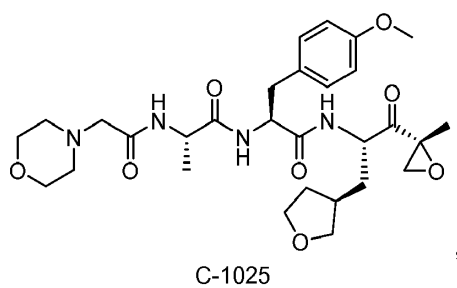
C-1022

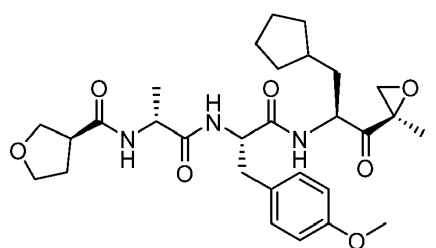


C-1023

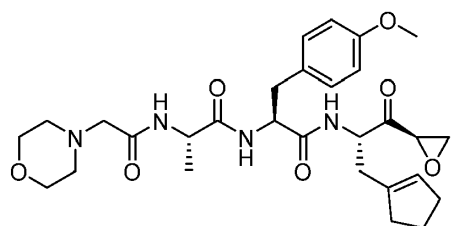


C-1024

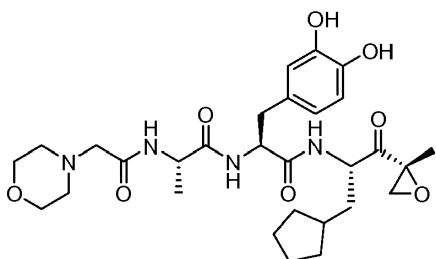




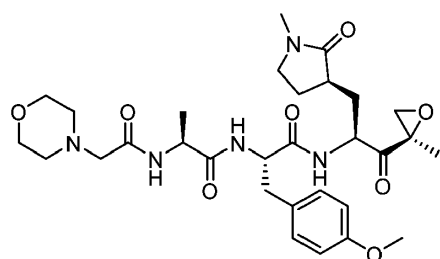
C-1037



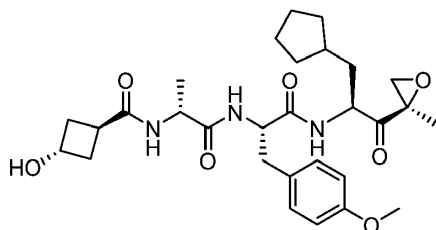
C-1038



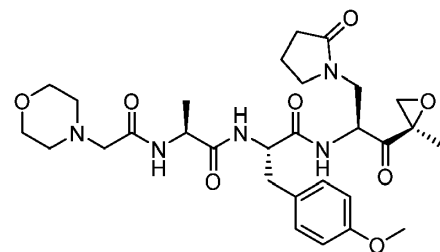
C-1039



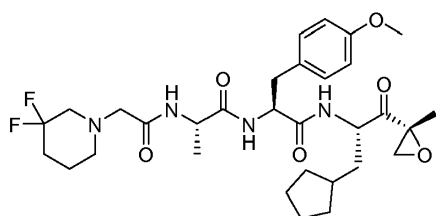
C-1040



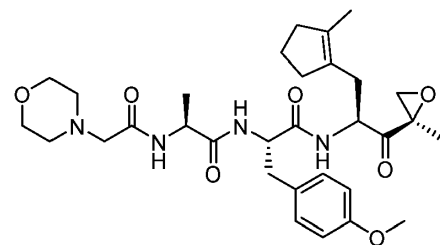
C-1041



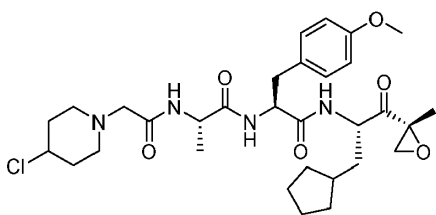
C-1042



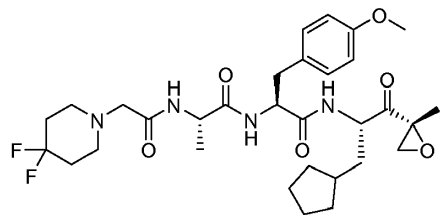
C-1043



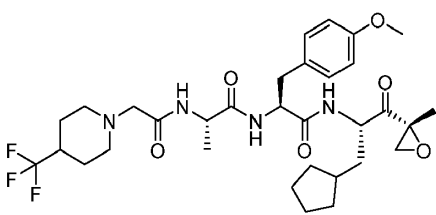
C-1044



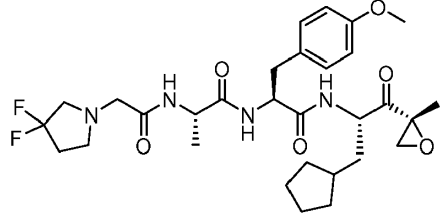
C-1045



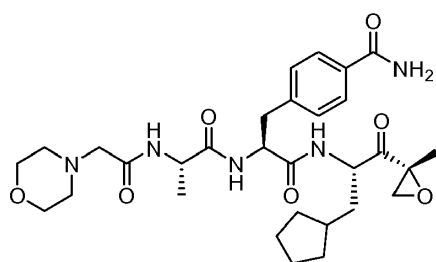
C-1046



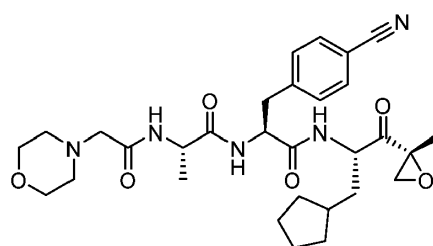
C-1047



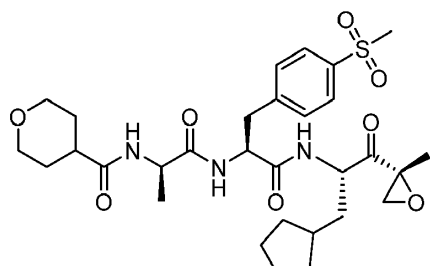
C-1048



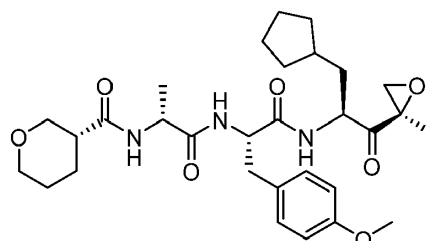
C-1049



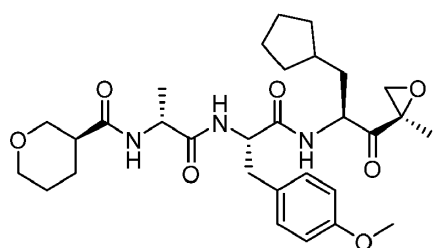
C-1050



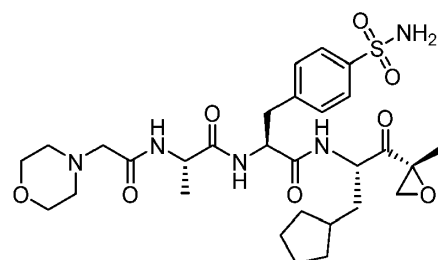
C-1051



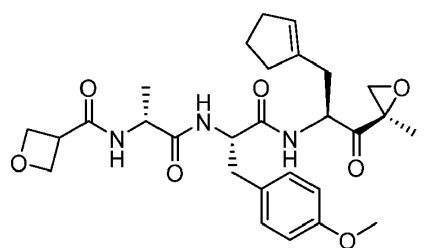
C-1052



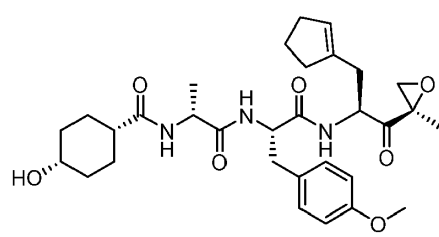
C-1053



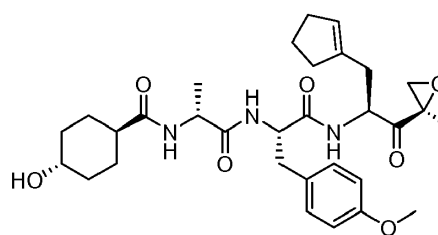
C-1054



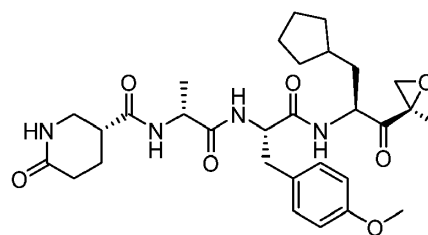
C-1055



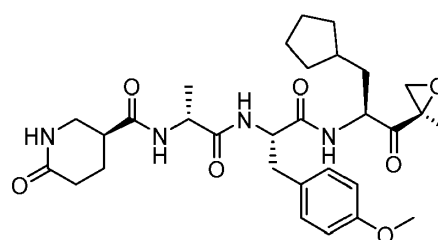
C-1056



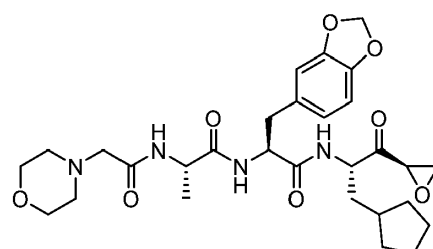
C-1057



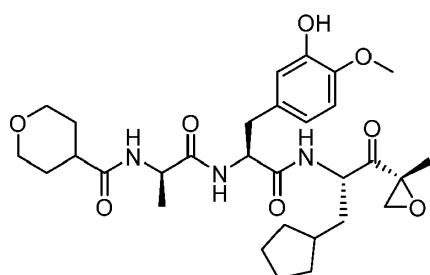
C-1058



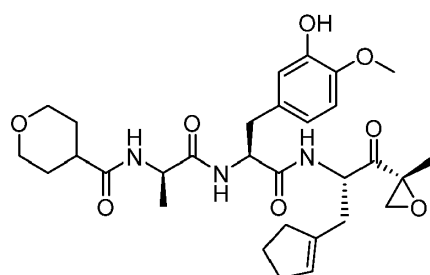
C-1059



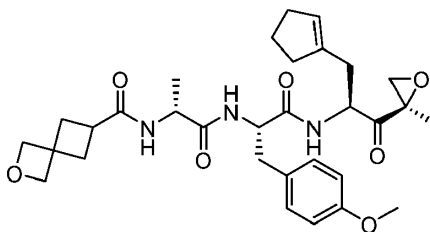
C-1060



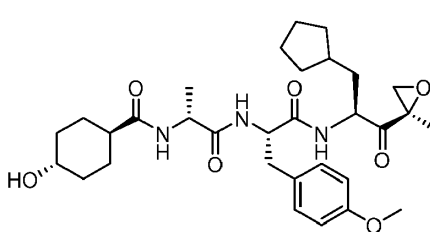
C-1061



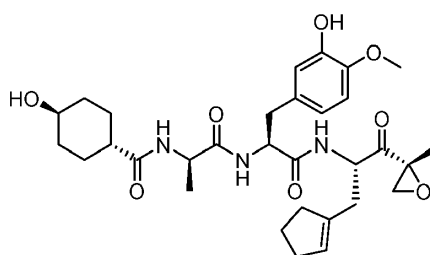
C-1062



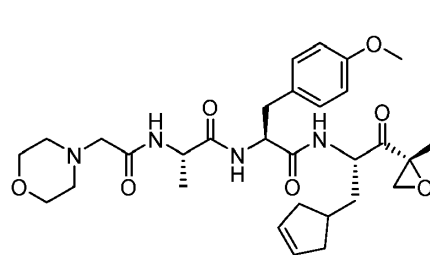
C-1063



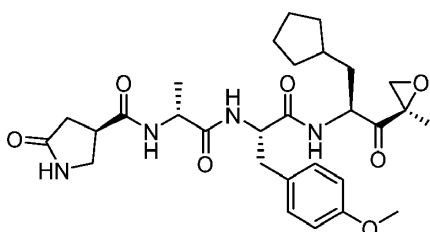
C-1064



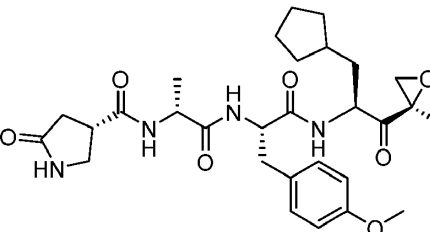
C-1065



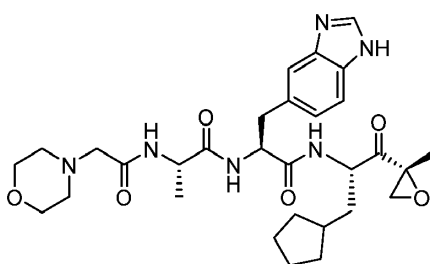
C-1066



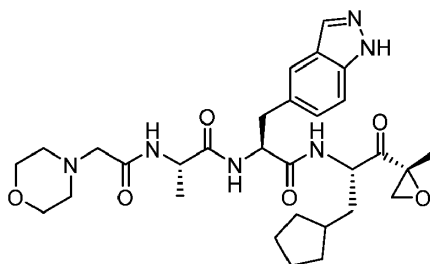
C-1067



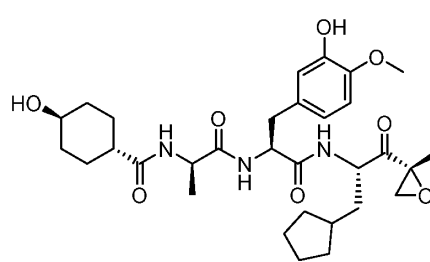
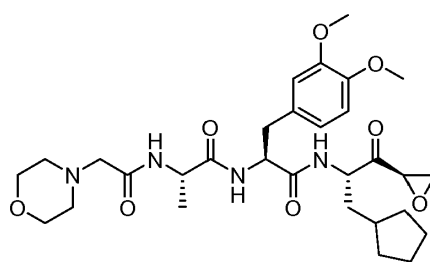
C-1068

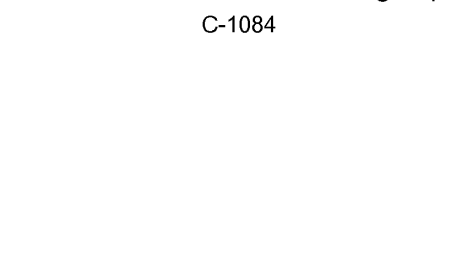
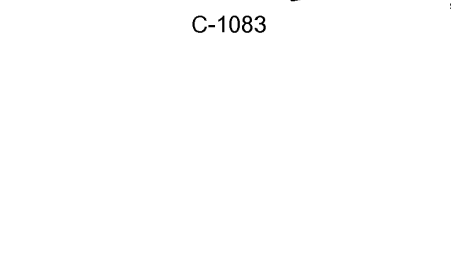
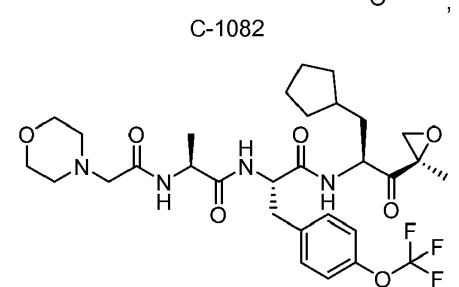
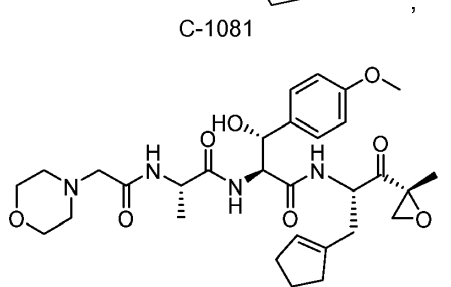
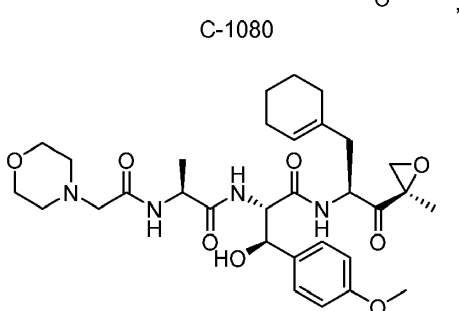
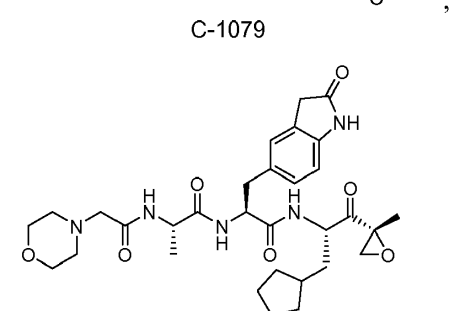
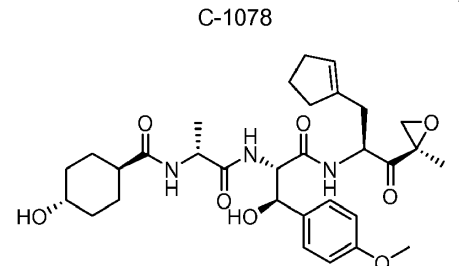
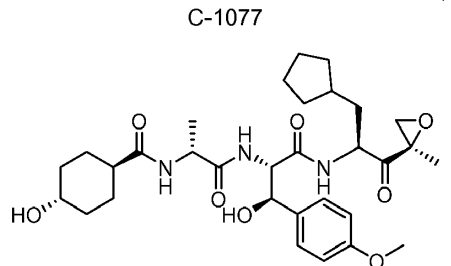
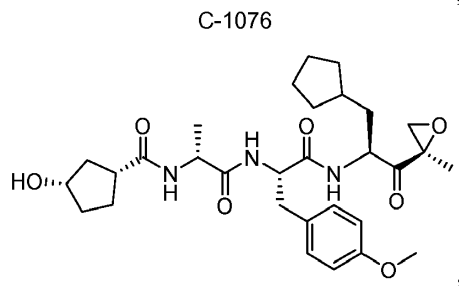
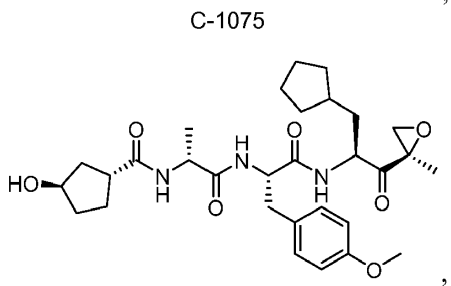
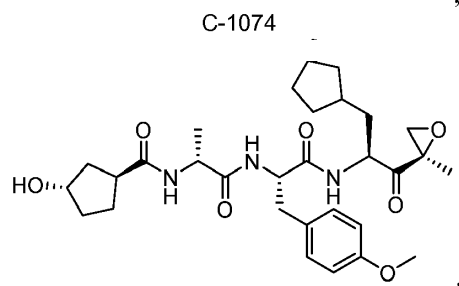
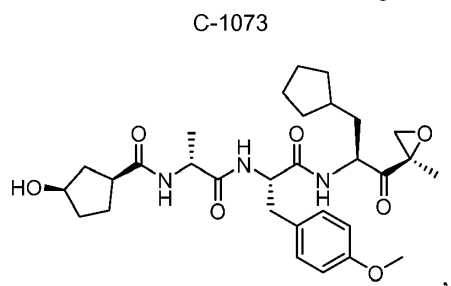
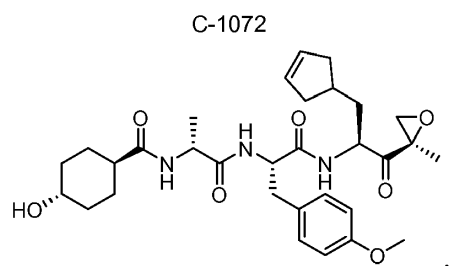
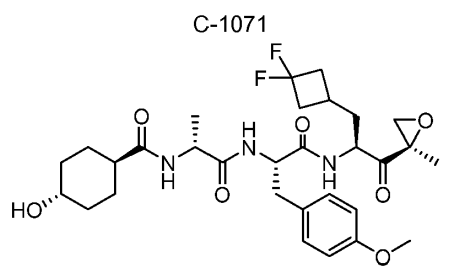


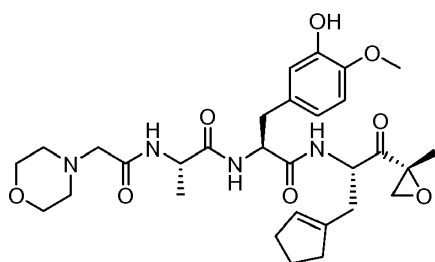
C-1069



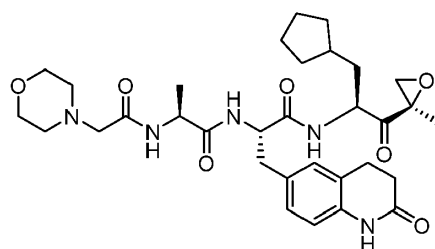
C-1070



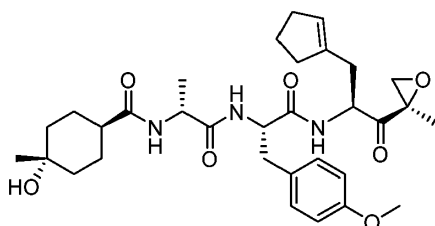




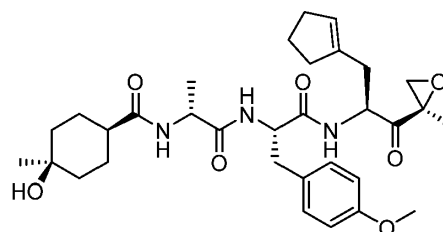
C-1085



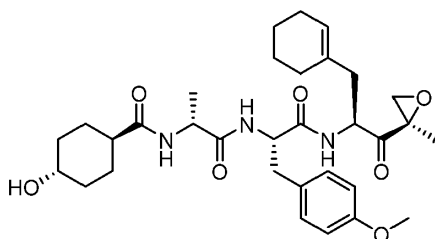
C-1086



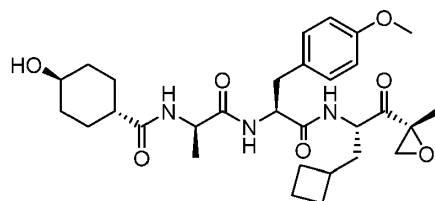
C-1087



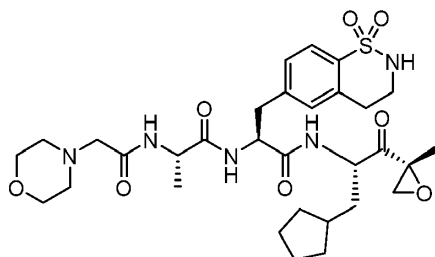
C-1088



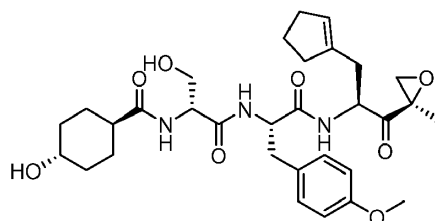
C-1089



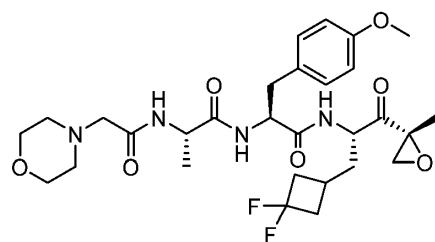
C-1090



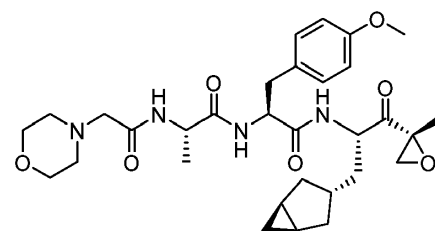
C-1091



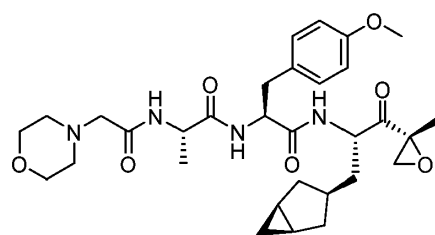
C-1092



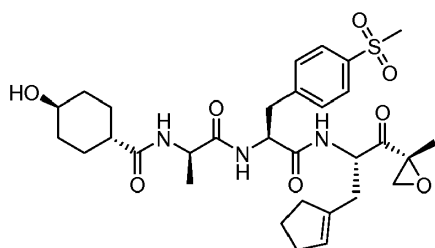
C-1093



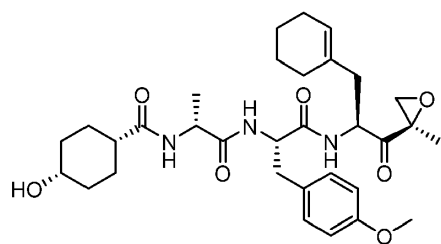
C-1094



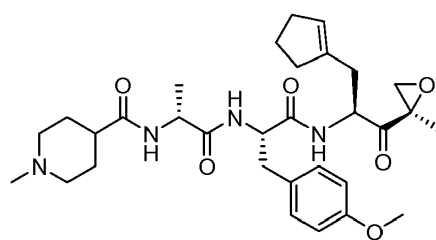
C-1095



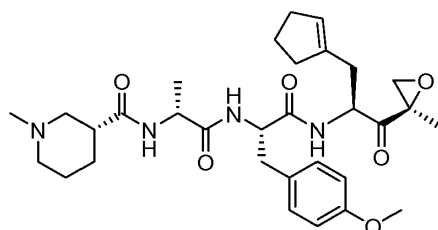
C-1096



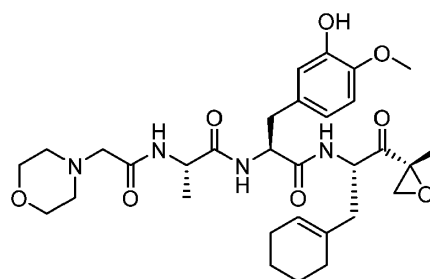
C-1097



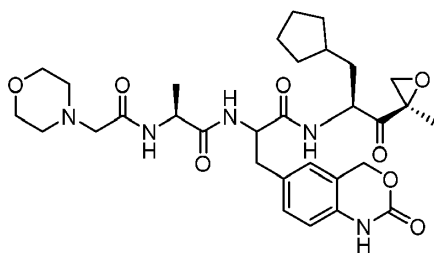
C-1098



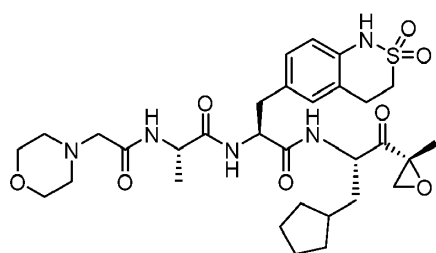
C-1099



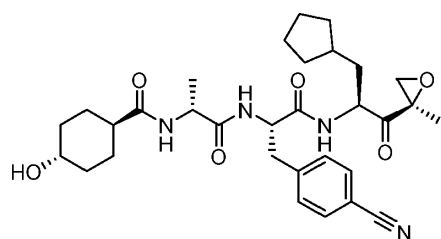
C-1100



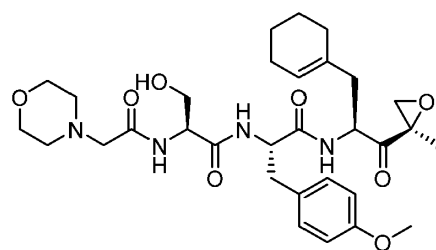
C-1101



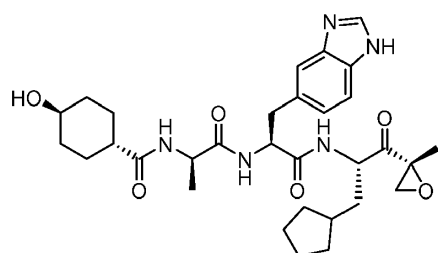
C-1102



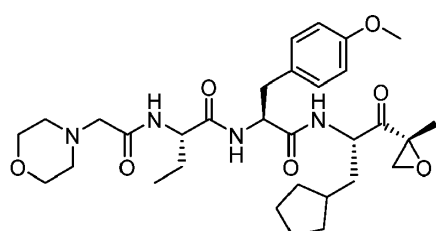
C-1103



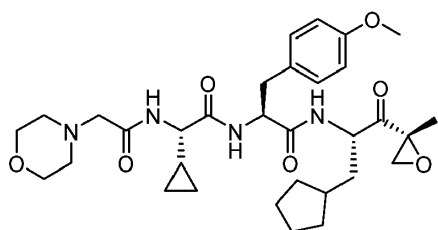
C-1104



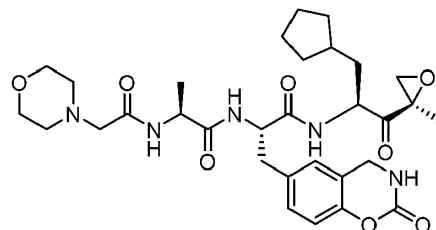
C-1105



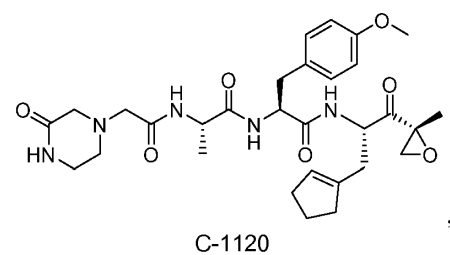
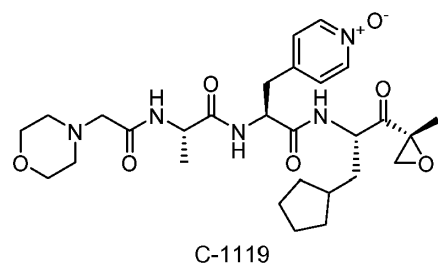
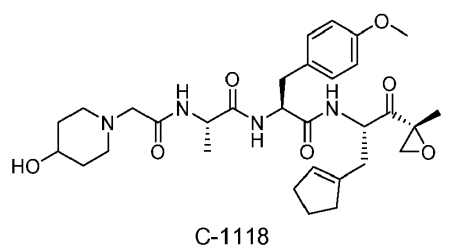
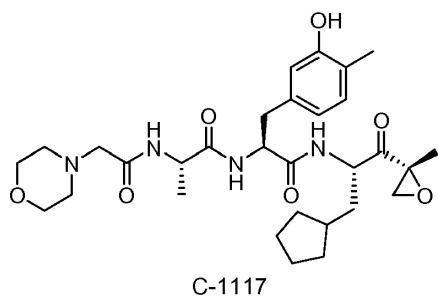
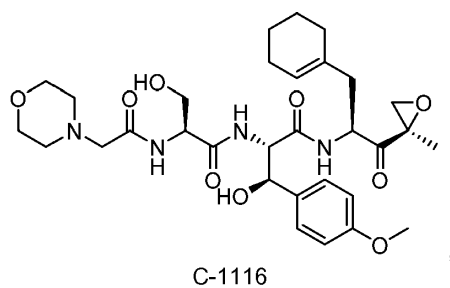
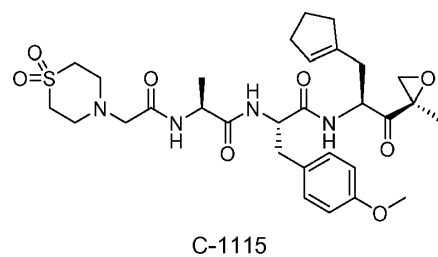
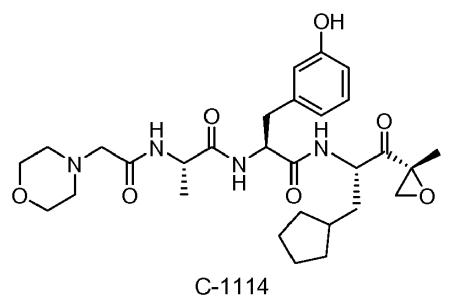
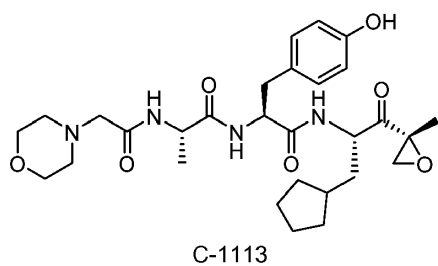
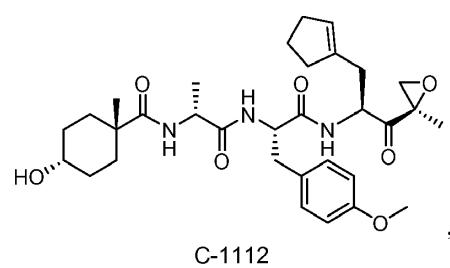
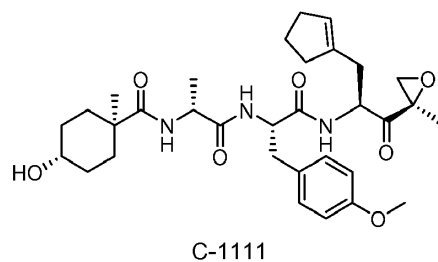
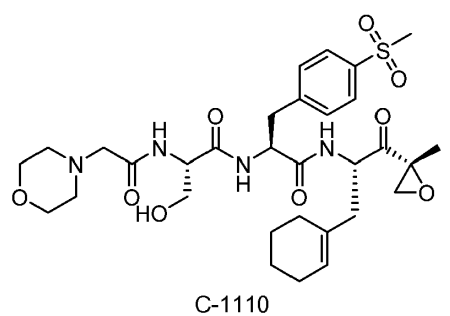
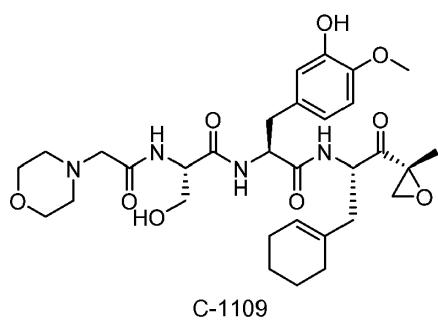
C-1106

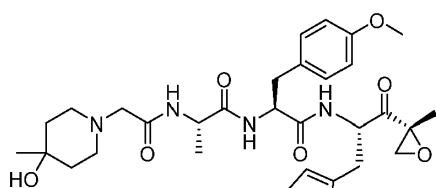


C-1107

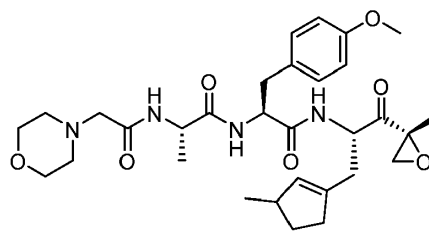


C-1108

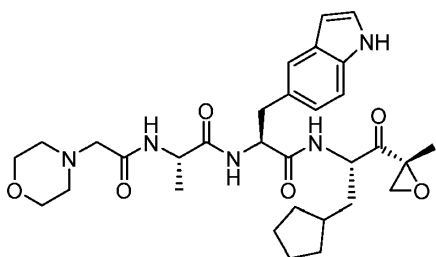




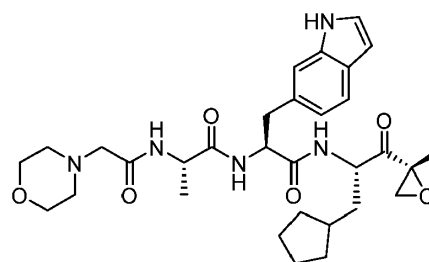
C-1121



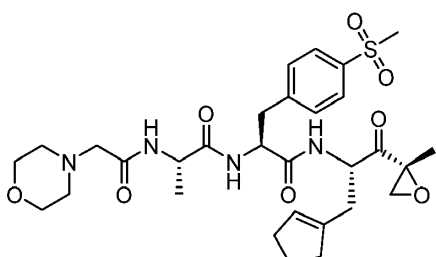
C-1122



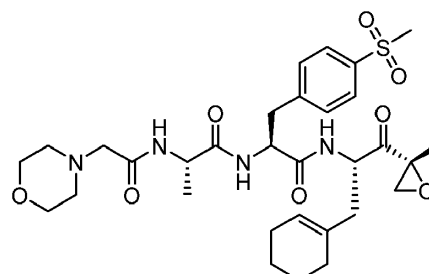
C-1123



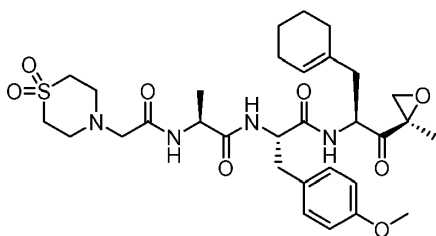
C-1124



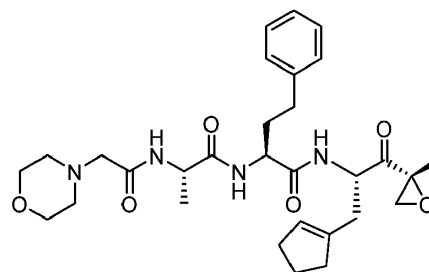
C-1125



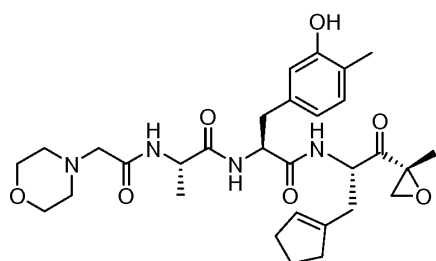
C-1126



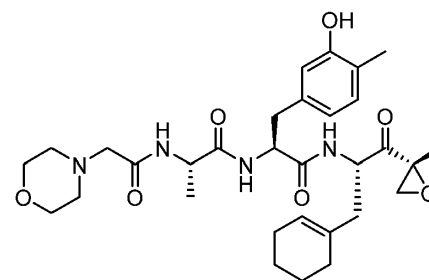
C-1127



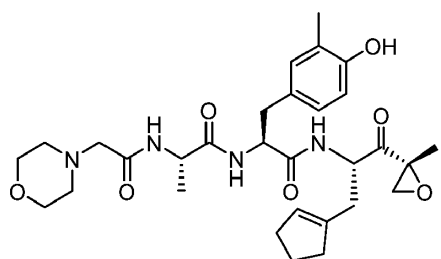
C-1128



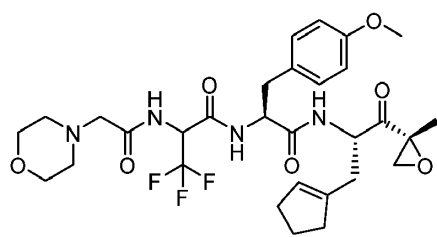
C-1129



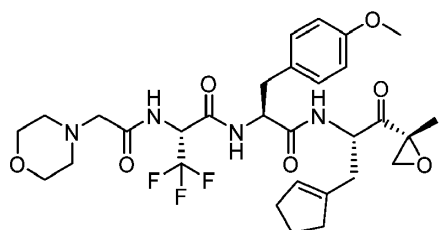
C-1130



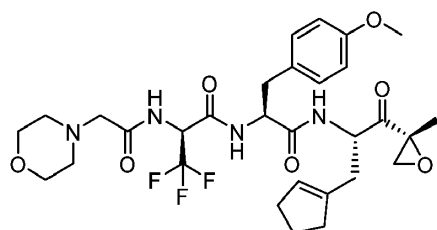
C-1131



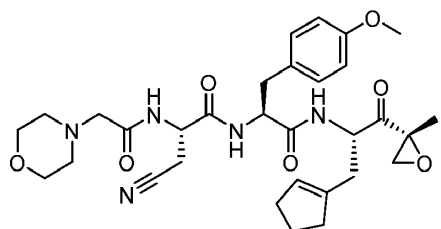
C-1132



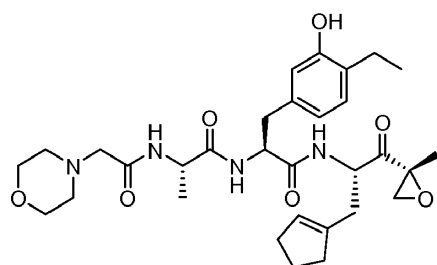
C-1133



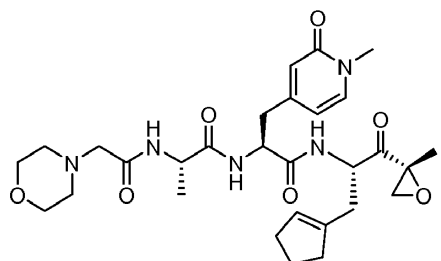
C-1134



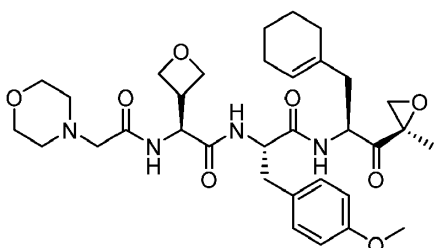
C-1135



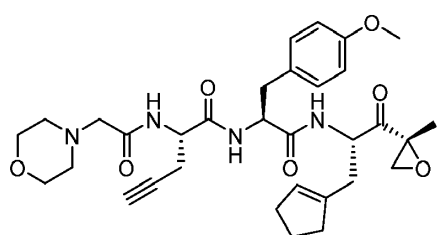
C-1136



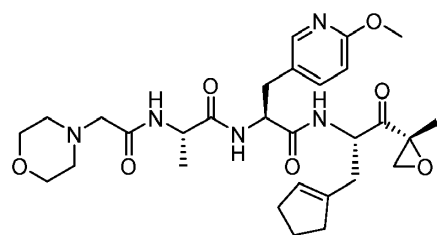
C-1137



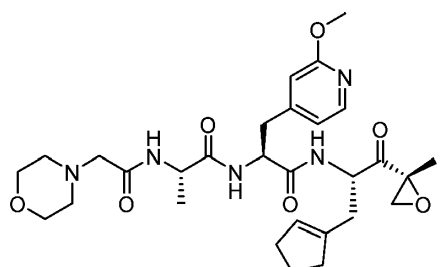
C-1138



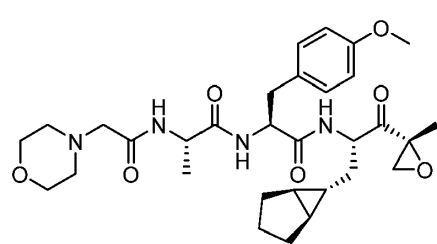
C-1139



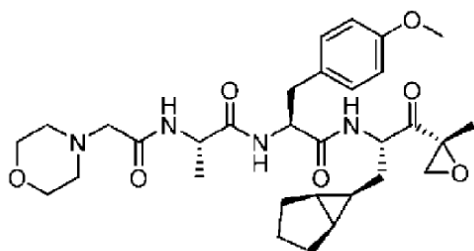
C-1140



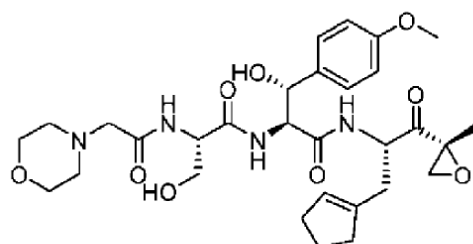
C-1141



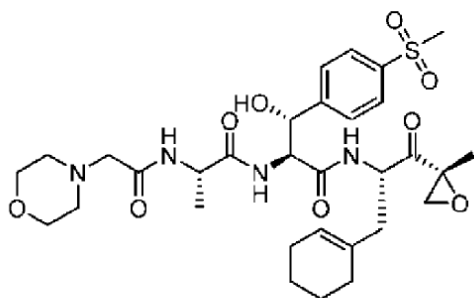
C-1142



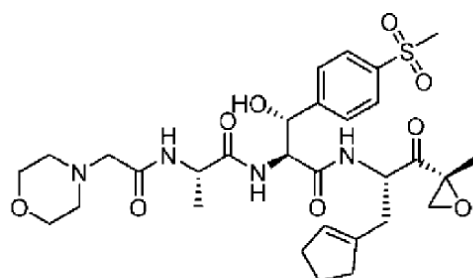
C-1143



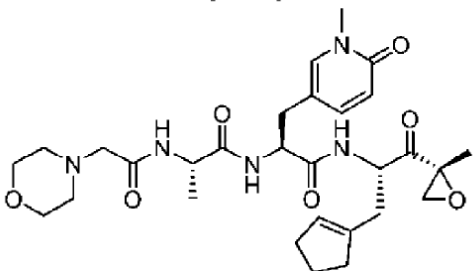
C-1144



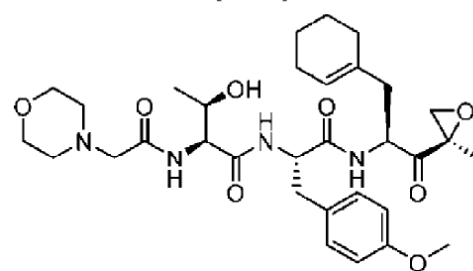
C-1145



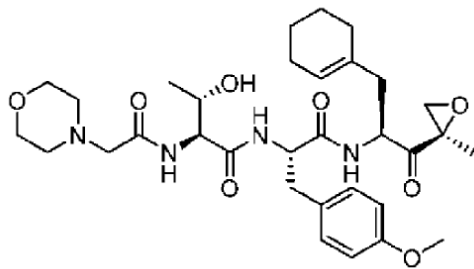
C-1146



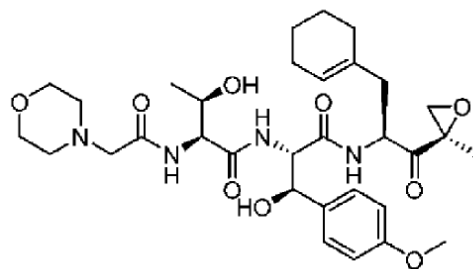
C-1147



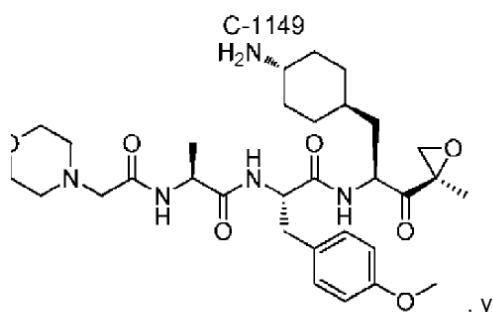
C-1148



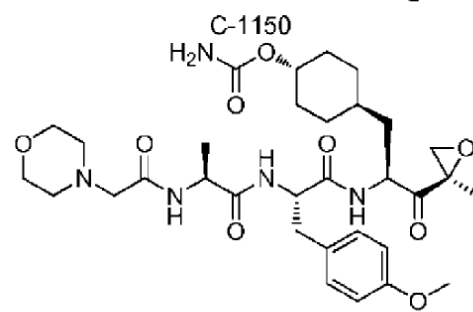
C-1149



C-1150



C-1151



C-1152

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

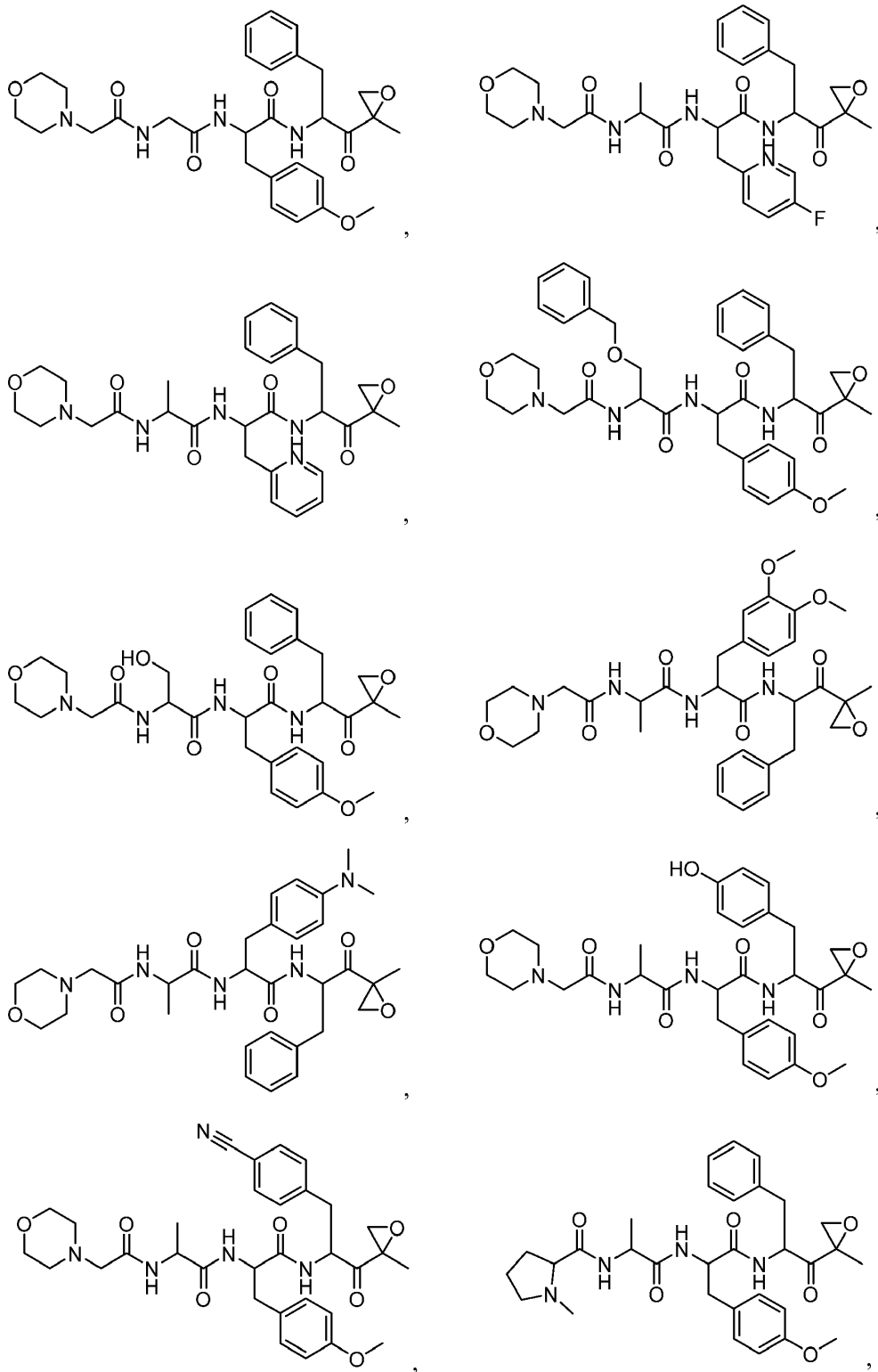
En algunas realizaciones ejemplares, la divulgación proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: C-1009, C-1018, C-1022, C-1056, C-1057, C-1072, C-1082, C-1083, C-1116, C-1117, C-1118, C-1129, C-1135, C-1138, C-1144, y C-1150, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

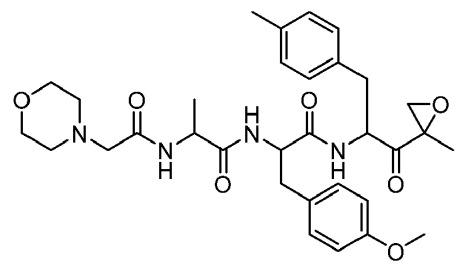
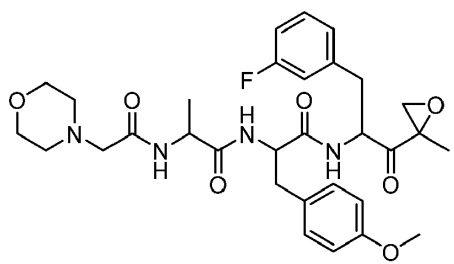
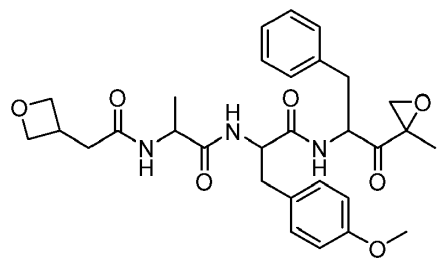
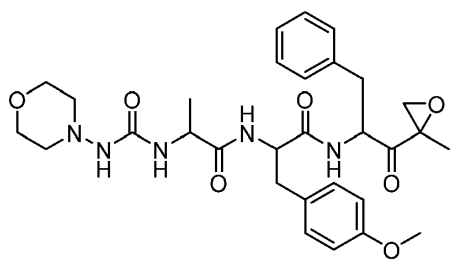
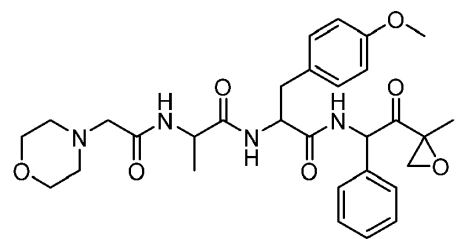
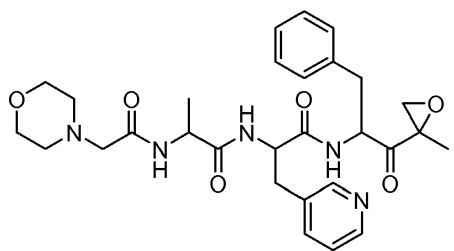
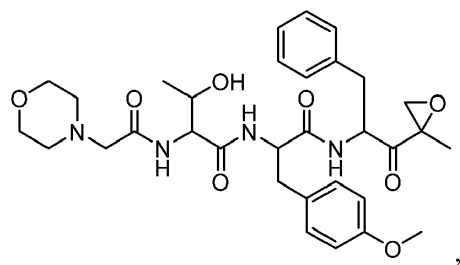
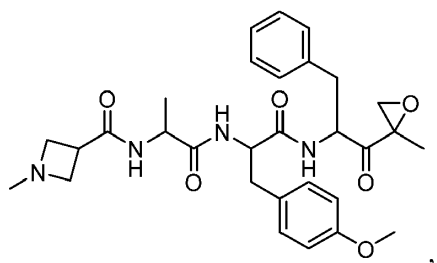
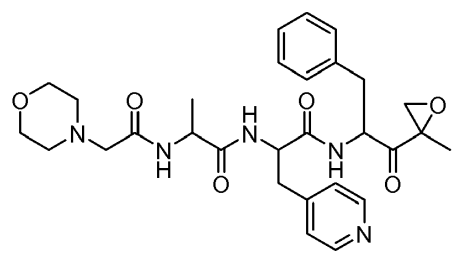
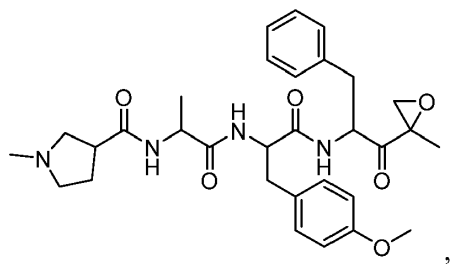
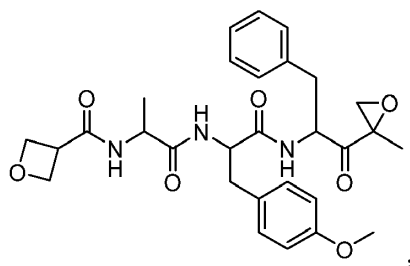
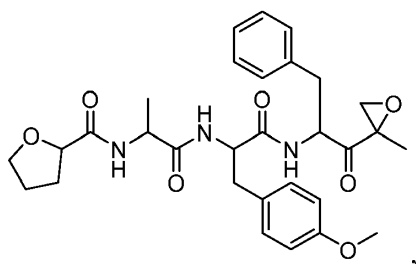
5

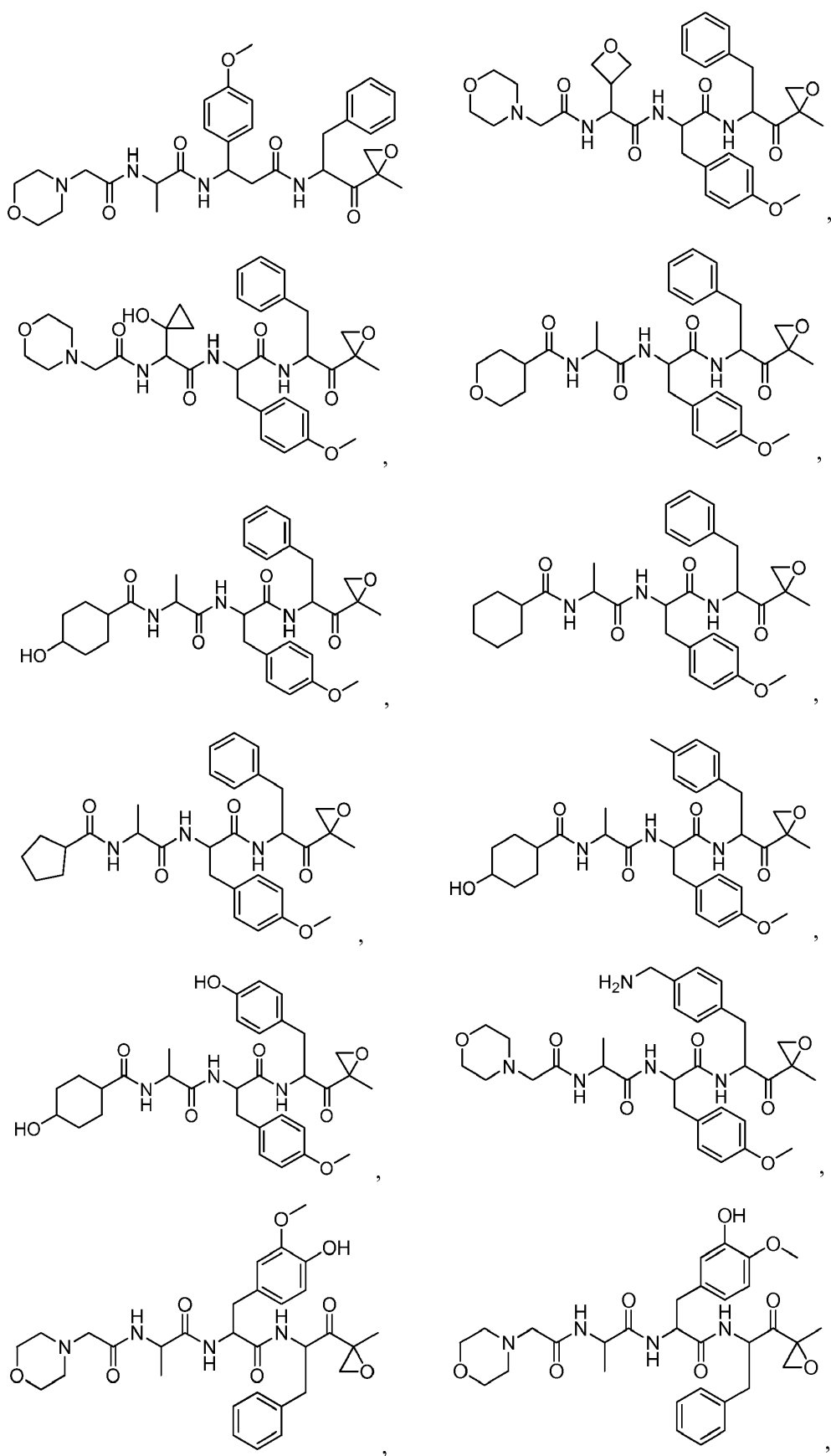
Por ejemplo, la divulgación proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: C-1009, C-1018, C-

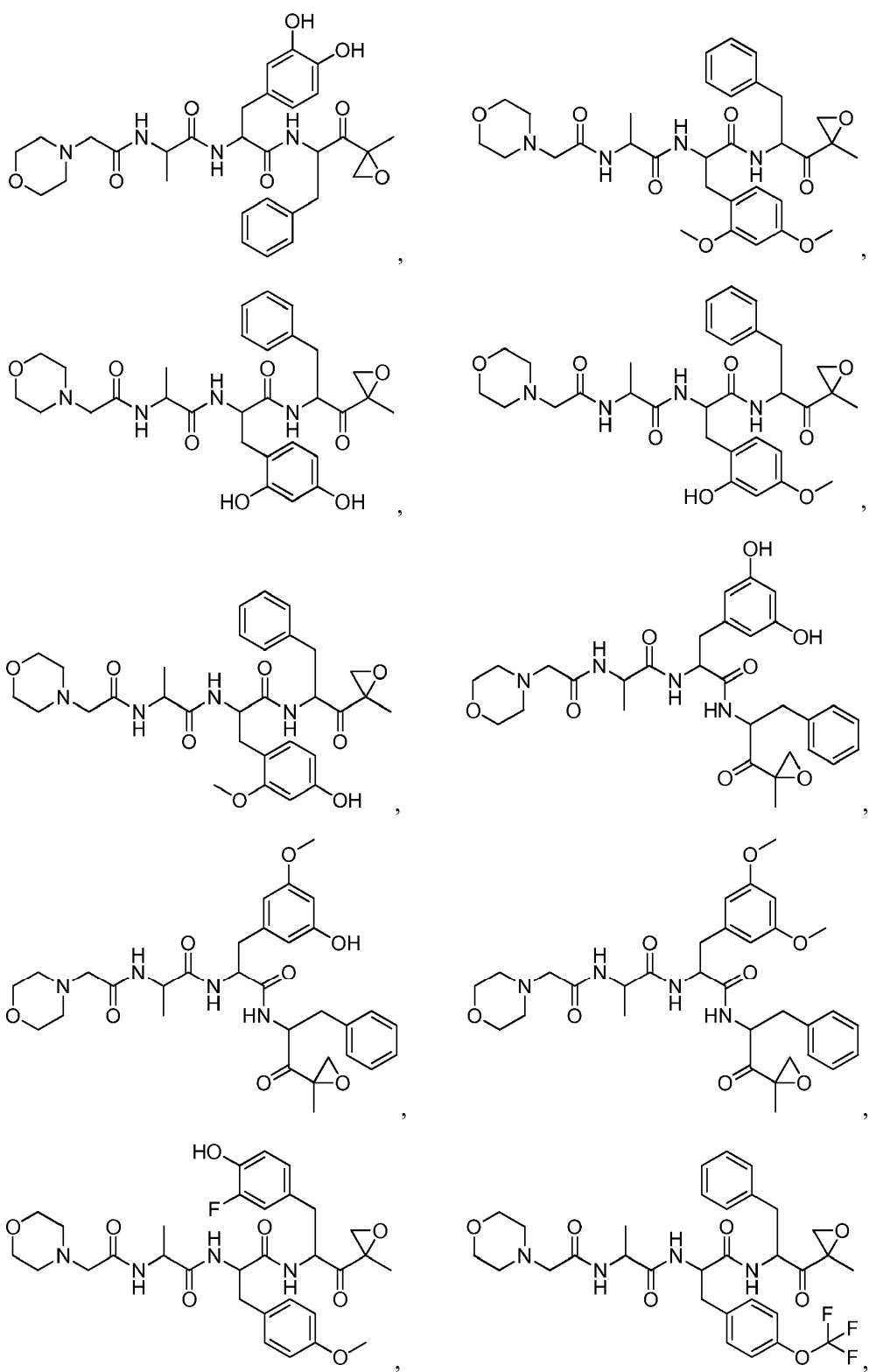
1022, C-1082, C-1083, C-1116, C-1117, C-1118, C-1129, C-1135, C-1144, y C-1150, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

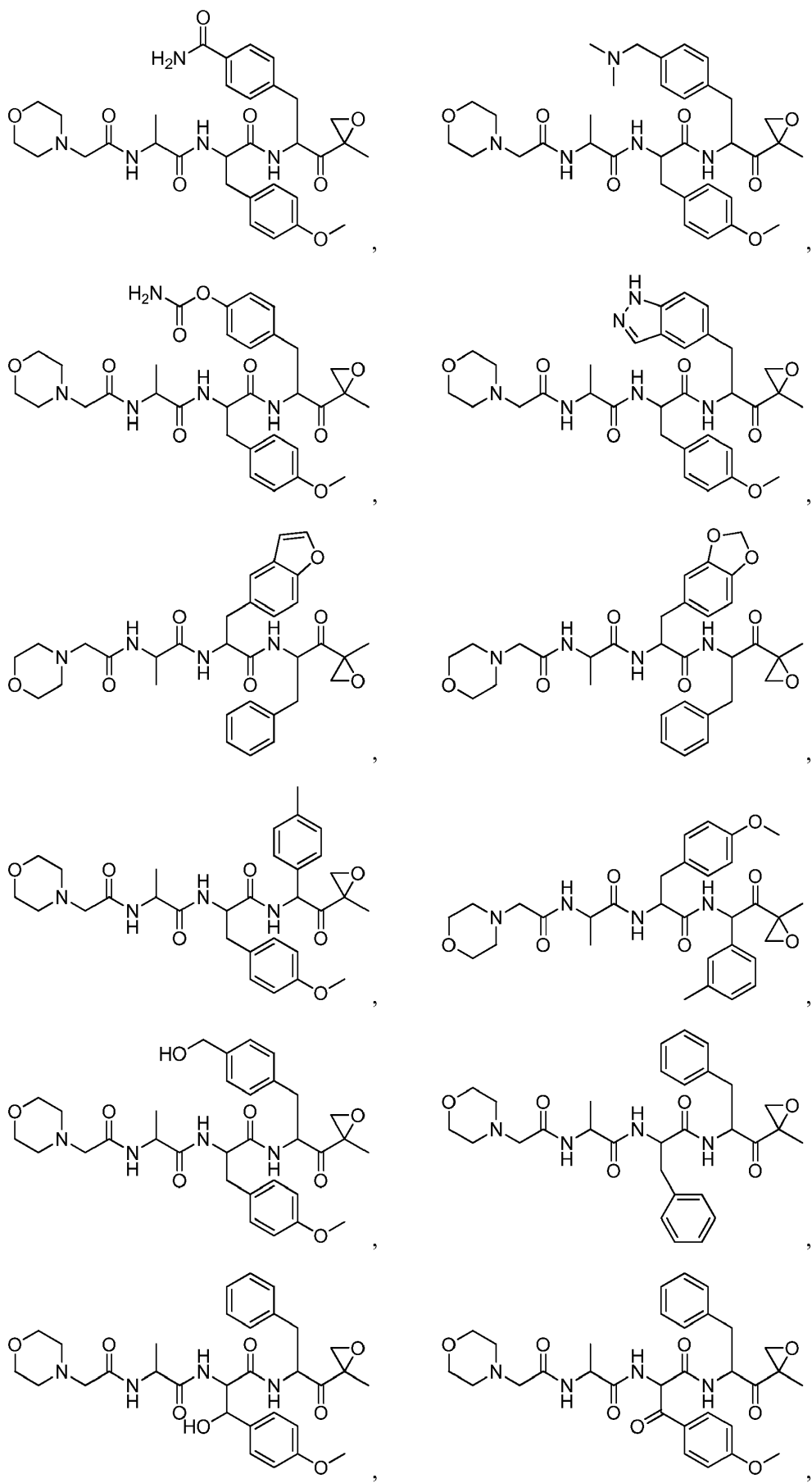
En otro aspecto, la divulgación proporciona un compuesto tripeptídico de epoxi cetona que tiene una estructura seleccionada de:

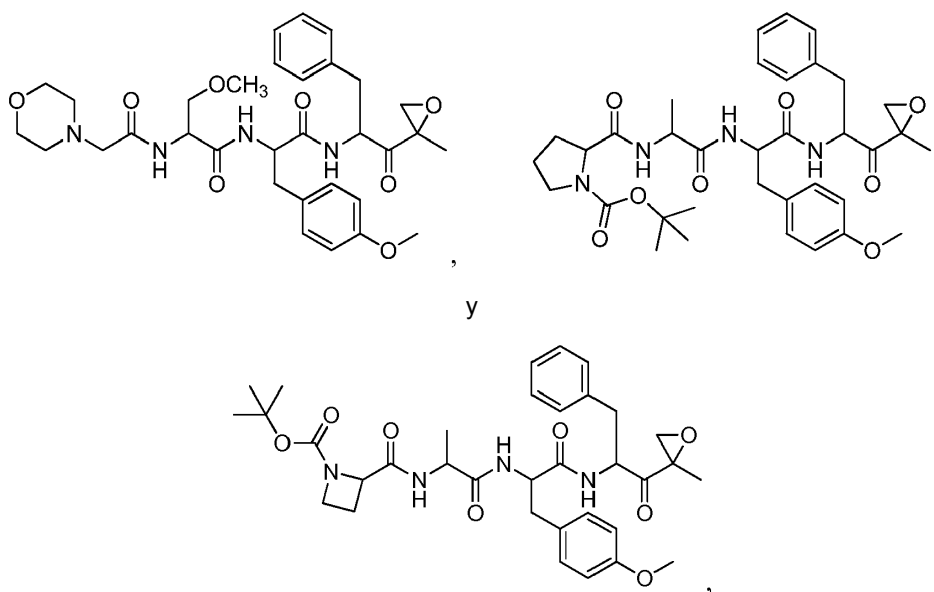






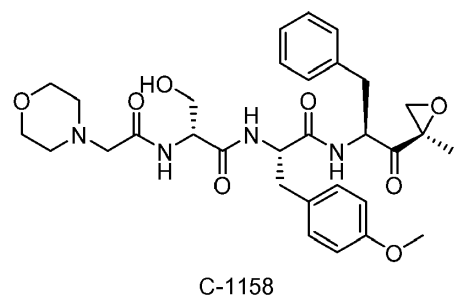
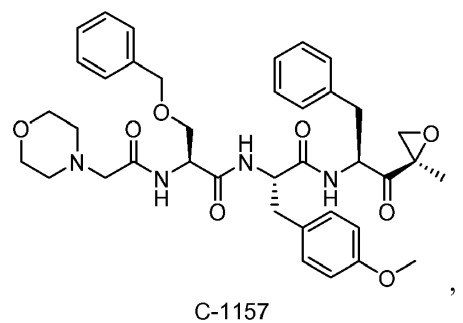
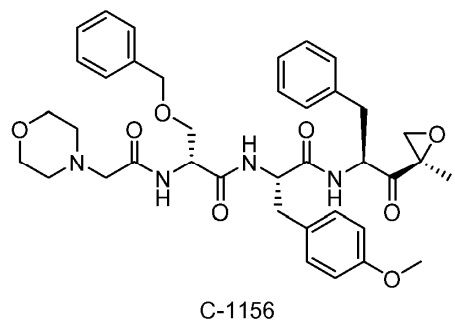
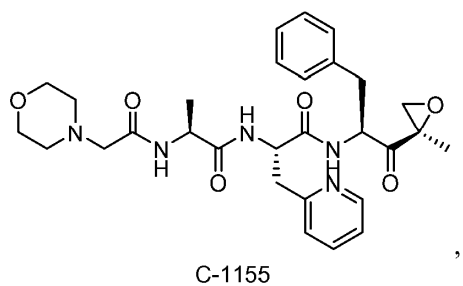
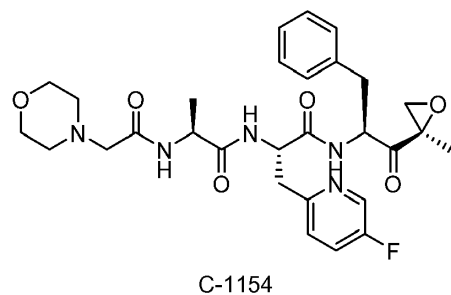
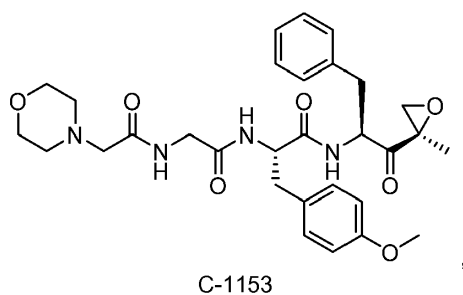


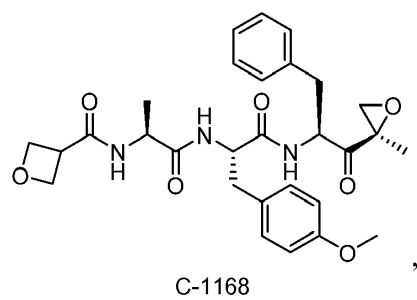
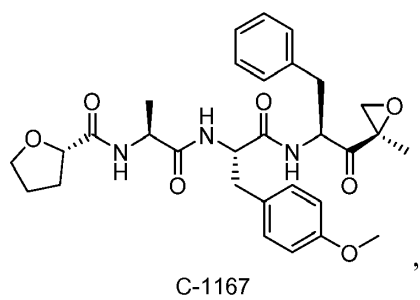
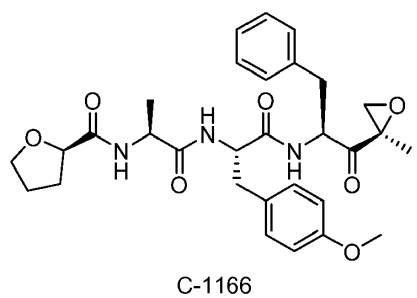
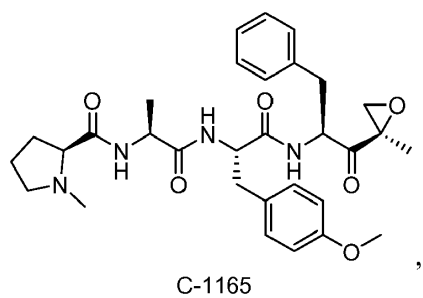
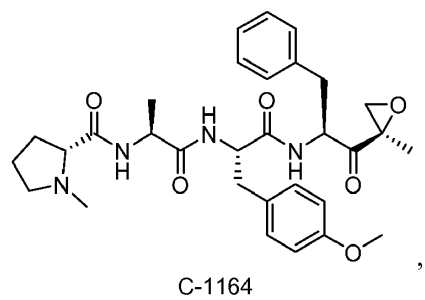
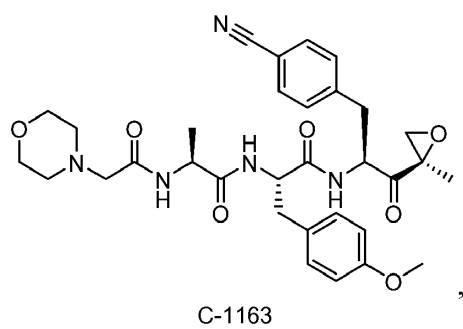
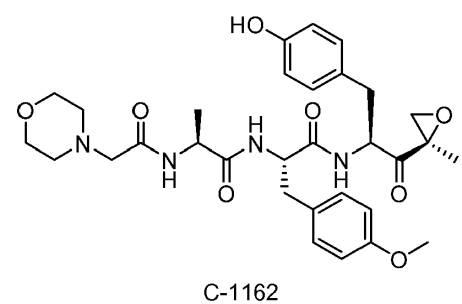
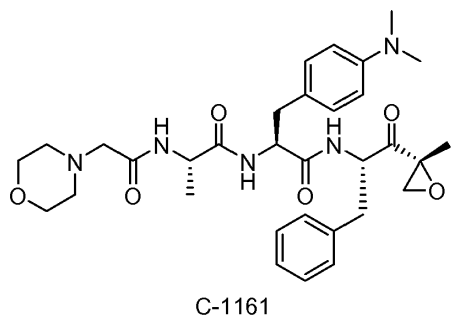
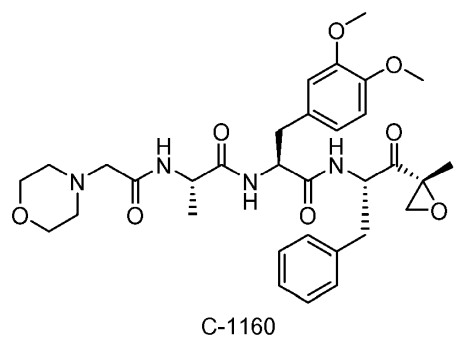
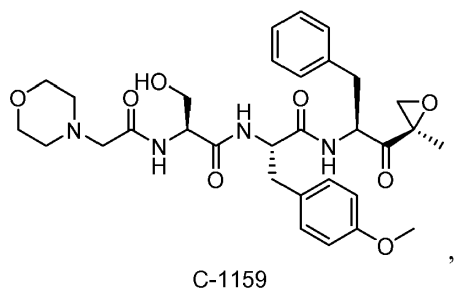


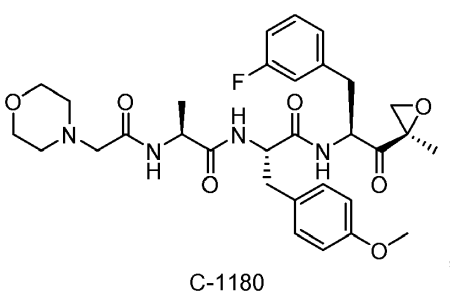
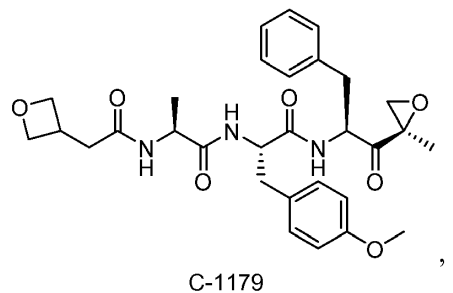
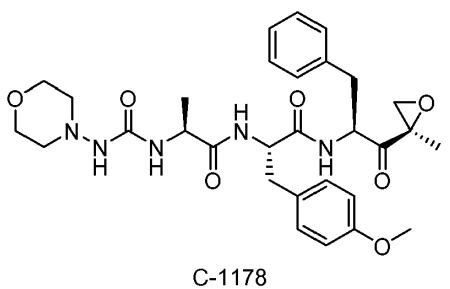
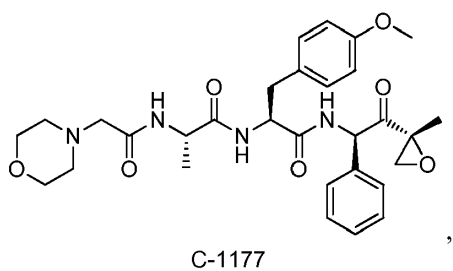
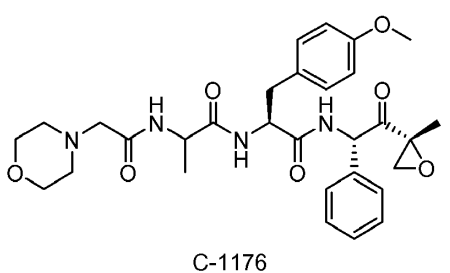
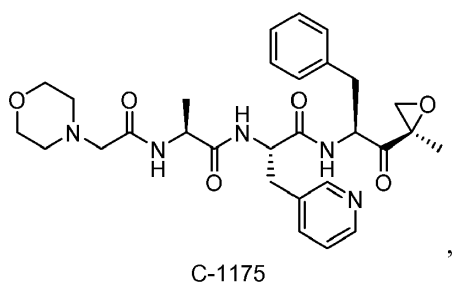
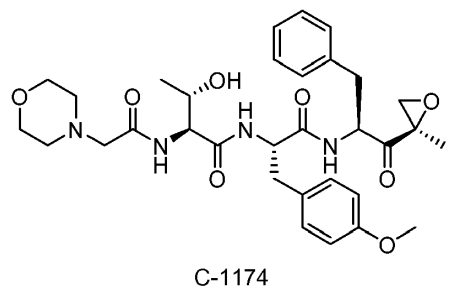
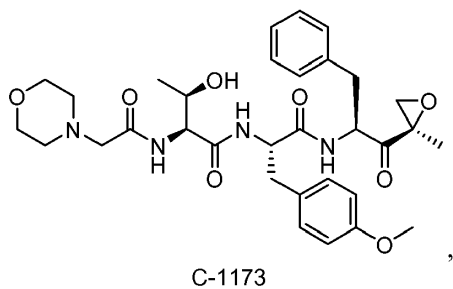
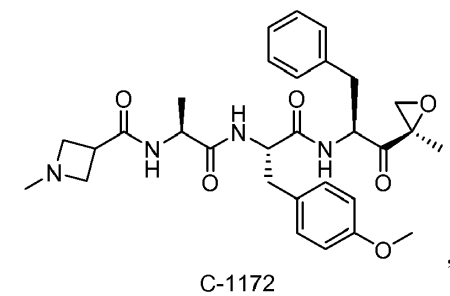
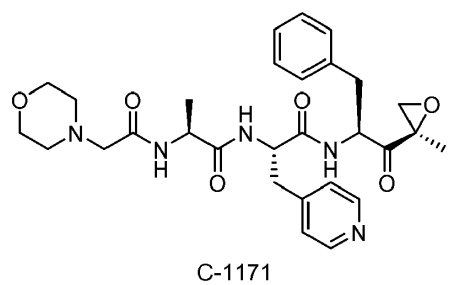
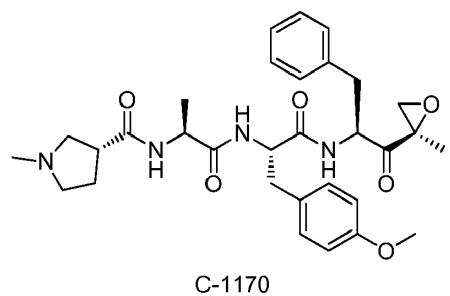
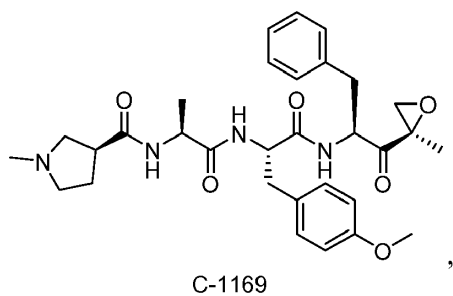


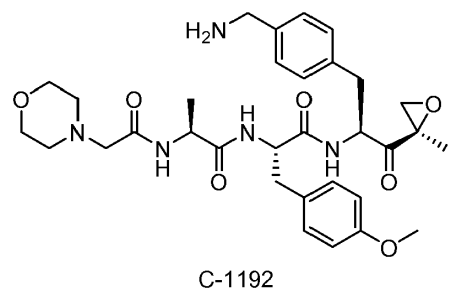
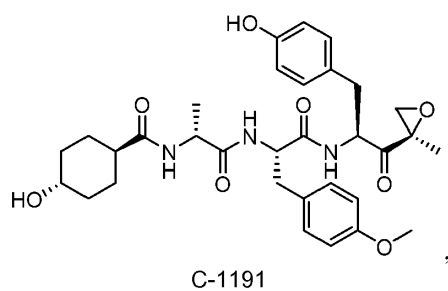
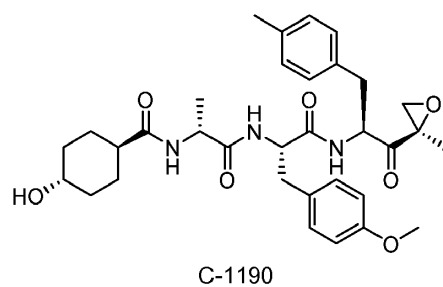
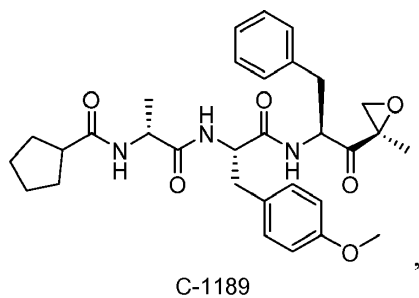
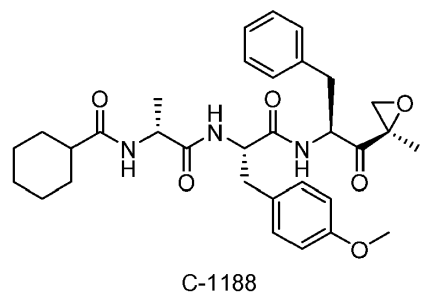
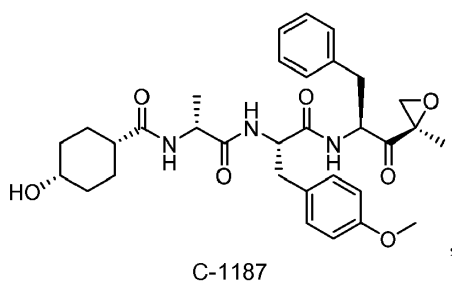
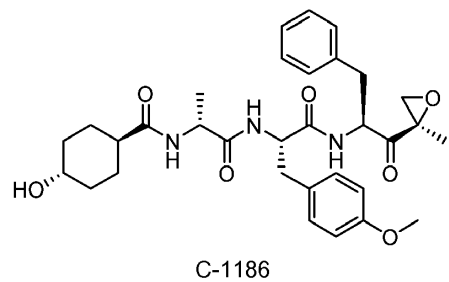
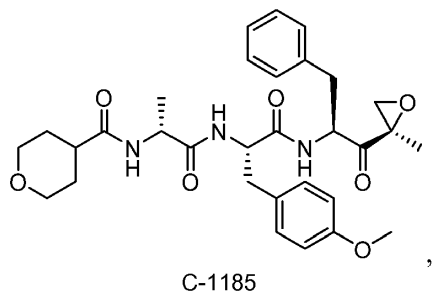
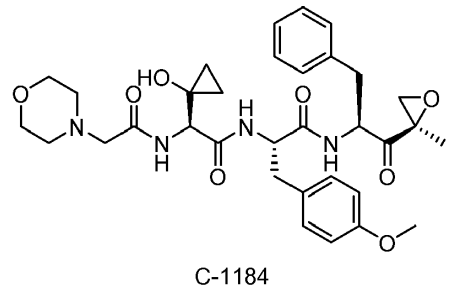
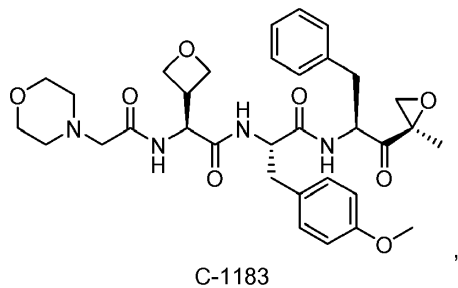
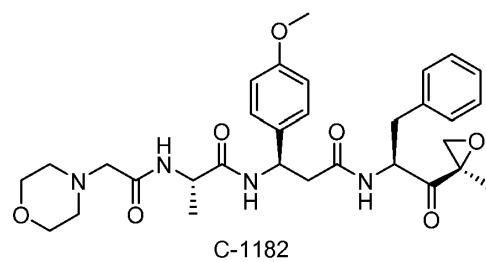
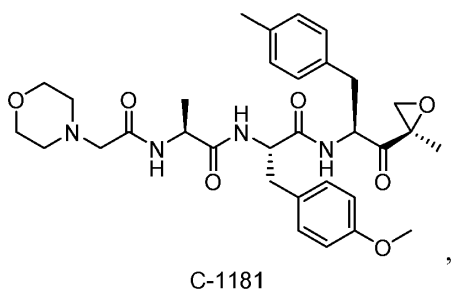
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

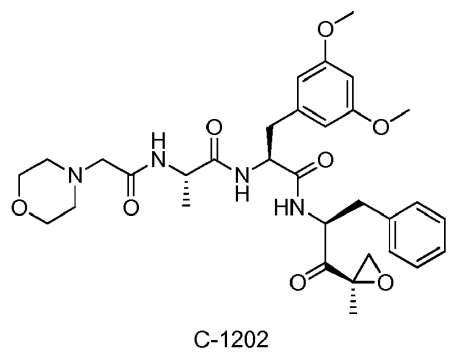
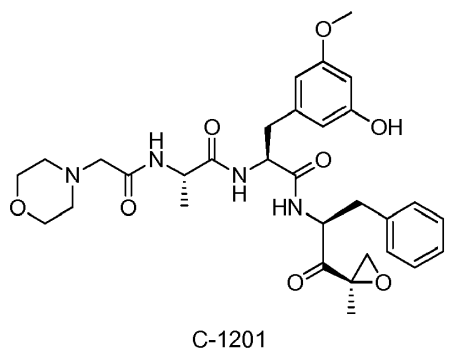
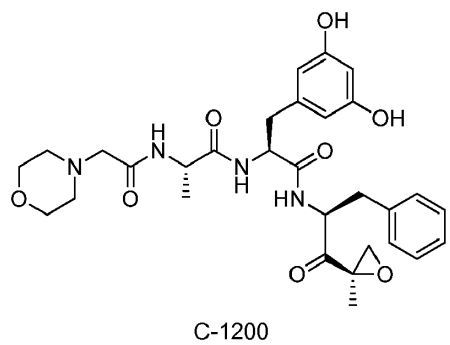
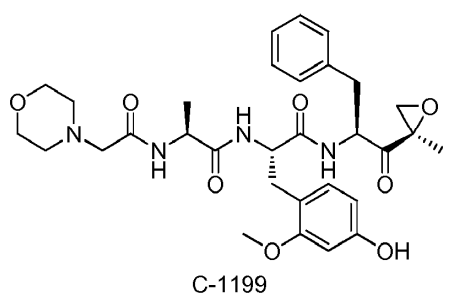
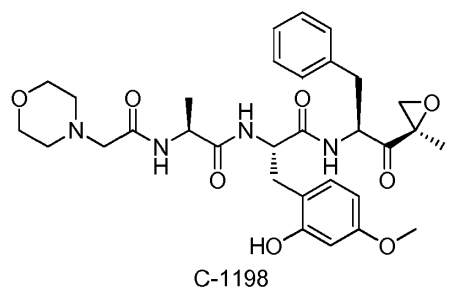
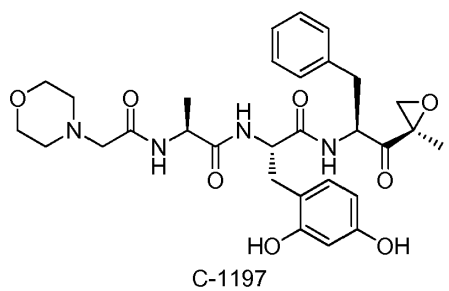
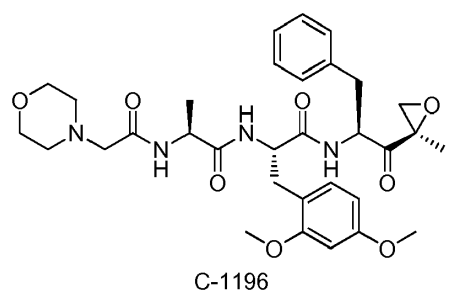
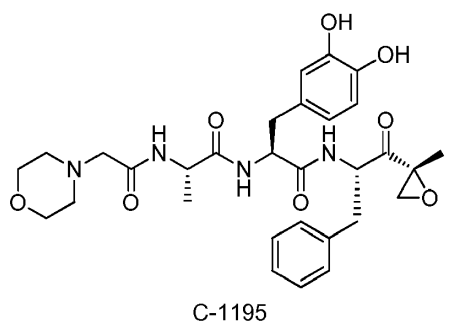
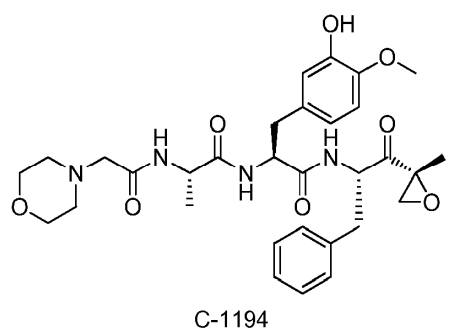
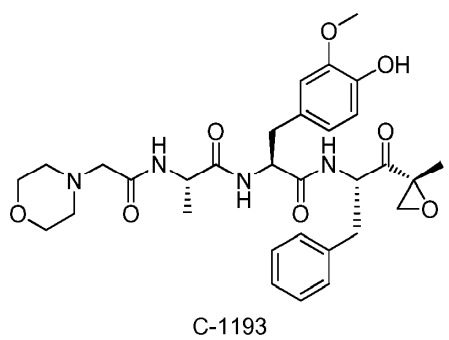
- 5 Por ejemplo, la divulgación proporciona un compuesto tripeptídico de epoxi cetona seleccionado del grupo que consiste en:

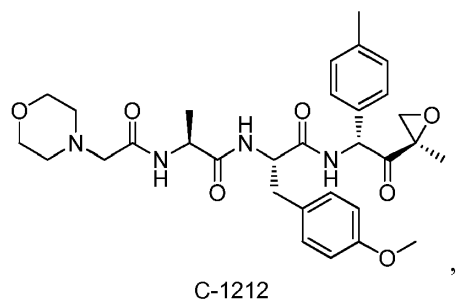
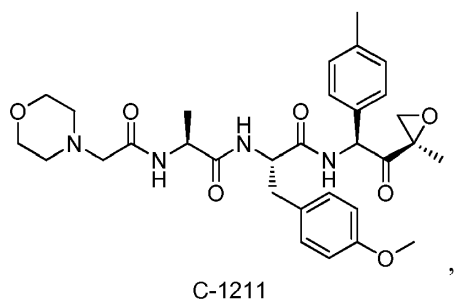
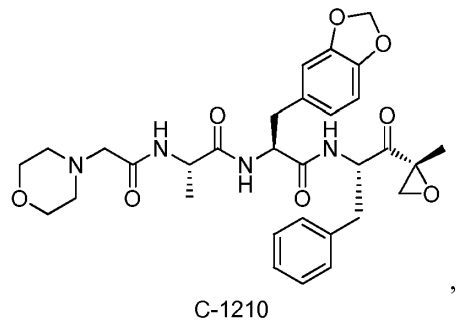
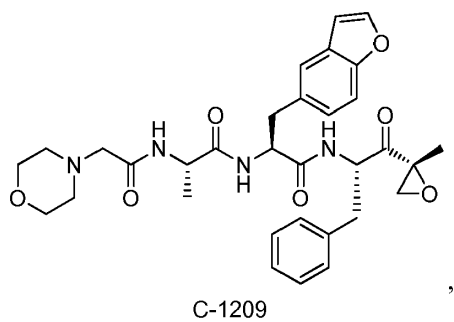
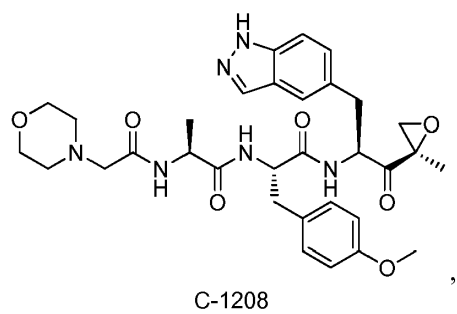
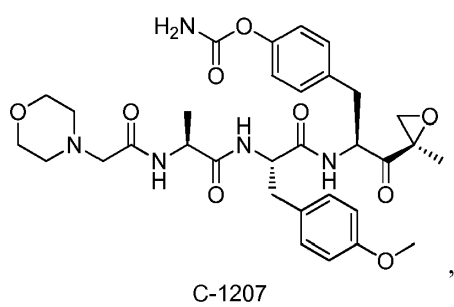
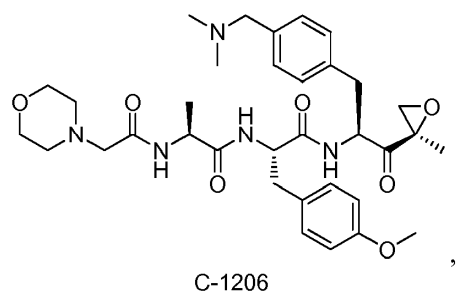
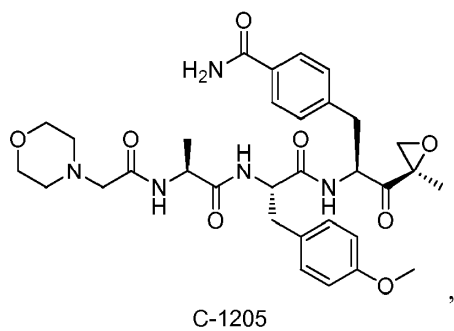
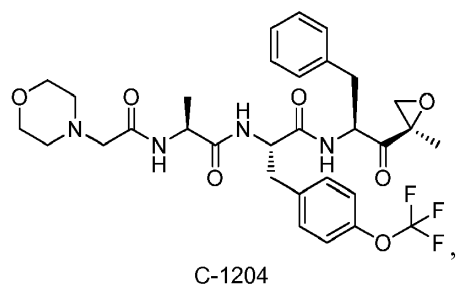
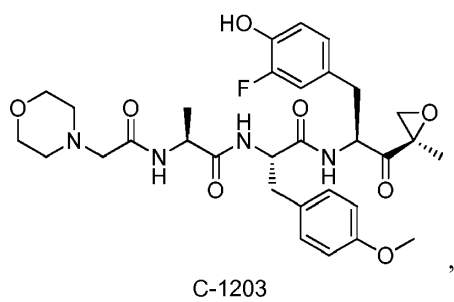


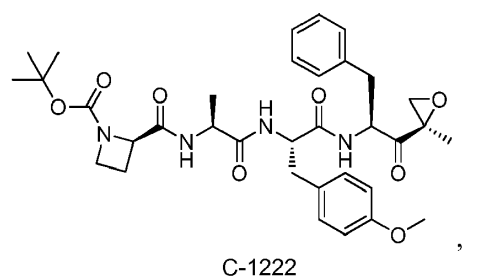
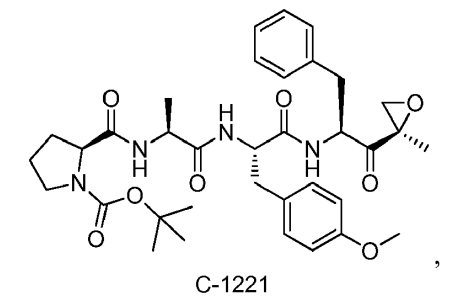
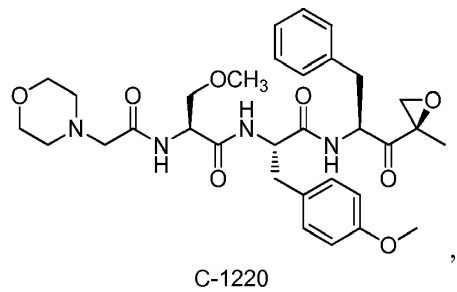
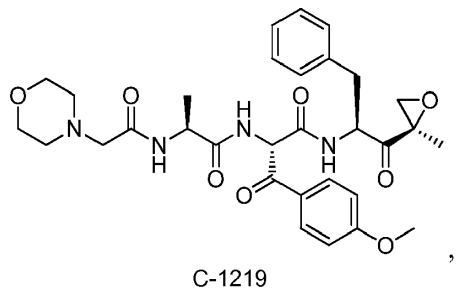
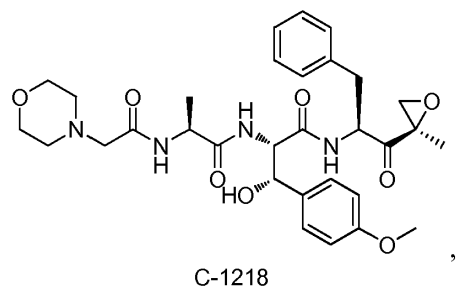
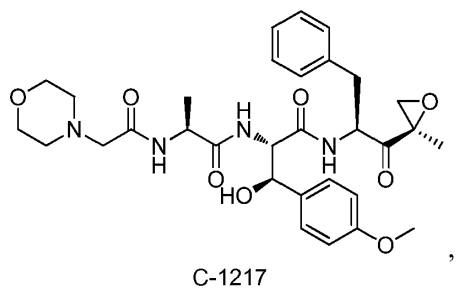
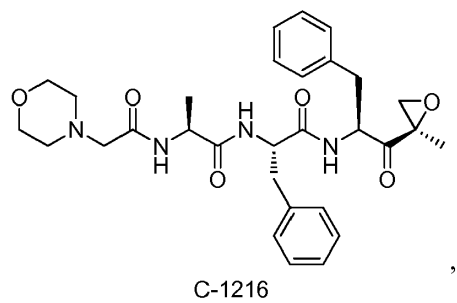
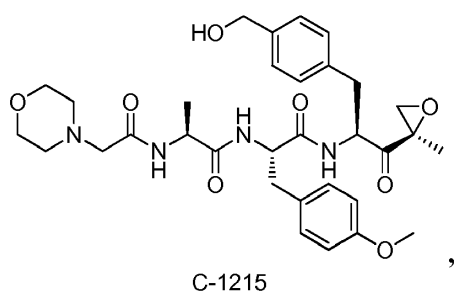
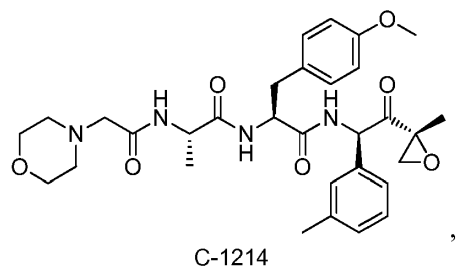
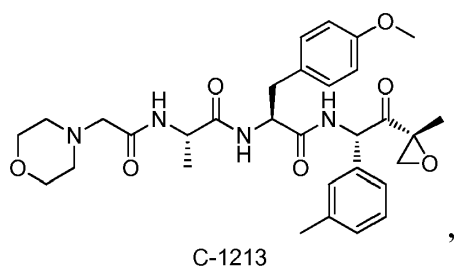




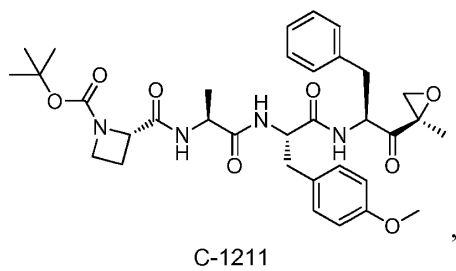








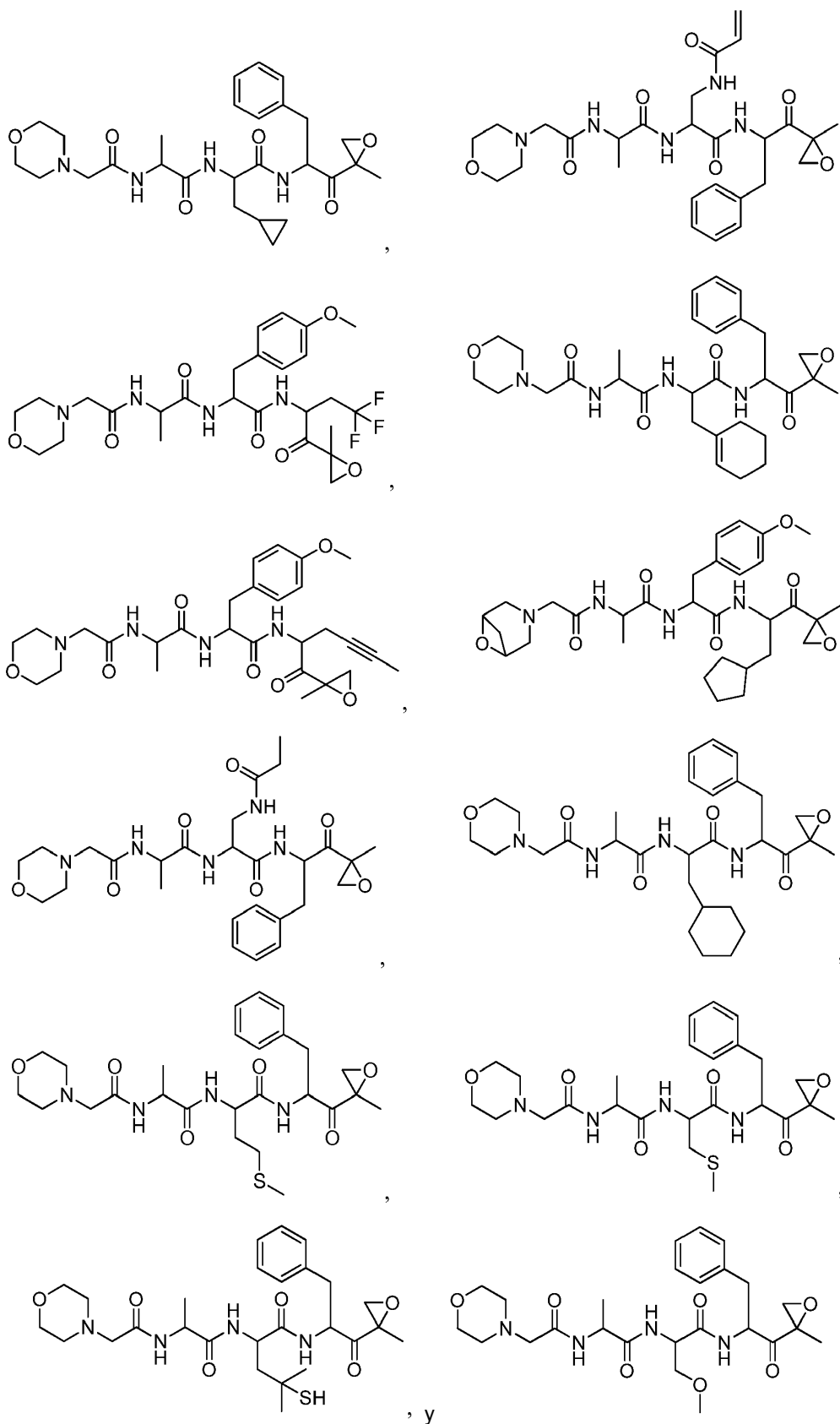
y



C-1211

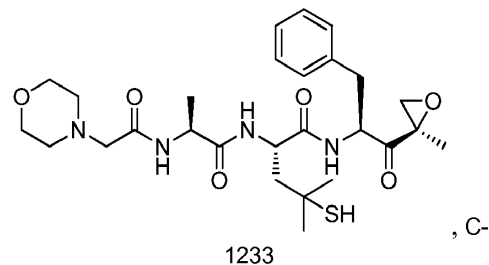
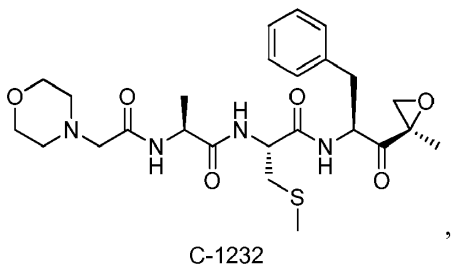
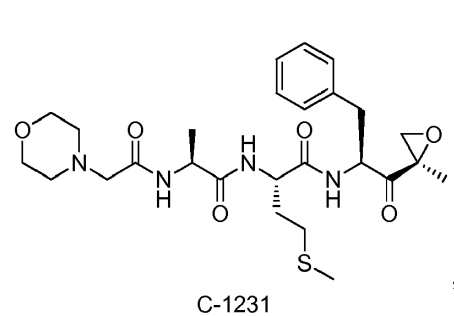
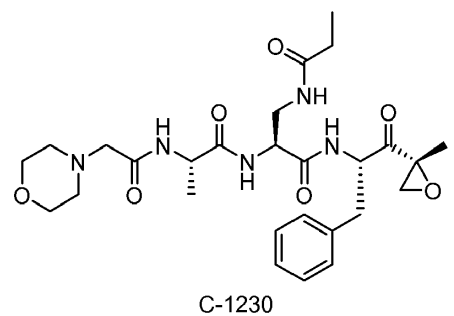
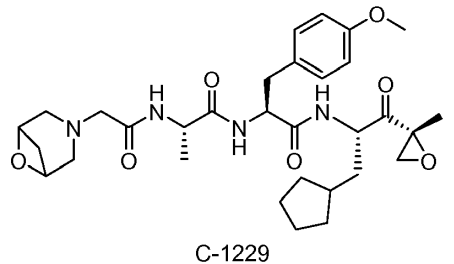
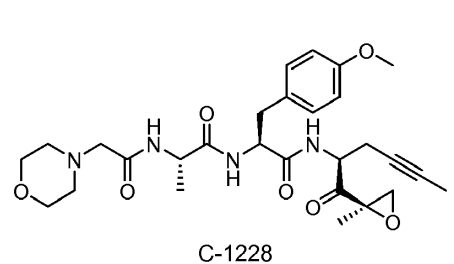
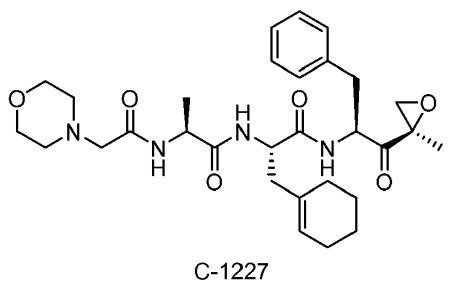
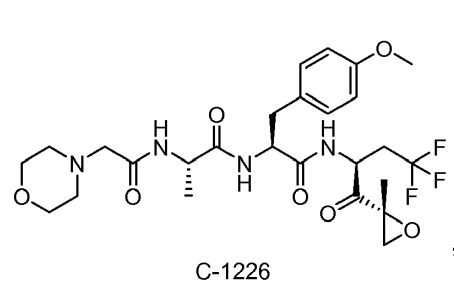
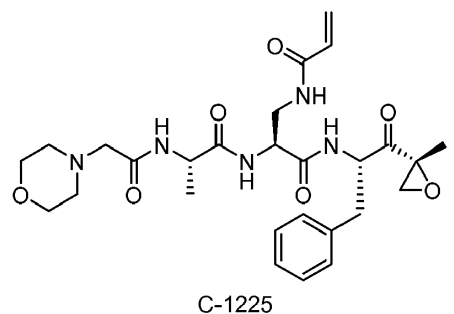
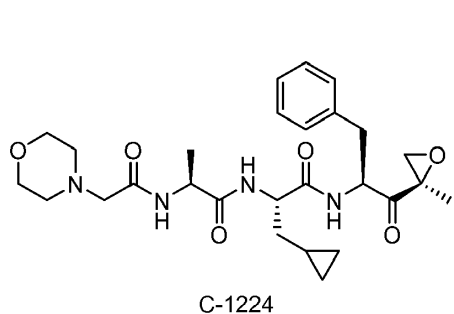
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

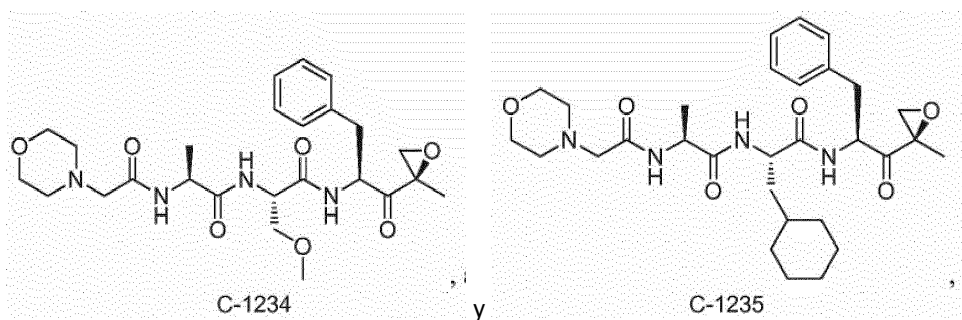
En aún otro aspecto, la divulgación proporciona un compuesto tripeptídico de epoxi-cetona seleccionado de:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

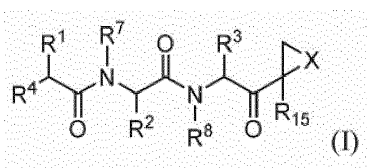
Por ejemplo, la divulgación proporciona un compuesto tripeptídico de epoxi cetona seleccionado de:





o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

También se describe en el presente documento un compuesto que tiene una estructura de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde:

B está ausente;

L es C=O;

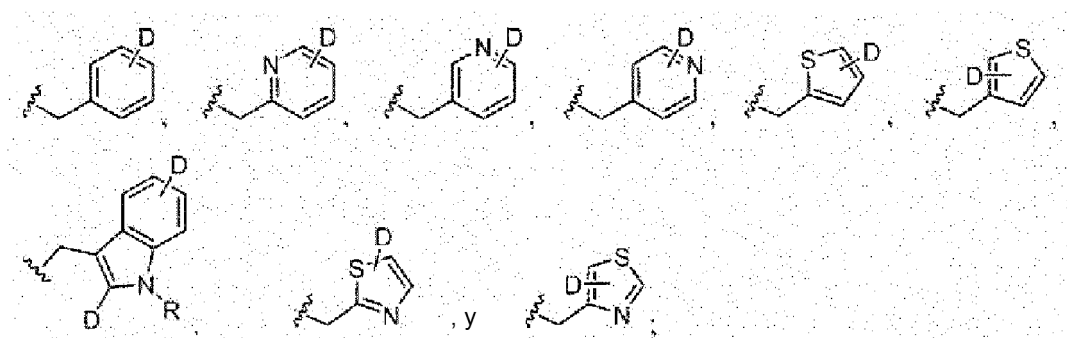
cada M independientemente está ausente o es alquilo C₁₋₁₂;

Q está ausente;

X es O;

R¹ se selecciona de hidrógeno, -alquil C₁₋₆-B, hidroxialquilo C₁₋₆, y alcoxialquilo C₁₋₆;

R² se selecciona de



en donde D se selecciona de hidrógeno, metoxi, *t*-butoxi, hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometilo, y alquilo C₁₋₄, con la condición de que cuando R² sea bencilo, D sea distinto de hidrógeno;

R³ se selecciona de entre carbociclilM- y carbociclilo;

R⁴ es N(R⁵)L-Q-R⁶;

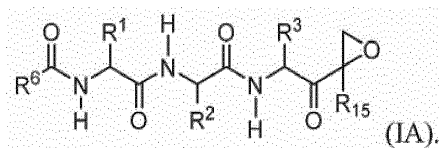
R⁵ es hidrógeno;

R⁶ se selecciona de heterociclilM- y carbociclilM-;

R⁷ y R⁸ son hidrógeno; y

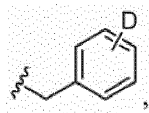
R¹⁵ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, e hidroxialquilo C₁₋₆.

Por lo tanto, un compuesto de Fórmula (I) puede representarse como:



En algunos ejemplos, R^{15} se selecciona de entre hidrógeno, metilo, etilo, hidroximetilo, y 2-hidroxietilo.

En algunos ejemplos, R^2 es



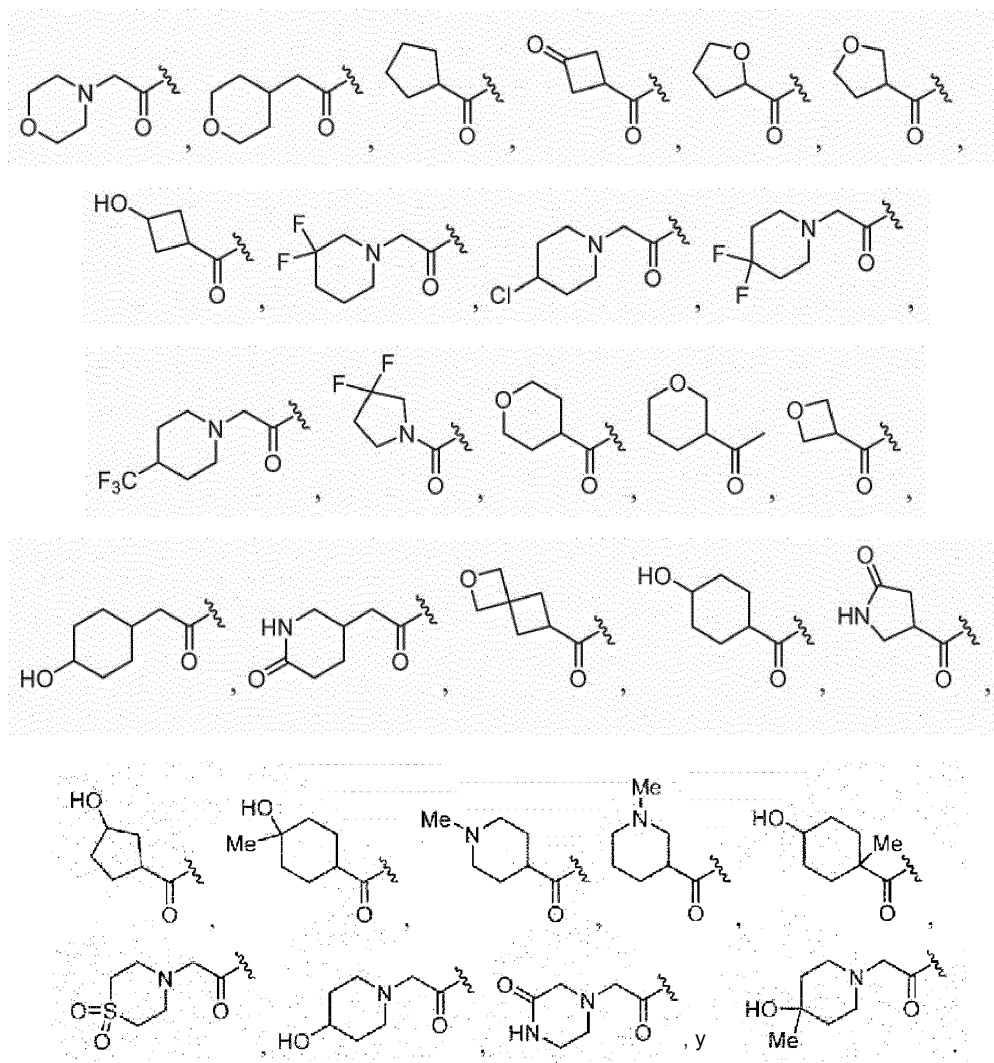
5 y D se selecciona de entre metoxi, hidroxi, trifluorometilo, y alquilo C_{1-4} .

En algunos ejemplos, R^6 es heterociclilM-, y en otras realizaciones, R es carbociclilM-.

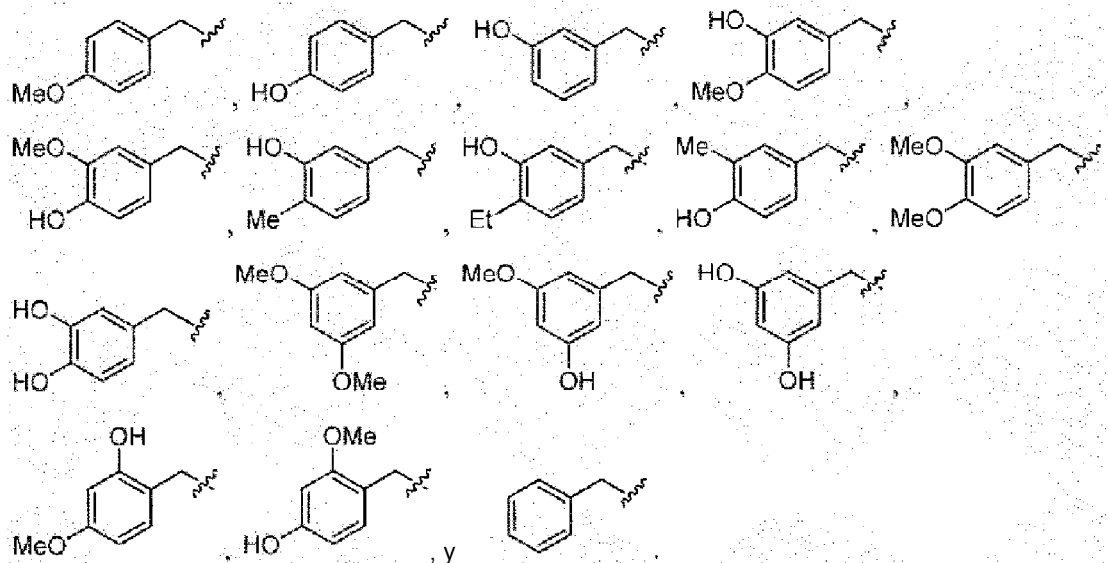
En algunos ejemplos,



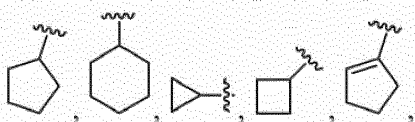
se selecciona del grupo que consiste en:



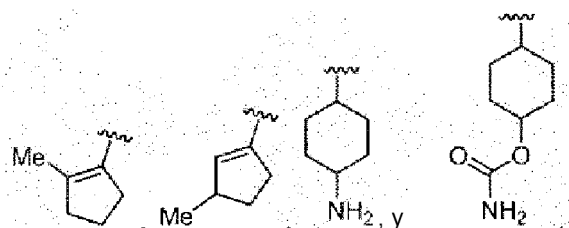
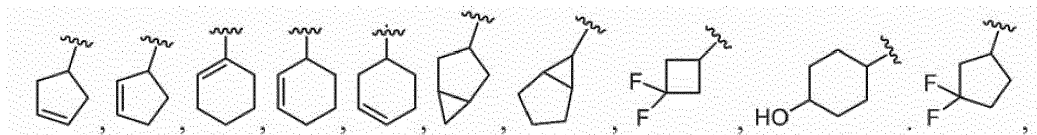
En algunos ejemplos, R^2 se selecciona del grupo que consiste en:



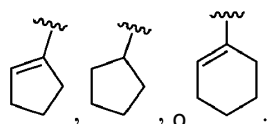
En algunos ejemplos, R³ es carbocicli-. En diversos ejemplos, R³ es carbocicliM- y M es alquilo C₁₋₁₂. En algunos ejemplos, R³ es carbocicliiCH₂-, donde el carbociclii se selecciona del grupo que consiste en:



5



En algunos ejemplos, R^3 es carbocicli CH_2- , en donde el carbociclilo es



10 Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden sintetizarse usando técnicas convencionales
usando materiales de partida fácilmente disponibles. En general, los compuestos proporcionados en el presente
documento se obtienen convenientemente mediante métodos de síntesis de química orgánica estándar. Por
ejemplo, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden prepararse usando
15 los métodos descritos en el presente documento o utilizando los métodos sintéticos descritos en las Patentes de
Estados Unidos N.º 7.232.818; 7.417.042; 7.687.456; 7.691.852; y 8.088.741.

Métodos de uso

Los compuestos descritos en el presente pueden ser inhibidores del inmunoproteasoma (iP). En algunos casos, un compuesto como se describe en el presente documento inhibe la subunidad LMP7 de iP. La actividad de LMP7

puede ser inhibida en al menos el 10 %, al menos el 20 %, al menos el 30 %, al menos el 40 %, al menos el 50 %, al menos el 60 %, al menos el 70 %, o al menos el 80 %, según se mide en un ensayo de subunidad de proteasoma como se describe a continuación en los ejemplos. Una o más subunidades iP adicionales pueden inhibirse por un compuesto como se describe en el presente documento, tal como LMP2, MECL-1, $\beta 1$, $\beta 2$ y $\beta 5$. En diversas realizaciones, un compuesto descrito en el presente documento inhibe LMP7 y uno o ambos de LMP2 y MECL-1. Los compuestos descritos en el presente documento pueden reducir la actividad o expresión de citocinas, p. ej., uno o más de IL-2, MHC-I, IL-6, TNF α e IFN- β . Por lo tanto, se proporcionan métodos en los que un compuesto como se describe en el presente documento inhibe la expresión o actividad de uno o más de IL-2, MHC-I, IL-6, TNF α e IFN- β en al menos el 10 %, al menos el 20 %, al menos el 30 %, al menos el 40 %, al menos el 50 %, al menos el 60 %, al menos el 70 %, o al menos el 80 %, según se mide en un ensayo descrito a continuación en los ejemplos.

Las consecuencias biológicas de la inhibición del proteosoma son numerosas. Se ha sugerido la inhibición del proteosoma como una prevención y/o un tratamiento de multitud de enfermedades que incluyen, pero sin limitación, enfermedades neurotóxicas/degenerativas, Alzheimer, afecciones isquémicas, inflamación, enfermedades autoinmunes, VIH, rechazo tras el trasplante de órganos, choque séptico, inhibición de la presentación del antígeno, disminución de la expresión génica vírica, infecciones parasitarias, afecciones asociadas con acidosis, degeneración macular, afecciones pulmonares, enfermedades de atrofia muscular, enfermedades fibróticas, enfermedades óseas y del crecimiento del cabello. Por lo tanto, las formulaciones farmacéuticas para compuestos específicos de proteasoma, tales como las moléculas de la clase epoxi cetona, proporcionan un medio para administrar un fármaco a un paciente y tratar estas afecciones.

El proteasoma regula NF- κ B, que a su vez regula los genes implicados en la respuesta inmune e inflamatoria. Por ejemplo, NF- κ B es necesaria para la expresión gen κ de inmunoglobulina de cadena ligera, el gen de receptor de IL-2 de cadena α , el gen del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I, y una serie de genes de citocinas que codifican, por ejemplo, IL-2, IL6, factor estimulante de colonias granulocíticas, e IFN- β (Palombella et al., Cell (1994) 78: 773-785). Por lo tanto, se describen en el presente documento métodos para afectar el nivel de expresión de IL-2, MHC-I, IL-6, TNF α , IFN- β o cualquiera de las otras proteínas mencionadas anteriormente, comprendiendo cada método la administración a un paciente de un fármaco terapéuticamente eficaz cantidad de un compuesto o composición descrita en el presente documento.

También se describe en el presente documento un método para tratar una enfermedad autoinmune en un paciente que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto descrito en el presente documento.

Una "enfermedad autoinmune", como se usa en el presente documento, es una enfermedad o trastorno que surge y se dirige contra tejidos del propio individuo. Los ejemplos de enfermedades o trastornos autoinmunes incluyen, pero sin limitación, respuestas inflamatorias tales como enfermedades inflamatorias de la piel que incluyen psoriasis y dermatitis (p. ej., dermatitis atópica); escleroderma sistémica y esclerosis; respuestas asociadas con enfermedad inflamatoria intestinal (tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa); síndrome de dificultad respiratoria (incluyendo síndrome de dificultad respiratoria del adulto, (ARDS)); dermatitis; meningitis; encefalitis; uveítis; colitis; glomerulonefritis; afecciones alérgicas tales como eccema y asma y otras afecciones que implican la infiltración de linfocitos T y respuestas crónicas inflamatorias; aterosclerosis; deficiencia en la adhesión leucocitaria; artritis reumatoide; lupus eritematoso sistémico (SLE); diabetes mellitus (p. ej., diabetes mellitus de Tipo I o diabetes mellitus dependiente de insulina); esclerosis múltiple; síndrome de Reynaud; tiroiditis autoinmune; encefalomiелitis alérgica; síndrome de Sjorgen; diabetes de aparición juvenil; y respuestas inmunes asociadas con hipersensibilidad prolongada y aguda mediada por citocinas y linfocitos T típicamente encontrados en tuberculosis, sarcoidosis, polimiositis, granulomatosis y vasculitis; anemia perniciosa (enfermedad de Addison); enfermedades que implican diapédesis leucocitaria; trastorno inflamatorio del sistema nervioso central (SNC); síndrome de lesión de órganos múltiples; anemia hemolítica (incluyendo, pero sin limitación, crioglobulinemia o anemia de Coombs positiva); miastenia gravis; enfermedades mediadas por complejos antígeno-anticuerpo; enfermedad de la membrana basal antiglomerular; síndrome antifosfolipídico; neuritis alérgica; enfermedad de Graves; síndrome miasténico de Lambert- Eaton; penfigoide ampolloso; pénfigo; poliendocrinopatías autoinmunes; enfermedad de Reiter; síndrome de la persona rígida; enfermedad de Beheet; arteritis de células gigantes; nefritis del complejo inmune; nefropatía de IgA; polineuropatías por IgM; trombocitopenia púrpura inmune (ITP) o trombocitopenia autoinmune.

El sistema inmune explora células autólogas que están infectadas víricamente, que han experimentado transformación oncogénica o presentan péptidos no conocidos en su superficie. La proteólisis intracelular genera pequeños péptidos para la presentación a linfocitos T para inducir repuestas inmunes mediadas por MHC de clase I. Por lo tanto, se describe en el presente documento un método para usar un compuesto o composición proporcionado en el presente documento como un agente inmunomodulador para inhibir o alterar la presentación de antígenos en una célula, comprendiendo exponer a la célula (o administrar a un paciente) al compuesto descrito en el presente documento. Las realizaciones específicas incluyen un método para tratar enfermedades relacionadas con trasplantes o injertos, tales como enfermedad del injerto contra el huésped o enfermedad del huésped contra injerto en un paciente, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto descrito en el presente documento. El término "injerto" como se usa en el presente documento se refiere a un material biológico derivado de un donante para un trasplante en un receptor. Los injertos incluyen dichos materiales diversos tales como, por ejemplo, células aisladas tales como células de los islotes; tejido tal como la membrana amniótica de un recién nacido; médula ósea; células precursoras hematopoyéticas; tejido ocular, tal como tejido de la córnea; y órganos tales como piel, corazón, hígado, bazo, páncreas, lóbulo tiroideo, pulmón, riñón, órganos tubulares (p. ej.,

intestino, vasos sanguíneos o esófago). Los órganos tubulares pueden usarse para reemplazar partes dañadas del esófago, vasos sanguíneos o conductos biliares. Los injertos de piel pueden usarse no solamente para quemaduras, sino que también como un apósito para el intestino dañado o para cerrar determinados defectos tales como hernia diafragmática. El injerto se obtiene a partir de cualquier fuente de mamífero, incluyendo ser humano, tanto de cadáveres como de donantes vivos. En algunos casos, el donante y el receptor son el mismo paciente. En algunos casos, el injerto es médula ósea o un órgano tal como corazón y el donante del injerto y el huésped se corresponden para antígenos HLA de clase II.

La inhibición del proteasoma también se ha asociado con la inhibición de la activación de NF- κ B y la estabilización de los niveles de p53. Por lo tanto, pueden usarse también las composiciones proporcionadas en el presente documento para inhibir la activación de NF- κ B y estabilizar los niveles de p53 en cultivo celular. Dado que NF- κ B es un regulador clave de la inflamación, es un objetivo atractivo para la intervención terapéutica antiinflamatoria. Por lo tanto, las composiciones proporcionadas en el presente documento pueden ser útiles para el tratamiento de afecciones asociadas con la inflamación, incluyendo, pero sin limitación, EPOC, psoriasis, asma, bronquitis, enfisema y fibrosis quística.

Las composiciones descritas pueden usarse para tratar afecciones mediadas directamente por la función proteolítica del proteasoma tales como la pérdida de músculo, o mediadas indirectamente a través de proteínas que son procesadas por el proteasoma tal como NF- κ B. El proteasoma participa en la eliminación rápida y el procesamiento postraduccional de proteínas (p. ej., enzimas) implicadas en la regulación celular (p. ej., ciclo celular, transcripción génica y rutas metabólicas), la comunicación intercelular y la respuesta inmune (p. ej., presentación de antígenos). Los ejemplos específicos analizados a continuación incluyen proteína β -amiloide y proteínas reguladoras tales como ciclinas y factor de transcripción NF- κ B.

En algunas realizaciones, una composición proporcionada en el presente documento es útil para el tratamiento de enfermedades y afecciones neurodegenerativas, incluyendo, pero sin limitación, ictus, daño isquémico al sistema nervioso, trauma neural (p. ej., lesión cerebral por percusión, lesión de la médula espinal y lesión traumática al sistema nervioso), esclerosis múltiple y otras neuropatías mediadas por el sistema inmune (por ejemplo, síndrome de Guillain-Barre y sus variantes, neuropatía axonal aguda motora, polineuropatía aguda desmielinizante inflamatoria, y síndrome de Fisher), complejo de demencia del VIH/SIDA, axonomía, neuropatía diabética, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, meningitis bacteriana, parasitaria, fúngica y vírica, encefalitis, demencia vascular, demencia multi-infarto, demencia con cuerpos de Lewy, demencia del lóbulo frontal tal como enfermedad de Pick, demencias subcorticales (tales como parálisis supranuclear progresiva o Huntington), síndromes de atrofia cortical focal (tales como afasia primaria), demencias tóxicas metabólicas (tales como hipotiroidismo crónico o deficiencia de B12) y demencias causadas por infecciones (tales como sífilis o meningitis crónica).

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por depósitos extracelulares de la proteína β -amiloide (β -AP) en placas y vasos cerebrales seniles. La β -AP es un fragmento peptídico de 39 a 42 aminoácidos derivados de un precursor de la proteína amiloide (APP). Se conocen al menos tres isoformas de APP (695, 751 y 770 aminoácidos). El corte y empalme alternativo del ARNm genera las isoformas; el procesamiento normal afecta a una parte de la secuencia β -AP, impidiendo así generación de β -AP. Se piensa que el procesamiento anómalo de la proteína por el proteasoma contribuye a la abundancia de β -AP en el cerebro con Alzheimer. La enzima procesadora de APP en ratas contiene aproximadamente diez subunidades diferentes (22 kDa-32 kDa). La subunidad de 25 kDa tiene una secuencia N terminal de X-Gln-Asn-Pro-Met-X-Thr-Gly-Thr-Ser, que es idéntica a la subunidad β de la macropaina (Kojima, S. et al., Fed. Eur. Biochem. Soc., (1992) 304:57-60). La enzima que procesa el APP se escinde en el enlace Gln15-Lys 16; en presencia de ión calcio, la enzima también se escinde en el enlace Met-1-Asp1, y los enlaces Asp1-Ala2 para liberar el dominio extracelular de β -AP.

Por lo tanto, se describe en el presente documento un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, incluyendo administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición descrita en el presente documento. Dicho tratamiento incluye reducir la velocidad de procesamiento de β -AP, reducir la velocidad de la formación de placas de β -AP, reducir la velocidad de la generación de β -AP y reducir los signos clínicos de la enfermedad de Alzheimer.

También se describen en el presente documento métodos para tratar la caquexia y las enfermedades que debilitan los músculos. El proteasoma degrada muchas proteínas en reticulocitos que maduran y fibroblastos en crecimiento. En las células privadas de insulina o suero, la tasa de proteólisis casi se duplica. La inhibición del proteasoma reduce la proteólisis, reduciendo así la pérdida de proteínas musculares y la carga nitrogenada en los riñones o en el hígado. Los inhibidores de proteasomas peptídicos (p. ej., un compuesto o composición proporcionado en el presente documento) son útiles para tratar afecciones tales como cáncer, enfermedades infecciosas crónicas, fiebre, desuso muscular (atrofia) y denervación, lesión nerviosa, ayuno, insuficiencia renal asociada con acidosis, e insuficiencia hepática. Véase, p. ej., Goldberg, Pat. de Estados Unidos N.º 5.340.736. Los métodos de tratamiento incluyen: educir la tasa de degradación proteica muscular en una célula; reducir la tasa de degradación proteica intracelular; reducir la tasa de degradación de la proteína de p53 en una célula; e inhibir el crecimiento de cánceres relacionados con p53. Cada uno de estos métodos incluye poner en contacto una célula (*in vivo* o *in vitro*, p. ej., un músculo en un paciente) con una cantidad eficaz de una composición farmacéutica descrita en el presente

documento para reducir la tasa de degradación proteica muscular en la célula; reducir la tasa de degradación proteica intracelular en la célula; y/o reducir la tasa de degradación de proteína de p53 en la célula. En algunos ejemplos, los métodos incluyen administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica descrita en el presente documento.

La fibrosis es la formación excesiva y persistente de tejido conectivo fibroso resultante del crecimiento hiperproliferativo de fibroblastos y está asociada con la activación de la ruta de señalización de TGF- β . La fibrosis implica una deposición abundante de la matriz extracelular y puede ocurrir prácticamente dentro de cualquier tejido o a través de diversos tejidos diferentes. Normalmente, el nivel de proteína de señalización intracelular (Smad) que activa la transcripción de genes diana después de la estimulación con TGF- β se regula por la actividad del proteasoma. Sin embargo, la degradación acelerada de los componentes de señalización de TGF- β se ha observado en cánceres y otras afecciones hiperproliferativas. Por lo tanto, en ciertos ejemplos, se describe un método para tratar afecciones hiperproliferativas tales como retinopatía diabética, degeneración macular, nefropatía diabética, glomeruloesclerosis, nefropatía por IgA, cirrosis, atresia biliar, insuficiencia cardíaca congestiva, esclerodermia, fibrosis inducida por radiación y fibrosis pulmonar (fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad vascular de colágeno, sarcoidosis, enfermedades pulmonares intersticiales y alteraciones pulmonares extrínsecas). El tratamiento de las víctimas de quemaduras se ve a menudo dificultado por la fibrosis, por lo tanto, en algunas realizaciones, puede administrarse un compuesto proporcionado en el presente documento por administración tópica o sistémica para tratar quemaduras. El cierre de la herida después de la cirugía a menudo está asociado con cicatrices desfigurantes, que pueden evitarse inhibiendo la fibrosis. Por tanto, en ciertos casos, se describe un método para la prevención o reducción de cicatrices.

Otra proteína procesada por el proteasoma es NF- κ B, un miembro de la familia de proteínas Rel. La familia Rel de proteínas activadoras transcripcionales puede dividirse en dos grupos. El primer grupo requiere un procesamiento proteolítico, e incluye p50 (NF- κ B1, 105 kDa) y p52 (NF- κ 2, 100 kDa). El segundo grupo no requiere un procesamiento proteolítico, e incluye p65 (RelA, Rel (c-Rel), y RelB). Tanto los homo como los heterodímeros pueden estar formados por miembros de la familia Rel; NF- κ B, por ejemplo, es un heterodímero p50-p65. Después de la fosforilación y ubiquitinación de I κ B y p105, las dos proteínas se degradan y se procesan, respectivamente, para producir NF- κ B activa que se transloca desde el citoplasma al núcleo. La p105 ubiquitinada es procesada también por proteasomas purificados (Palombella et al., Cell (1994) 78:773-785). La NF- κ B activa forma un complejo potenciador estereoespecífico con otros activadores transcripcionales y, p. ej., HMG I(Y), induciendo una expresión selectiva de un gen particular.

NF- κ B regula genes implicados en la respuesta inmune e inflamatoria y en eventos mitóticos. Por ejemplo, NF- κ B es necesaria para la expresión gen κ de inmunoglobulina de cadena ligera, el gen de receptor de IL-2 de cadena α , el gen del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I, y una serie de genes de citocinas que codifican, por ejemplo, IL-2, IL6, factor estimulante de colonias granulocíticas, e IFN- β (Palombella et al., Cell (1994) 78: 773-785). Se describen en el presente documento métodos para afectar el nivel de expresión de IL-2, MHC-I, IL-6, TNF α , IFN- β o cualquiera de las otras proteínas mencionadas anteriormente, incluyendo cada método la administración a un paciente de un fármaco terapéuticamente eficaz cantidad de una composición descrita en el presente documento. Los complejos que incluyen p50 son mediadores rápidos de respuestas inflamatorias e inmune agudas (Thanos, D. y Maniatis, T., Cell (1995) 80: 529-532).

NF- κ B participa también en la expresión de los genes de adhesión celular que codifican E-selectina, P-selectina, ICAM y VCAM-1 (Collins, T., Lab. Invest. (1993) 68:499-508). Por lo tanto, se describe un método para inhibir la adhesión celular (p. ej., la adhesión celular mediada por E-selectina, P-selectina, ICAM o VCAM-1), incluyendo poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de una composición farmacéutica descrita en el presente documento. En algunos ejemplos, se describe un método para inhibir la adhesión celular (p. ej., la adhesión celular mediada por E-selectina, P-selectina, ICAM o VCAM-1), incluyendo administrara a un paciente una cantidad eficaz de una composición farmacéutica descrita en el presente documento.

La isquemia y la lesión por reperusión dan como resultado hipoxia, una afección en la que hay una deficiencia de oxígeno que llega a los tejidos del cuerpo. Esta afección causa un aumento de la degradación de I κ -B α , dando como resultado de esta manera la activación de NF- κ B. Se ha demostrado que la gravedad de la lesión que resulta en hipoxia puede reducirse con la administración de un inhibidor del proteasoma. Por lo tanto, se describe en el presente documento un método de tratamiento de una afección isquémica o lesión por reperusión que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento. Los ejemplos de dichas afecciones o lesiones incluyen, pero sin limitación, síndrome coronario agudo (placas vulnerables), enfermedad oclusiva arterial (oclusiones cardíacas, cerebrales, arteriales periféricas y vasculares), aterosclerosis (esclerosis coronaria, enfermedad arterial coronaria), infartos, insuficiencia cardíaca, pancreatitis, hipertrofia miocárdica, estenosis y reestenosis.

NF- κ B se une también específicamente al potenciador/promotor del VIH. Cuando se compara con el Nef de mac239, la proteína Nef de pbj14 reguladora de VIH difiere en dos aminoácidos en la región que controla la unión a la proteína cinasa. Se cree que la proteína cinasa señala la fosforilación de I κ B, provocando la degradación de I κ B a través de la ruta de ubiquitina-proteasoma. Después de la degradación, se libera NF- κ B en el núcleo, mejorando, de esta manera, la transcripción del VIH (Cohen, J., Science, (1995) 267:960). Se describe en el presente documento

un método para inhibir o reducir la infección por VIH en un paciente, y un método para reducir el nivel de expresión de genes víricos, incluyendo cada método la administración al paciente de una cantidad eficaz de una composición descrita en el presente documento.

Las infecciones virales contribuyen a la patología de muchas enfermedades. Las afecciones del corazón tal como miocarditis en curso y cardiomiopatía dilatada se han asociado a coxsackievirus B3. En un análisis comparativo de microplaca de genoma completo de corazones de ratón infectados, las subunidades de proteasoma específicas se regularon positivamente de manera uniforme en corazones de ratones que desarrollan miocarditis crónica (Szalay et al, Am J Pathol 168:1542-52, 2006). Algunos virus utilizan el sistema ubiquitina-proteasoma en la etapa de entrada viral cuando el virus se libera del endosoma hacia el citosol. El virus de la hepatitis de ratón (MHV) pertenece a la familia Coronaviridae, que también incluye el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS). Yu y Lai (J Virol 79:644-648, 2005) demostraron que el tratamiento de células infectadas con MHV con un inhibidor de proteasoma dio como resultado una disminución en la replicación vírica, que se correlaciona con una titulación vírica reducida en comparación con la de las células no tratadas. El virus de la hepatitis B humana (VHB), un miembro de la familia del virus Hepadnaviridae, también necesita para propagarse proteínas de envoltura codificadas viralmente. La inhibición de la ruta de degradación de proteasoma causa una reducción significativa en la cantidad de proteínas de envoltura secretadas (Simsek et al, J Virol 79:12914-12920, 2005). Además del VHB, otros virus de la hepatitis (A, C, D y E) también pueden utilizar la ruta de degradación ubiquitina-proteasoma para la secreción, morfogénesis y patogénesis. Por consiguiente, se describe un método para tratar la infección vírica, tal como SARS o hepatitis A, B, C, D y E, que comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz del compuesto descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar una infección vírica, tal como SARS o hepatitis A, B, C, D y E, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto descrito en el presente documento.

La sobreproducción de citocinas inducidas por lipopolisacáridos (LPS) tales como TNF α se considera como fundamental en los procesos asociados con el choque séptico. Además, generalmente se acepta que la primera etapa en la activación de las células por LPS es la unión de LPS a receptores de membrana específicos. Las subunidades α y β del complejo proteasoma 20S se han identificado como proteínas de unión a LPS, sugiriendo que la transducción de la señal inducida por LPS puede ser una diana terapéutica importante en el tratamiento o prevención de la sepsis (Qureshi, N. et al., J. Immun. (2003) 171: 1515-1525). Por lo tanto, en determinadas realizaciones, la composición como se proporciona en el presente documento, puede usarse para la inhibición de TNF α para prevenir y/o tratar el choque séptico.

La proteólisis intracelular genera pequeños péptidos para la presentación a linfocitos T para inducir repuestas inmunes mediadas por MHC de clase I. El sistema inmune realiza un cribado de células autólogas que están infectadas por virus o han experimentado una transformación oncogénica. Una realización es un método para inhibir la presentación del antígeno en una célula, incluyendo la exposición de la célula a una composición descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, la célula se pone en contacto con una cantidad eficaz de un compuesto o composición que se proporciona en el presente documento para inhibir la presentación de antígeno en la célula. También se describe en el presente documento un método para suprimir el sistema inmune de un paciente (p. ej., inhibir el rechazo a un trasplante, alergia, asma), incluyendo la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición descrita en el presente documento. Las composiciones proporcionadas en el presente documento pueden usarse también para tratar enfermedades autoinmunes, tales como lupus, artritis reumatoide, esclerosis múltiple y enfermedades inflamatorias del intestino, tales como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

También se describe en el presente documento un método para alterar el repertorio de péptidos antigénicos producidos por el proteosoma u otra Ntn con actividad multicatalítica. Por ejemplo, si se inhibe selectivamente la actividad PGPH del proteosoma 20S, se producirá un conjunto de péptidos antigénicos diferentes por parte del proteosoma y se presentarán a las moléculas del MHC en las superficies de las células, que de otro modo producirían y presentarían sin una inhibición enzimática, o por ejemplo, con una inhibición selectiva de la actividad de tipo quimotripsina del proteosoma.

Ciertos inhibidores del proteasoma bloquean la degradación y el procesamiento de NF- κ B ubiquitinada *in vitro* e *in vivo*. Los inhibidores del proteasoma bloquean también la degradación de I κ B- α y la activación de NF- κ B (Palombella, et al. Cell (1994) 78:773-785; y Traenckner, et al., EMBO J. (1994) 13:5433-5441). Se describe un método para inhibir la degradación de I κ B- α , que incluye poner en contacto la célula con una composición descrita en el presente documento. En algunos ejemplos, una célula se pone en contacto con una cantidad eficaz de la composición para inhibir la degradación de I κ B- α . También se describe un método para reducir el contenido celular de NF- κ B en una célula, músculo, órgano o paciente, incluyendo poner en contacto la célula, músculo, órgano o paciente con una composición descrita en el presente documento. En algunos ejemplos, una célula se pone en contacto con una cantidad eficaz de la composición para reducir el contenido celular de NF- κ B en una célula.

Otros factores de transcripción eucariotas que requieren procesamiento proteolítico incluyen el factor de transcripción general TFIIA, proteína accesoria (factor de célula huésped) del virus VP 16 del herpes simple, proteína 2 del factor regulador del IFN inducible por virus, y la proteína 1 del elemento de unión regulador de esterol unido a membrana.

Se describen además en el presente documento métodos para afectar a los ciclos de células eucariotas dependientes de ciclina, incluyendo la exposición de una célula (in vitro o in vivo) a una composición descrita en el presente documento. Las ciclinas son proteínas implicadas en el control del ciclo celular. El proteasoma participa en la degradación de ciclinas. Los ejemplos de ciclinas incluyen ciclinas mitóticas, ciclinas G1 y ciclina B. La degradación de las ciclinas permite a una célula salir de una fase del ciclo celular (p. ej., mitosis) y entrar a otra (p. ej., división). Se cree que todas las ciclinas están asociadas con la proteína cinasa p34cdc2 o cinasas relacionadas. La señal dirigida a proteólisis está localizada en los aminoácidos 42-RAALGNISEN-50 (caja de destrucción). Hay evidencia de que la ciclina se convierte en una forma vulnerable a una ubiquitina ligasa o de que una ligasa específica de ciclina es activada durante la mitosis (Cieclxanover, A., Cell, (1994) 79:13-21). La inhibición del proteasoma inhibe la degradación de la ciclina y, por lo tanto, inhibe la proliferación celular, por ejemplo, en cánceres relacionados con ciclina (Kumatori et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1990) 87:7071-7075). Se describe en el presente documento un método para tratar una enfermedad proliferativa en un paciente (p. ej., cáncer, psoriasis o reestenosis), incluyendo la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición descrita en el presente documento. También se describe en el presente documento un método para tratar la inflamación relacionada con ciclina en un paciente, incluyendo la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición descrita en el presente documento.

En otra realización, las composiciones descritas son útiles para el tratamiento de una infección parasitaria, tal como infecciones causadas por parásitos protozoarios. Se considera que el proteasoma de estos parásitos está implicado principalmente en las actividades de diferenciación y replicación celular (Paugam et al., Trends Parasitol. 2003 19(2): 55-59). Además, se ha demostrado que las especies de Entamoeba pierden capacidad de enquistamiento cuando se exponen a inhibidores del proteasoma (Gonzales, et al., Arch. Med. Res. 1997, 28, Spec No: 139-140). En algunas de dichas realizaciones, las composiciones descritas son útiles para el tratamiento de infecciones parasitarias en seres humanos causadas por un parásito protozoario seleccionado de entre Plasmodium sps. (incluyendo P. falciparum, P. vivax, P. malariae, y P. ovale, que causan malaria), Trypanosoma sps. (incluyendo T. cruzi, que causa la enfermedad de Chagas, y T. brucei que causa la enfermedad del sueño africana), Leishmania sps. (incluyendo L. amazonensis, L. donovani, L. infantum, L. mexicana, etc.), Pneumocystis carinii (un protozoo que se sabe que causa neumonía en pacientes de SIDA y otros pacientes inmunodeprimidos), Toxoplasma gondii, Entamoeba histolytica, Entamoeba invadens, y Giardia lamblia. En ciertas realizaciones, las composiciones descritas son útiles para el tratamiento de infecciones parasitarias en animales y ganado causadas por un parásito protozoario seleccionado de entre Plasmodium hermani, Cryptosporidium sps., Echinococcus granulosus, Eimeria tenella, Sarcocystis neurona, y Neurospora crassa. Otros compuestos útiles como inhibidores del proteasoma en el tratamiento de enfermedades parasitarias se describen en el documento WO 98/10779, que se incorpora en el presente documento en su totalidad.

En ciertas realizaciones, las composiciones descritas inhiben irreversiblemente la actividad del proteasoma en un parásito. Se ha demostrado que dicha inhibición irreversible induce la parada de la actividad enzimática sin recuperación en glóbulos rojos y glóbulos blancos. En algunas de dichas realizaciones, la prolongada semivida de las células sanguíneas puede proporcionar una protección prolongada con respecto a la terapia contra exposiciones recurrentes a parásitos. En ciertas realizaciones, la prolongada semivida de las células sanguíneas puede proporcionar una protección prolongada con respecto a la quimioprofilaxis frente a una infección futura.

Los procariotas tienen lo que es el equivalente a las partículas de proteasoma 20S en eucariotas. Aunque la composición de la subunidad de la partícula 20S de procariotas es más simple que la de los eucariotas, tiene la capacidad de hidrolizar enlaces peptídicos de una manera similar. Por ejemplo, el ataque nucleófilo del enlace peptídico ocurre a través del resto treonina en el extremo N de la subunidad β . Un método para tratar infecciones procariotas, que comprenden administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición proporcionada en el presente documento. Las infecciones procarióticas pueden incluir enfermedades causadas por micobacterias (tales como tuberculosis, lepra o ulcera de Buruli) o arqueobacterias.

También se ha demostrado que los inhibidores que se unen al proteasoma 20S estimulan la formación ósea en cultivos de órganos de hueso. Además, cuando dichos inhibidores se han administrado sistémicamente a ratones, determinados inhibidores de proteasoma aumentan el volumen óseo y la velocidad de la formación ósea por encima de un 70 % (Garrett, I. R. et al., J. Clin. Invest. (2003) 111:1771 - 1782), sugiriendo por lo tanto que la maquinaria ubiquitina-proteasoma regula la diferenciación osteoblástica y la formación ósea. Por lo tanto, la composición inhibidora de proteasoma descrita puede ser útil en el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la pérdida de hueso tales como osteoporosis.

Se describe en el presente documento un método para tratar una enfermedad o afección seleccionada de enfermedad autoinmune, afección relacionada con trasplante o injerto, enfermedad neurodegenerativa, afección asociada con fibrosis, afecciones relacionadas con isquemia, infección (vímica, parasitaria o procariota), y enfermedades asociadas con pérdida de hueso, que comprenden administrar un compuesto como se proporciona en el presente documento.

El tejido óseo es una excelente fuente de factores que tienen la capacidad de estimular las células óseas. Por lo tanto, los extractos de tejido óseo bovino contienen no solo proteínas estructurales que son responsables de mantener la integridad estructural del hueso, sino también factores de crecimiento óseo biológicamente activos que

pueden estimular la proliferación de las células óseas. Entre estos últimos factores hay una familia de proteínas descritas recientemente denominadas proteínas morfogenéticas óseas (BMP). Todos estos factores de crecimiento tienen efectos sobre otros tipos de células, así como sobre las células óseas, incluyendo Hardy, M. H., et al., Trans Genet (1992) 8:55-61 describe la evidencia de que las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) se expresan diferencialmente en los folículos pilosos durante el desarrollo. Harris, S. E., et al., J Bone Miner Res (1994) 9:855-863 describen los efectos de TGF- β sobre la expresión de BMP-2 y otras sustancias en las células óseas. La expresión de BMP-2 en folículos maduros ocurre también durante la maduración y después del período de proliferación celular (Hardy, et al. (1992, anteriormente). De esta manera, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden ser útiles también para la estimulación del crecimiento del folículo piloso.

También se describe en el presente documento un método para tratar un trastorno de almacenamiento lisosomal mediante la administración de un compuesto como se describe en el presente documento. Los trastornos de almacenamiento de los lisosomas son un grupo de enfermedades que resultan del metabolismo anormal de diversos sustratos, incluyendo glucoesfingolípidos, glucógeno, mucopolisacáridos y glicoproteínas. El metabolismo de los compuestos exo y endógenos de alto peso molecular se produce normalmente en los lisosomas, y el proceso se regula normalmente en un proceso escalonado por enzimas de degradación. Por lo tanto, una actividad deficiente en una enzima puede perjudicar el proceso, dando como resultado una acumulación de sustratos particulares. Se ha demostrado que la inhibición del proteasoma puede mejorar la función de ciertos sustratos en pacientes que padecen un trastorno de almacenamiento lisosómico (Y. Shimada et al. Biochem. Biophys. Res. Common. (2011) 415(2):274-8). La mayoría de estas enfermedades pueden clasificarse clínicamente en subtipos: i) inicio infantil; ii) inicio juvenil; o iii) inicio tardío. Las formas de inicio infantil son a menudo las más graves normalmente sin actividad enzimática residual. Las formas de aparición tardía son a menudo más suaves con actividad enzimática residual baja, pero a menudo detectable. La gravedad de las formas de inicio juvenil se encuentra entre las formas de aparición infantil y de inicio tardío. Los ejemplos no limitativos de tales trastornos incluyen: enfermedad de Pompe, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Fabry, gangliosidosis GM1, enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Sandhoff, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Krabbe, enfermedad de Farber, leucodistrofia metacromica, enfermedad de Hurler-Scheie, enfermedad de Hunter, enfermedad de Sanfilippo A, enfermedad de Sanfilippo B, enfermedad de Sanfilippo C, enfermedad de Sanfilippo D, enfermedad de Morquio A, enfermedad de Morquio B, enfermedad de Maroteaux-Lamy, enfermedad de Sly, α -mannosidosis, β -mannosidosis, fucosidosis, sialidosis, y enfermedad de Schindler-Kanzaki. Por lo tanto, un ejemplo es un método para tratar la enfermedad de Pompe, incluyendo la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición proporcionada en el presente documento.

Las composiciones descritas también se incluyen como agentes de diagnóstico (p. ej., en kits de diagnóstico o para su uso en laboratorios clínicos) para el cribado de proteínas (p. ej., enzimas, factores de transcripción) procesadas por hidrolasas Ntn, incluyendo el proteasoma. Las composiciones descritas son útiles también como reactivos de investigación para unirse específicamente a la subunidad X/MB1 o cadena α y para inhibir las actividades proteolíticas asociadas con la misma. Por ejemplo, puede determinarse la actividad de (y los inhibidores específicos de) otras subunidades del proteasoma.

La mayoría de las proteínas celulares están sometidas a un procesamiento proteolítico durante la maduración o activación. Los inhibidores de enzimas descritos en el presente documento pueden usarse para determinar si un proceso celular, de desarrollo o fisiológico o de salida es regulado por la actividad proteolítica de una hidrolasa Ntn particular. Uno de dichos métodos incluye la obtención de un organismo, una preparación de célula intacta o un extracto celular; exponer el organismo, la preparación celular o el extracto celular a una composición descrita en el presente documento; exponer el organismo expuesto al compuesto, la preparación celular, o el extracto celular a una señal; y supervisar el proceso o salida. La alta selectividad de los compuestos descritos en el presente documento permite la eliminación rápida y precisa o la implicación de Ntn (por ejemplo, el proteasoma 20S) en un proceso celular, de desarrollo o fisiológico determinado.

Composiciones farmacéuticas y administración

Los métodos proporcionados en el presente documento incluyen la fabricación y uso de composiciones farmacéuticas, que incluyen uno o más de los compuestos proporcionados en el presente documento. También se incluyen las composiciones farmacéuticas por sí mismas. En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden formularse como se describe en la Patente de Estados Unidos N.º 7.737.112 y Solicitud de Estados Unidos n.º 13/61 4.829. Las composiciones farmacéuticas incluyen típicamente un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para hacer referencia a aquellos ligandos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una proporción beneficio/riesgo razonable.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulación. Como se usa en el presente documento, la expresión "vehículo

farmacéuticamente aceptable" incluye tampón, agua estéril para inyección, disolventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y de retardo de la absorción, y similares, compatibles con la administración farmacéutica. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata, y β -ciclodextrina sustituida o no sustituida; (3) celulosa, y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones de tampón de fosfato; y (21) otras sustancias no tóxicas compatibles empleadas en formulaciones farmacéuticas. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento son no pirógenas, es decir, no inducen elevaciones de temperatura significativas cuando se administran a un paciente.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos, relativamente no tóxicas, de un compuesto proporcionado en el presente documento. Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación final de un compuesto proporcionado en el presente documento, o haciendo reaccionar por separado el compuesto en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislando la sal formada de esta manera. Las sales representativas incluyen las sales bromhidrato, hidrocloreto, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, laurilsulfonato y sales de aminoácidos, y similares. (Véase, por ejemplo, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19.)

En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado en el presente documento puede contener uno o más grupos ácidos funcionales y, por lo tanto, es capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptables. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables", en estos casos, se refiere a las sales de adición de bases inorgánicas y orgánicas, relativamente no tóxicas, de un compuesto proporcionado en el presente documento. Asimismo, estas sales pueden ser preparadas *in situ* durante el aislamiento y purificación finales del compuesto, o haciendo reaccionar, por separado, el compuesto purificado en su forma de ácido libre con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable, con amoníaco, o con una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria farmacéuticamente aceptable. Las sales alcalinas o alcalinotérreas representativas incluyen las sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, y similares. Las aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares (véase, por ejemplo, Berge et al., anteriormente).

También pueden estar presentes en las composiciones agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, edulcorantes, saporíferos y agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes.

Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, hidrocloreto de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol y similares; y (3) agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares.

Una composición farmacéutica puede contener también adyuvantes tal como conservantes, agentes de humectación, agentes emulsificantes, y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos puede ser asegurada mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes de ajuste de tonicidad, tales como azúcares, cloruro de sodio y similares en las composiciones. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede ser provocada por la inclusión de agentes que retrasan la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto de uno o más compuestos proporcionados en el presente documento, es deseable ralentizar la absorción del fármaco desde una inyección subcutánea o intramuscular. Por ejemplo, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada parenteralmente se consigue disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

Las composiciones preparadas según se describe en el presente documento pueden administrarse de diversas formas, dependiendo del trastorno a tratar y la edad, la condición y el peso corporal del paciente, tal como es bien conocido en la técnica. Por ejemplo, cuando las composiciones deben administrarse por vía oral, pueden formularse en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos o jarabes; o para la administración parenteral, pueden

formularse como inyecciones (intravenosa, intramuscular o subcutánea), preparaciones de infusión por gotas o supositorios. Para la aplicación por vía mucosa oftálmica, pueden formularse como gotas oculares o ungüentos oculares. Estas formulaciones pueden prepararse por medios convencionales junto con los métodos descritos en el presente documento y, si se desea, el principio activo puede mezclarse con cualquier aditivo o excipiente convencional, tal como un aglutinante, un agente desintegrante, un lubricante, un corrector, un agente solubilizante, una ayuda de suspensión, un agente emulsionante o un agente de revestimiento.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden ser en forma de cápsulas (p. ej., cápsulas de gelatina), obleas, píldoras, comprimidos, pastillas (usando una base aromatizada, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto), polvos, trociscos, gránulos o, como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión de aceite en agua o agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (usando una matriz inerte, tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia) y/o elixires bucales y similares, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de un compuesto proporcionado en el presente documento como un principio activo. Una composición también puede administrarse como un bolo, electuario o pasta. Las composiciones orales incluyen generalmente un diluyente inerte o un vehículo comestible.

Los agentes de unión farmacéuticamente compatibles, y/o materiales adyuvantes pueden incluirse como parte de una composición oral. En formas de dosificación sólidas para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), el principio activo puede mezclarse con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o cualquiera de los siguientes: (1) cargas o extensores, tales como almidones, ciclodextrinas, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina, goma de tragacanto, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o acacia; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes desintegrantes, tales como, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, Primogel, ciertos silicatos y carbonato de sodio; (5) agentes retardantes de disolución, tales como parafina; (6) aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol de acetilo y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, Sterotes, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos; (10) un emoliente, tal como dióxido de silicio coloidal; (11) agentes colorantes; y (12) un agente saporífero, tal como un menta, salicilato de metilo o aroma de naranja. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas pueden comprender también agentes tamponantes. Las composiciones sólidas de un tipo similar pueden emplearse también como cargas en cápsulas de gelatina blandas y duras rellenas, usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto de peso molecular, y similares.

Un comprimido puede fabricarse mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos pueden ser preparados usando aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, desintegrante (por ejemplo, glicolato de almidón de sodio o carboximetilcelulosa sódica reticulada), tensioactivo o agente dispersante. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla de un componente en polvo humedecidos con un diluyente líquido inerte.

Los comprimidos y otras formas de dosificación sólidas, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, pueden ser opcionalmente marcados o preparados con revestimientos y cubiertas, tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. También pueden formularse de manera que proporcionen una liberación lenta o controlada del principio activo usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas, microesferas y/o nanopartículas. Se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en agua estéril, o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso. Estas composiciones pueden contener también, opcionalmente, agentes opacificantes y pueden ser de una composición tal que liberen el ingrediente o los ingredientes activos solamente, o preferiblemente, en una cierta porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de incorporación de composiciones que pueden ser usadas incluyen sustancias y ceras poliméricas. El principio activo puede tener también forma micro-encapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

Las formas de dosificación líquidas para su administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del principio activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos.

Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir también adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saporíferos, colorantes, perfumantes y conservantes.

Las suspensiones, además del compuesto o compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión tales como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de polioxietilen sorbitol y sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

5 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral pueden incluir uno o más compuestos proporcionados en el presente documento junto con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que pueden ser reconstituidos en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, solutos que convierten la formulación en isotónica con la sangre del receptor deseado o agentes de suspensión o espesantes.

10 Los ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos adecuados que pueden ser empleados en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento incluyen agua para inyección (p. ej., agua estéril para inyección), agua bacteriostática, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), tampón estéril (tal como tampón citrato), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tal como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo, y Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, NJ). En
15 todos los casos, la composición debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que exista una facilidad de inyección. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de materiales de revestimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos.

20 La composición debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe preservarse contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. La prevención de la acción de microorganismos puede conseguirse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol y cloruro sódico en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede llevarse a cabo incluyendo en la
25 composición un agente que retrasa la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las soluciones inyectables estériles pueden prepararse incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida en un disolvente apropiado con uno o una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando el
30 compuesto activo en un vehículo estéril, que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación se liofilizan (liofilización), lo que produce un polvo del principio activo más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución filtrada previamente estéril del mismo.

35 Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas o nanoencapsuladas de un compuesto proporcionado en el presente documento en polímeros biodegradables, tales como polilactida-polglicolida. Dependiendo de la proporción de fármaco con respecto a polímero, y la naturaleza del polímero particular empleado, la tasa de liberación del fármaco puede ser controlada. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectables se preparan también atrapando el fármaco en liposomas, microemulsiones o nanoemulsiones, que son compatibles con el tejido corporal.

40 Para la administración por inhalación, los compuestos se pueden administrar en forma de una pulverización en aerosol desde un recipiente presurizado o dispensador que contiene un propulsor adecuado, por ejemplo, un gas tal como dióxido de carbono, o un nebulizador. Dichos métodos incluyen los descritos en la Patente de Estados Unidos n.º 6.468.798. Además, se puede conseguir la administración intranasal, como se describe, entre otros, en Hamajima et al., Clin. Immunol. Immunopathol., 88(2), 205-10 (1998). También se pueden usar liposomas (p. ej.,
45 como se describe en la Patente de Estados Unidos n.º 6.472.375), microencapsulación y nanoencapsulación. También se pueden usar sistemas de administración de micropartículas dirigibles biodegradables o sistemas de administración de nanopartículas biodegradables dirigibles (p. ej., como se describe en la Patente de Estados Unidos N.º 6.471.996).

50 La administración sistémica de un compuesto terapéutico como se describe en el presente documento también puede ser por medios transmucosales o transdérmicos. Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto proporcionado en el presente documento incluyen polvos, pulverizaciones, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. El componente activo puede mezclarse en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y con cualquiera de los conservantes, tampones o propulsores que pueden necesitarse. Para la administración transmucosa o transdérmica, se utilizan en la
55 formulación penetrantes apropiados para la barrera a permear. Dichos penetrantes son generalmente conocidos en la técnica, e incluyen, por ejemplo, para administración transmucosa, detergentes, sales biliares y derivados de ácido fusídico. La administración transmucosal puede lograrse mediante el uso de aerosoles nasales o supositorios. Para la administración transdérmica, los compuestos activos se formulan en pomadas, ungüentos, geles o cremas, como se conoce generalmente en la técnica.

Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de uno o más compuestos proporcionados en el presente documento, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc o mezclas de los mismos.

- 5 Los polvos y pulverizadores pueden contener, además de un compuesto proporcionado en el presente documento excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estos sustratos. Los pulverizadores pueden contener además propulsores habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, tales como butano y propano.

- 10 Un compuesto proporcionado en el presente documento puede administrarse mediante aerosol. Esto se consigue preparando un aerosol acuoso, preparación liposomal, o partículas sólidas que contienen un compuesto o composición proporcionada en el presente documento. Puede usarse una suspensión (p. ej., propulsor de fluorocarbono). En algunas realizaciones, nebulizadores sónicos se usan debido a que minimizan la exposición del agente a cizallamiento, lo que puede resultar en la degradación del compuesto.

- 15 Normalmente, un aerosol acuoso puede hacerse formulando una solución o suspensión acuosa del agente junto con vehículos y estabilizadores farmacéuticamente aceptables convencionales. Los vehículos y estabilizantes varían con los requisitos de la composición particular, pero típicamente incluyen tensioactivos no iónicos (TWEEN® (polisorbatos), PLURONIC® (poloxámeros), ésteres de sorbitán, lecitina, CREMOPHOR® (polietoxilatos)), co-disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como polietilenglicol, proteínas inocuas como albúmina de suero, ésteres de sorbitán, ácido oleico, lecitina, aminoácidos tales como glicina, tampones, sales, azúcares o alcoholes de
20 azúcar. Los aerosoles se preparan, generalmente, a partir de soluciones isotónicas.

- Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar un suministro controlado de un compuesto proporcionado en el presente documento al cuerpo. Dichas formas de dosificación pueden realizarse disolviendo o dispersando el agente en el medio apropiado. Pueden usarse también potenciadores de absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad de dicho flujo puede controlarse proporcionando una membrana controladora de velocidad o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.
25

- Las composiciones farmacéuticas también se pueden preparar en forma de supositorios o enemas de retención para administración rectal y/o vaginal. Las formulaciones presentadas como un supositorio pueden prepararse mezclando uno o más compuestos proporcionados en el presente documento con uno o más excipientes o vehículos no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, glicéridos, polietilenglicol, una cera de
30 supositorio o un salicilato, que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura corporal y, por lo tanto, se fundirá en el recto o la cavidad vaginal y liberará el agente activo. Las formulaciones que son adecuadas para la administración vaginal también incluyen pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización que contienen tales vehículos que son conocidos en la técnica como apropiados.

- En una realización, los compuestos terapéuticos se preparan con vehículos que protegerán los compuestos terapéuticos contra la eliminación rápida del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes y sistemas de administración microencapsulados. Pueden usarse polímeros biodegradables, biocompatibles, tales como etileno vinil acetato, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Dichas formulaciones se pueden preparar usando técnicas estándar, o se obtienen comercialmente, p.
35 ej., en Alza Corporation y Nova Pharmaceuticals, Inc. También pueden usarse suspensiones liposomales (incluyendo liposomas dirigidos a células seleccionadas con anticuerpos monoclonales contra antígenos celulares) como vehículos farmacéuticamente aceptables. Estos pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, como se describe en la Patente de Estados Unidos n.º 4.522.811.
40

- Como se ha descrito anteriormente, las preparaciones de uno o más compuestos proporcionados en el presente documento pueden darse por vía oral, parenteral, tópica o rectal. Por supuesto, se proporcionan mediante formas adecuadas para cada vía de administración. Por ejemplo, se administran en forma de comprimidos o cápsulas,
45 mediante inyección, inhalación, loción ocular, ungüento, supositorio, infusión; por vía tópica mediante loción o pomada; y por vía rectal mediante supositorios. En algunas realizaciones, la administración es oral.

- Las expresiones "administración parenteral" y "administrado parenteralmente", tal como se usan en el presente documento, significan modos de administración distintos de la administración enteral y tópica, normalmente
50 mediante inyección, e incluyen, sin limitación, intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, subcutánea, transtraqueal, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, inyección intraespinal e intraesternal e infusión.

- Las expresiones "administración sistémica", "administrado sistémicamente", "administración periférica" y "administrado periféricamente", tal como se usa en el presente documento, significa la administración de un ligando,
55 fármaco u otro material a través de una ruta que no sea directamente al sistema nervioso central, de manera que entre en el sistema del paciente y, de esta manera, esté sujeto al metabolismo y a otros procesos similares, por ejemplo, la administración subcutánea.

Un compuesto proporcionado en el presente documento puede administrarse a seres humanos y otros animales

- para terapia mediante cualquier vía de administración adecuada, incluyendo la vía oral, nasal, por ejemplo, un aerosol, por vía rectal, intravaginal, parenteral, intracisternal y tópica, tal como por polvos, ungüentos o gotas, incluyendo por vía bucal y sublingual. Independientemente de la vía de administración seleccionada, un compuesto proporcionado en el presente documento, que puede usarse de una forma hidratada adecuada, y/o las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento, se formula en una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable mediante procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. En otra realización preferente, la composición farmacéutica es una solución oral o una solución parenteral. Otra realización es una preparación liofilizada que puede ser reconstituida antes de su administración. Como un sólido, esta formulación puede incluir también comprimidos, cápsulas o polvos.
- Los niveles de dosificación reales de los principios activos en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden variarse para obtener una cantidad del principio activo que es eficaz para conseguir la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo de administración particulares, sin ser tóxico para el paciente.
- La concentración de un compuesto proporcionado en el presente documento en una mezcla farmacéuticamente aceptable variará dependiendo de diversos factores, incluyendo la dosificación del compuesto a administrar, las características farmacocinéticas del compuesto o compuestos empleados, y la vía de administración. En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento pueden proporcionarse en una solución acuosa que contiene aproximadamente del 0,1 al 10 % p/v de un compuesto descrito en el presente documento, entre otras sustancias, para su administración parenteral. Los intervalos de dosificación típicos son de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día, proporcionado en 1-4 dosis divididas. Cada dosis dividida puede contener los mismos o diferentes compuestos. La dosificación será una cantidad terapéuticamente dependiendo de diversos factores, incluyendo la salud general de un paciente, y la formulación y vía de administración del compuesto o compuestos seleccionados.
- Pueden prepararse formas de dosificación o composiciones que contienen un compuesto como se describe en el presente documento en el intervalo del 0,005 % al 100 % con el equilibrio constituido a partir de un vehículo no tóxico. Los métodos para la preparación de estas composiciones se conocen por los expertos en la técnica. Las composiciones contempladas pueden contener el 0,001 %-100 % de principio activo, en una realización, el 0,1-95 %, en otra realización, el 75-85 %. Aunque la dosificación variará dependiendo de los síntomas, la edad y el peso corporal del paciente, la naturaleza y gravedad del trastorno a tratar o prevenir, la vía de administración y la forma del fármaco, en general, se recomienda una dosis diaria de 0,01 a 2000 mg del compuesto para un paciente humano adulto, y se puede administrar en una dosis única o en dosis divididas. La cantidad de principio activo que se puede combinar con un material portador para producir una forma de dosificación única será generalmente la cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico.
- La composición farmacéutica puede administrarse de una vez, o puede dividirse en un número de dosis más pequeñas que se administrarán a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosificación precisa y la duración del tratamiento es una función de la enfermedad que se trata y se puede determinar empíricamente utilizando protocolos de ensayo conocidos o por extrapolación a partir de datos de ensayo in vivo o in vitro. Debe observarse que las concentraciones y valores de dosificación también pueden variar con la gravedad de la afección a aliviar. Debe entenderse además que para cualquier paciente en particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse en el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de concentración expuestos en el presente documento son únicamente ejemplares y no pretenden limitar el alcance o la práctica de las composiciones reivindicadas.
- El tiempo preciso de administración y/o la cantidad de la composición que dará los resultados más eficaces en cuanto a eficacia del tratamiento en un paciente dado dependerá de la actividad, la farmacocinética y la biodisponibilidad de un compuesto particular, afección fisiológica del paciente (incluyendo la edad, el sexo, el tipo de enfermedad y la fase, la condición física general, la capacidad de respuesta a una dosis dada, y el tipo de medicamento), la vía de administración, etc. Sin embargo, las directrices anteriores pueden utilizarse como base para el ajuste preciso del tratamiento, p. ej., determinación del tiempo óptimo y/o la cantidad de administración, que no requerirá más que una experimentación rutinaria que consiste en supervisar al paciente y ajustar la dosificación y/o la temporización.
- Las composiciones farmacéuticas pueden incluirse en un recipiente, envase o dispensador junto con instrucciones para la administración.
- También se proporciona en el presente documento una terapia conjunta en donde uno o más agentes terapéuticos se administran con un compuesto o una composición farmacéutica que comprende un compuesto proporcionado en el presente documento. Dicho tratamiento conjunto puede conseguirse mediante la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Los ejemplos no limitantes de terapias conjuntas incluyen los proporcionados en el documento WO 2010/048298, que se incorpora en el presente documento en su totalidad.

En ciertas realizaciones, una composición proporcionada en el presente documento se administra conjuntamente con uno o más inhibidores de proteasoma (véanse, p. ej., las Patentes de Estados Unidos n.º 7.232.818 y 8.088.741). Los ejemplos adicionales de inhibidores de proteasoma incluyen bortezomib, MLN9708, marizomib, carfilzomib (véase, p. ej., la Patente de Estados Unidos n.º 7.417.042), y los compuestos descritos en la Patente de Estados Unidos n.º 7.687.456 y la Patente de Estados Unidos n.º 7.691.852.

En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica como se proporciona en el presente documento, se administra conjuntamente con una citocina. Las citocinas incluyen, pero sin limitación, interferón- γ , $-\alpha$, γ - β , interleucinas 1-8, 10 y 12, factor estimulante de colonias de monocitos y granulocitos (GM-CSF), TNF- α y β , y THF- β .

En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica proporcionada en el presente documento se administra conjuntamente con un esteroide. Los esteroides adecuados pueden incluir, pero sin limitación, 21-acetoxipregnenolona, alclometasona, algestona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonida, cloroprednisona, clobetasol, clocortolona, cloprednol, corticosterona, cortisona, cortivazol, deflazacort, desonida, desoximetasona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difuprednato, enoxolona, fluazacort, fluccloronida, flumetasona, flunisolida, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, fluocortina butilo, fluocortolona, fluorometolona, acetato de fluperolona, acetato de fluprednido, fluprednisolona, flurandrenolida, propionato de fluticasona, formocortal, halcinonida, propionato de halobetasol, halometasona, hidrocortisona, etabonato de loteprednol, mazipredona, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, furoato de mometasona, parametasona, prednicartrato, prednisolona, 25-dietilaminoacetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, prednisona, prednival, prednilidena, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, triamcinolona de benetonida, hexacetónido de triamcinolona, y sales y/o derivados de los mismos.

En algunas realizaciones, una composición farmacéutica proporcionada en el presente documento se administra conjuntamente con un agente inmunoterapéutico. Los agentes inmunoterapéuticos adecuados pueden incluir, pero sin limitación, moduladores de MDR (p. ej., verapamilo, valspodar, biricodar, tariquidar, laniquidar), ciclosporina, talidomida y lenalidomida (REVLIMID®), pomalidomida, y anticuerpos monoclonales. Los anticuerpos monoclonales pueden ser simples o conjugados, tales como rituximab, tositumomab, alemtuzumab, epratuzumab, ibritumomab tiuxetan, gemtuzumab ozogamicin, bevacizumab, cetuximab, erlotinib, y trastuzumab.

Otras realizaciones

Debe entenderse que aunque la divulgación se lee conjuntamente con la descripción detallada de la misma, la descripción anterior pretende ilustrar y no limitar el alcance de la divulgación, que se define por el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplos

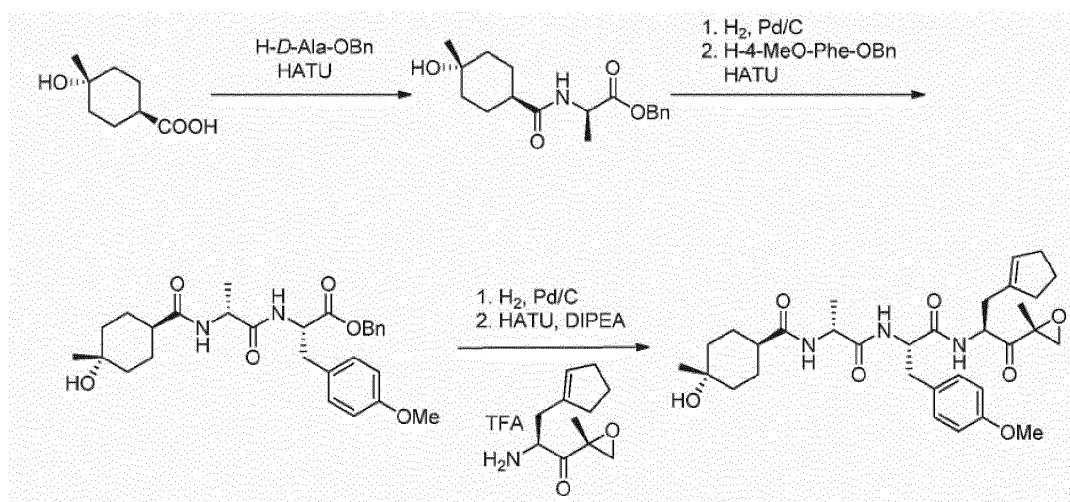
Métodos experimentales generales

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se registraron a 400 MHz para ^1H . Los desplazamientos químicos (δ) se dan en ppm campo abajo de tetrametilsilano, y las constantes de acoplamiento (valores de J) están en hertzios (Hz). Se usó espectrometría de masas (MS) para confirmar la masa de los compuestos ionizando los compuestos para generar moléculas cargadas o fragmentos de molécula y midiendo sus relaciones masa-carga (m/z). Como el método de ionización, se usó ionización por EI (impacto de electrones).

Procedimientos sintéticos-compuestos tripeptídicos de epoxi cetona

Ejemplo 1

(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(((*S*)-1-(((*S*)-3-(Ciclopent-1-en-1-il)-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-hidroxi-4-metilciclohexanocarboxamida (**C-1087**):



Se añadieron hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (HATU; 751 mg, 1,98 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA; 1,15 ml, 6,58 mmol) a una solución del ácido (260 mg, 1,64 mmol) y 2-aminopropanoato de (*R*)-bencilo (355 mg, 1,98 mmol) en dimetilformamida (DMF; 5 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 h. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (EtOAc; 50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 2:3) para proporcionar 2-((1*r*, 4*r*)-4-hidroxi-4-metilciclohexanocarboxamido)propanoato de (*R*)-bencilo (320 mg, rendimiento del 61 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

A una solución de 2-((1*r*, 4*r*)-4-hidroxi-4-metilciclohexanocarboxamido)propanoato de (*R*)-bencilo (320 mg, 1,0 mmol) en THF (10 ml) se le añadió paladio sobre carbono (Pd/C; 30 mg, 10 %). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el ácido correspondiente (230 mg, cuantitativo) en forma de un sólido incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Se añadieron HATU (458 mg, 1,2 mmol) y DIPEA (0,70 ml, 4,0 mmol) a una solución del ácido (230 mg, 1,645 mmol) y 2-amino-3-(4-metoxifenil) propanoato de (*S*)-bencilo (sal (HCl) del ácido clorhídrico, 323 mg, 1,0 mmol) en DMF (7 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 h. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 1:2) para proporcionar ácido (*S*)-2-((1*r*, 4*r*)-4-hidroxi-4-metilciclohexanocarboxamido)propanamido)-3-(4-metoxifenil)propanoico (315 mg, rendimiento del 63 %) en forma de un sólido de color blanquecino.

A una solución de ácido (*S*)-2-((1*r*, 4*r*)-4-hidroxi-4-metilciclohexanocarboxamido)propanamido)-3-(4-metoxifenil)propanoico (315 mg, 0,64 mmol) en THF (10 ml) se le añadió Pd/C (30 mg, 10 %). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto ácido (*R*)-2-((1*r*, 4*r*)-4-hidroxi-4-metilciclohexanocarboxamido)propanoico (260 mg, cuantitativo) en forma de un sólido incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

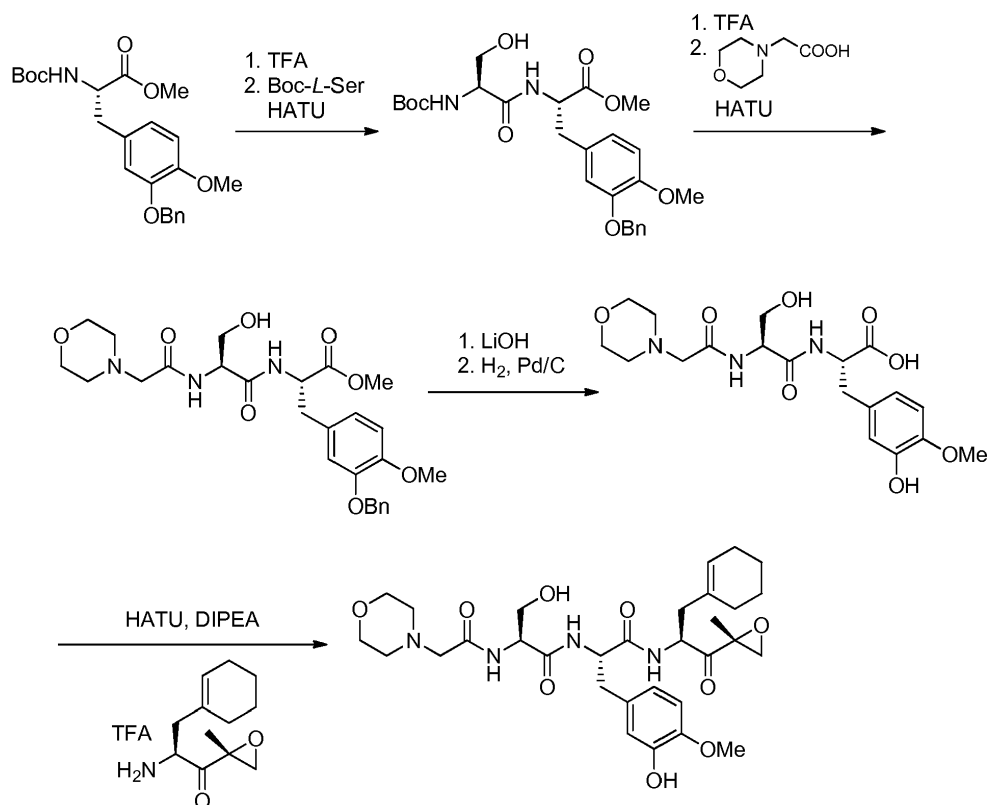
Se añadieron HATU (308 mg, 0,81 mmol) y DIPEA (0,2 ml, 1,15 mmol) a una solución de ácido (*R*)-2-((1*r*, 4*r*)-4-hidroxi-4-metilciclohexanocarboxamido)propanoico (260 mg, 0,64 mmol) y (*S*)-2-amino-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((*R*)-2-metilo-xiran-2-il)propan-1-ona (190 mg, 0,64 mmol) en DMF (6 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 h. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc) para proporcionar (1*r*, 4*r*)-*N*-((*R*)-1-(((*S*)-1-(((*S*)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((*R*)-2-metilo-xiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-hidroxi-4-metilciclohexanocarboxamida (260 mg, rendimiento 63 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, cloroformo deuterado (CDCl₃)): δ 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,83 (m, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,35 (m, 1H), 6,16 (m, 1H), 5,32 (m, 1H), 4,56 (m, 2H), 4,36 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,29 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,05 (m, 5H), 1,86-1,78 (m, 6H), 1,48 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,43 (m, 2H), 1,26 (m, 4H), 1,23 (s, 3H), 0,87 (m, 3H). MS (EI) para C₃₂H₄₅N₃O₇, observado 606,3 [M+Na]⁺.

(1*s*, 4*S*)-*N*-((*R*)-1-(((*S*)-1-(((*S*)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((*R*)-2-metilo-xiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-hidroxi-4-metilciclohexanocarboxamida (**C-1088**): ¹H RMN

(300 MHz, CDCl₃): δ 7,16 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,60 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 5,30 (m, 1H), 4,56 (m, 2H), 4,36 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,28 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,18-2,15 (m, 6H), 1,85-1,64 (m, 9H), 1,47 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,27- 1,24 (m, 6H). MS (EI) para C₃₂H₄₅N₃O₇, observado 606,3 [M+Na]⁺.

5 Ejemplo 2

(S)-N-((S)-3-(Ciclohex-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-2-((S)-3-hidroxi-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)propanamida (**C-1109**):



Se añadió ácido trifluoroacético (TFA; 25 ml) a una solución de 3-(3-(benziloxy)-4-metoxifenil)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)propanoato de (S)-metilo (5,00 g, 12,0 mmol) en diclorometano (CH₂Cl₂; 50 ml) a 0 °C con agitación. La mezcla se agitó durante 1 h y después se concentró a sequedad. El residuo se destiló azeotrópicamente tres veces con EtOAc (20 ml para cada porción) para eliminar el TFA residual para proporcionar el compuesto en bruto 2-amino-3-(3-(benziloxy)-4-metoxifenil)propanoato de (S)-metilo en forma de su sal.

Se disolvió 2-amino-3-(3-(benziloxy)-4-metoxifenil)propanoato de (S)-metilo en bruto (sal TFA, 12 mmol) en DMF (50 ml) seguido de adición de Boc-L-serina (2,47 g, 12 mmol), HATU (6,87 g, 18,1 mmol) y DIPEA (10 ml) a 0 °C con agitación. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. EtOAc (200 ml) y se añadió agua (200 ml) y las dos capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml x 3), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/metanol (MeOH) = 20:1) para proporcionar 3-(3-(benziloxy)-4-metoxifenil)-2-((S)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-hidroxiopropanamido)propanoato de (S)-metilo (4,4 g, rendimiento del 73 %).

Se añadió TFA (20 ml) a una solución de 3-(3-(benziloxy)-4-metoxifenil)-2-((S)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-hidroxiopropanamido)propanoato de (S)-metilo (4,4 g, 8,7 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) a 0 °C con agitación. La mezcla se agitó durante 1 h y después se concentró a sequedad. El residuo se destiló azeotrópicamente tres veces con EtOAc (20 ml para cada porción) para eliminar TFA residual para proporcionar 2-((S)-2-amino-3-hidroxiopropanamido)-3-(3-(benziloxy)-4-metoxifenil)propanoato de (S)-metilo en bruto en forma de su sal.

Se disolvió 2-((S)-2-amino-3-hidroxiopropanamido)-3-(3-(benziloxy)-4-metoxifenil)propanoato de (S)-metilo en bruto (sal TFA, 8,7 mmol) en DMF (50 ml) seguido de adición de ácido 2-morfolinoacético (1,3 g, 8,7 mmol), HATU (5,0 g, 13,1 mmol) y DIPEA (5,0 ml) a 0 °C con agitación. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. EtOAc (200 ml) y se añadió agua (200 ml) y las dos capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml x 3), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por

cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}/\text{MeOH} = 20:10:1$) para proporcionar 3-(3-(benciloxi)-4-metoxifenil)-2-((S)-3-hidroxi-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanoato de (S)-metilo (2,9 g, rendimiento del 62 %).

Se trató 3-(3-(benciloxi)-4-metoxifenil)-2-((S)-3-hidroxi-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanoato de (S)-metilo (1,0 g, 1,9 mmol) con una solución de hidróxido de litio- H_2O (400 mg, 10 mmol) en agua/THF (50 ml/20 ml) durante 2 h. Se eliminó THF y la fase acuosa se acidificó a pH = 3-4 con HCl 1N seguido de concentración a sequedad para proporcionar el ácido correspondiente.

El ácido se disolvió en MeOH (20 ml) y se añadió Pd/C (1 g, 10 %). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante una noche y después se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (S)-2-((S)-3-hidroxi-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)propanoico (520 mg, rendimiento del 64 %) en forma de un sólido incoloro.

Se añadieron HATU (570 mg, 1,5 mmol) y DIPEA (1,48 ml) a una solución de ácido (S)-2-((S)-3-hidroxi-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)propanoico (425 mg, 1 mmol) y (S)-2-amino-3-(ciclohex-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)propan-1-ona (sal TFA, 1 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C con agitación. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se añadieron EtOAc (100 ml) y agua (100 ml) y las dos capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml x 3), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}/\text{MeOH} = 20:10:0,2$) para proporcionar (S)-N-((S)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-2-((S)-3-hidroxi-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)propanamida (220 mg, rendimiento del 35 %). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,74 (s, 1H), 8,22 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,78 (m, 1H), 6,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,54 (m, 1H), 5,39 (m, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,40-4,60 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,60 (m, 4H), 3,50 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 2,80-3,10 (m, 3H), 2,40 (m, 3H), 2,20 (m, 2H), 1,90-2,10 (m, 4H), 1,50-1,70 (m, 4H), 1,37 (s, 3H), 1,00-1,30 (m, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_9$, observado 617,3 (MH) $^+$.

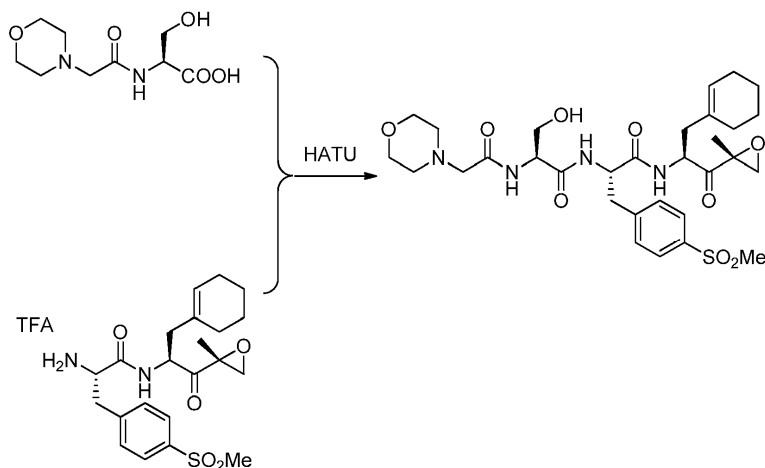
Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera similar:

(S)-N-((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(4-metoxifenil)-2-((R)-2-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)propanamido)propanamida (**C-1011**): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,1 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,83 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,5 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,23 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,36 (m, 2H), 3,29 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,90 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 2,15 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,32 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,06-1,83 (m, 15H). MS (EI) para $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_7$, observado 572,5 (MH) $^+$.

(S)-N-((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acetamido)propanamido)propanamida (**C-1010**): ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,11 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,81 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,75 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 6,38-6,43 (m, 1H), 6,20-6,27 (m, 1H), 4,62-4,65 (m, 1H), 4,47-4,53 (m, 2H), 3,92-3,98 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,41 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 3,23 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 2,95-3,03 (m, 2H), 2,90 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 2,06-2,13 (m, 2H), 1,53-1,92 (m, 11H), 1,52 (s, 3H), 1,39 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,03-1,36 (m, 4H). MS (EI) para $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_7$, observado 572,3 (MH) $^+$.

Ejemplo 3

(S)-N-((S)-3-(Ciclohex-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-2-((S)-3-hidroxi-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)-3-(4-(metilsulfonil)fenil)propanamida (**C-1110**):



Se añadieron HATU (502 mg, 1,3 mmol) y DIPEA (1,35 ml) a una solución de ácido (S)-3-hidroxi-2-(2-morfolinoacetamido)propanoico (225 mg, 0,97 mmol) y (S)-2-amino-N-((S)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(4-(metilsulfonil)fenil)propanamida (0,88 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C con agitación. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se añadieron EtOAc (100 ml) y agua (100 ml) y las dos capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml x 3), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/EtOAc/MeOH = 20:10:0,2) para proporcionar (S)-N-((S)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-2-((S)-3-hidroxi-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)-3-(4-(metilsulfonil)fenil)propanamida (200 mg, rendimiento del 35 %).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,3 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,40 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,45-4,70 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,57 (m, 4H), 3,50 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,10 (m, 1H), 2,80-3,00 (m, 4H), 2,40 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,90-2,10 (m, 4H), 1,50-1,70 (m, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,00-1,30 (m, 3H). MS (EI) para C₃₁H₄₄N₄O₉S, observado 649,0 (MH)⁺.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera similar:

(1*r*,4*R*)-N-((R)-1-(((S)-1-(((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-hidroxiciclohexanocarboxamida (**C-1072**): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,7 (s, 1H), 8,20 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,47 - 4,34 (m, 1H), 4,34 - 4,21 (m, 1H), 4,15 (p, J = 7,1, 7,1, 7,0, 7,0 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,28 (td, J = 10,7, 10,6, 5,3 Hz, 1H), 3,21 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,00 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 2,87 (dd, J = 13,8, 3,7 Hz, 1H), 2,04 (ddt, J = 11,9, 8,4, 3,4, 3,4 Hz, 1H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,84 -1,43 (m, 13H), 1,40 (s, 3H), 1,23 (s, 2H), 1,15 - 0,99 (m, 4H), 0,95 (d, J = 7,0 Hz, 3H). MS (EI) para C₃₁H₄₅N₃O₈, observado 588,0 (MH)⁺.

(S)-N-((S)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1085**): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,83 - 6,63 (m, 4H), 6,16 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,58 (ddd, J = 8,6, 7,1, 4,7 Hz, 1H), 4,51 (q, J = 6,9, 6,9, 6,9 Hz, 1H), 4,43 (q, J = 7,2, 7,2, 7,1 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,81 - 3,65 (m, 4H), 3,27 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 3,18 (cd, J = 7,5, 7,4, 7,4, 4,4 Hz, 1H), 3,02 (s, 2H), 2,97 - 2,86 (m, 3H), 2,59 - 2,44 (m, 4H), 2,30 - 2,21 (m, 3H), 2,18 (t, J = 7,4, 7,4 Hz, 2H), 1,83 (dt, J = 13,6, 6,9, 6,9 Hz, 2H), 1,70-1,66 (m, 2H), 1,44 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,36 (d, J = 7,1 Hz, 3H). MS (EI) para C₃₀H₄₂N₄O₈, observado 587,0 (MH)⁺.

(1*r*,4*R*)-N-((R)-1-(((S)-1-(((S)-3-ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il)-4-hidroxiciclohexanocarboxamida (**C-1092**): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,1 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,55 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,65 - 4,46 (m, 2H), 4,35 (ddd, J = 7,2, 4,6, 3,1 Hz, 1H), 4,02 (dd, J = 11,4, 3,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,70 - 3,49 (m, 2H), 3,26 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 6,7, 3,4 Hz, 2H), 2,89 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 2,48 (dd, J = 15,0, 6,5 Hz, 1H), 2,29 - 1,97 (m, 9H), 1,96 - 1,37 (m, 9H), 1,33-1,24 (m, 3H). MS (EI) para C₃₁H₄₃N₃O₈, observado 586,0 (MH)⁺.

(S)-N-((S)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1126**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,3 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,40 (m, 1H), 4,45-4,70 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,56 (m, 4H), 3,10-3,2 (m, 4H), 3,00-3,10 (m, 2H), 2,80-3,00 (m, 3H), 2,40 (m, 4H), 2,20 (m, 1H), 1,80-2,10 (m, 5H), 1,50-1,70 (m, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,13 (d, J = 6,9 Hz, 3H). MS (EI) para C₃₁H₄₄N₄O₈S, observado 633,3 (MH)⁺.

(1*S*,3*S*)-N-((R)-1-(((S)-1-(((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-3-hidroxiciclopentanocarboxamida (**C-1076**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10,96 (s, 1H), 8,31 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 3,49 (m, 4H), 3,17 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,02 (m, 3H), 2,79 (m, 3H), 2,29 (m, 4H), 1,99 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,65 (m, 4H), 1,50 (s, 3H), 1,14 (d, J = 6,6 Hz, 3H). MS (EI) para C₃₁H₄₃N₅O₆, observado 582,4 (MH)⁺.

(1*r*,4*R*)-N-((R)-1-(((S)-1-(((S)-3-ciclopent-3-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-hidroxiciclohexanocarboxamida (**C-1074**): ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,15 - 7,00 (m, 2H), 6,85 - 6,76 (m, 2H), 6,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,64 (ddd, J = 7,6, 5,9, 3,9 Hz, 2H), 4,60 (q, J = 6,6, 6,6, 6,6 Hz, 1H), 4,51 (ddd, J = 9,8, 8,1, 3,5 Hz, 1H), 4,34 (p, J = 7,0, 7,0, 7,0, 7,0 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,59 (tt, J = 10,6, 10,6, 4,9, 4,9 Hz, 1H), 3,26 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,05 (dd, J = 14,1, 6,7 Hz, 1H), 2,95 (dd, J = 14,1, 6,4 Hz, 1H), 2,89 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 2,44 (dd, J = 11,9, 7,0 Hz, 2H), 2,34 - 1,93 (m, 6H), 1,93 - 1,78 (m, 3H), 1,78 - 1,59 (m, 3H), 1,55 - 1,40 (m, 6H), 1,27 (d, J = 7,0 Hz, 4H). MS (EI) para C₃₁H₄₃N₃O₇, observado 570,0 (MH)⁺.

(S)-N-((S)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1125**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,4 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,41 (m, 1H),

4,45-4,70 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,56 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 3,00-3,10 (m, 2H), 2,80-3,00 (m, 4H), 2,40 (m, 4H), 2,10-2,30 (m, 4H), 1,70-1,90 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,13 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{30}H_{42}N_4O_8S$, observado 618,7 (MH)⁺.

5 (1*R*,3*S*)-*N*-((*R*)-1-(((*S*)-1-(((*S*)-3-ciclopentil-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-3-hidroxiciclopentanocarboxamida (**C-1078**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,23 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,45 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,10-4,20 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 2,90-3,10 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 1,40-2,00 (m, 13H), 1,40 (s, 3H), 1,00-1,20 (m, 2H), 0,95 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{30}H_{43}N_3O_7$, observado 558,2 (MH)⁺.

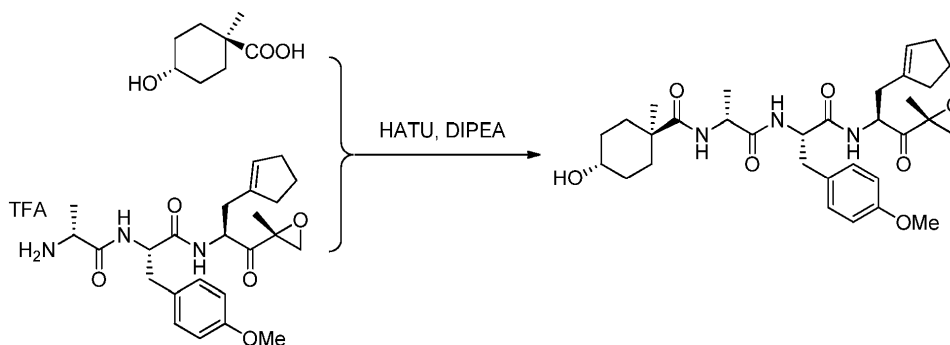
10 (1*R*,3*R*)-*N*-((*R*)-1-(((*S*)-1-(((*S*)-3-ciclopentil-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-3-hidroxiciclopentanocarboxamida (**C-1077**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,26 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,75 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 2,90-3,10 (m, 2H), 2,50-2,70 (m, 2H), 1,40-2,00 (m, 13H), 1,40 (s, 3H), 1,00-1,20 (m, 2H), 0,95 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{30}H_{43}N_3O_7$, observado 558,2 (MH)⁺.

20 (1*S*,3*R*)-*N*-((*R*)-1-(((*S*)-1-(((*S*)-3-ciclopentil-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-3-hidroxiciclopentanocarboxamida (**C-1075**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,24 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,45 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,10-4,20 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,20 (m, 1H), 2,90-3,10 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 1,40-2,00 (m, 13H), 1,40 (s, 3H), 1,00-1,20 (m, 2H), 0,95 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{30}H_{43}N_3O_7$, observado 558,3 (MH)⁺.

25 (1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(((*S*)-1-(((*S*)-3-ciclopent-1-en-1-il)-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-hidroxiciclohexanocarboxamida (**C-1096**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,35 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,42 (m, 1H), 4,40-4,70 (m, 3H), 4,15 (m, 1H), 3,30-3,60 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,15 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,20-2,40 (m, 5H), 2,05 (m, 2H), 1,70-1,90 (m, 4H), 1,60 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,00-1,30 (m, 4H), 0,90 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{31}H_{43}N_3O_8S$, observado 618,4 (MH)⁺.

Ejemplo 4

30 (1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(((*S*)-1-(((*S*)-3-(Ciclopent-1-en-1-il)-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-hidroxi-1-metilciclo hexanocarboxamida (**C-1111**):



35 Se añadieron HATU (472 mg, 1,20 mmol) y DIPEA (1,48 ml) a una solución de (*S*)-2-((*R*)-2-aminopropanamido)-*N*-(((*S*)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(4-metoxifenil)propanamida (sal TFA, 460 mg, 0,85 mmol) y ácido *trans*-4-hidroxi-1-metilciclo hexanocarboxílico (131 mg, 0,83 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C con agitación. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se añadieron EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). Las dos capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml x 3), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH_2Cl_2 /EtOAc/MeOH = 20:10:0,1) para proporcionar (1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(((*S*)-1-(((*S*)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-hidroxi-1-metilciclo hexanocarboxamida (150 mg, rendimiento del 30 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,33 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,40 (s, 1H), 4,40-4,60 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,20-3,60 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 2,90-3,10 (m, 2H), 2,40-2,60 (m, 2H), 2,10-2,30 (m, 5H), 2,05 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,23 (s, 3H), 1,00-1,30 (m, 5H), 0,96 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{32}H_{45}N_3O_7$, observado 584,2 (MH)⁺.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera similar:

- 5 *(R)-N-((R)-1-(((S)-1-(((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-5-oxopirrolidin-3-carboxamida (C-1067):* ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,23 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,14 (m, 2H), 7,54 (s a, 1H), 7,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,78 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,31 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,21 (m, 3H), 3,02 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,22 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,48 (m, 4H), 1,41 (s, 3H), 1,13 (m, 2H), 0,95 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_7$, observado 555,2 (M-H) $^+$.
- 10 *(S)-N-((R)-1-(((S)-1-(((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-5-oxopirrolidin-3-carboxamida (C-1068):* ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,27 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,57 (s a, 1H), 7,12 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,79 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,32 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,23 (m, 3H), 3,02 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,48 (m, 4H), 1,42 (s, 3H), 1,13 (m, 3H), 0,95 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_7$, observado 557,3 (MH) $^+$.
- 15 *N-((R)-1-(((S)-1-(((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)ciclopentanocarboxamida (C-1021):* ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,23 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 6,76 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,41 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,00 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,72 (m, 4H), 1,54 (m, 10H), 1,39 (s, 3H), 1,07 (m, 3H), 0,93 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_6$, observado 540,4 (MH) $^+$.
- 20 *(S)-N-((R)-1-(((S)-1-(((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)tetrahidrofuran-3-carboxamida (C-1037):* ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,23 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,08-8,12 (m, 2H), 7,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,58 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,22 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 2,90-3,10 (m, 3H), 2,50-2,70 (m, 2H), 1,80-2,00 (m, 3H), 1,50-1,80 (m, 7H), 1,42 (s, 3H), 1,00-1,30 (m, 3H), 0,96 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_7$, observado 542,2 (MH) $^+$.
- 25 *(S)-N-((R)-1-(((S)-1-(((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-carboxamida (C-1053):* ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,25 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,90-8,10 (m, 2H), 7,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,20-3,40 (m, 3H), 2,90-3,10 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,50-1,85 (m, 10H), 1,41 (s, 3H), 1,00-1,30 (m, 2H), 0,95 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_7$, observado 556,3 (MH) $^+$.
- 30 *(R)-N-((R)-1-(((S)-1-(((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)tetrahidro-2H-piran-3-carboxamida (C-1052):* ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,23 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,90-8,10 (m, 2H), 7,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,20-3,30 (m, 3H), 2,90-3,10 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,50-1,85 (m, 11H), 1,41 (s, 3H), 1,00-1,30 (m, 2H), 0,97 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_7$, observado 556,3 (MH) $^+$.
- 35 *(1s,4S)-N-((R)-1-(((S)-1-(((S)-3-ciclopentil-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-hidroxiciclohexanocarboxamida (C-1056):* ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,20-7,04 (m, 2H), 6,90 - 6,68 (m, 3H), 6,32 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 6,21 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,57 (q, $J = 7,0$, 6,6, 6,6 Hz, 2H), 4,43 (p, $J = 7,0$, 7,0, 6,9, 6,9 Hz, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,28 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 2,98 (p, $J = 7,3$, 7,3, 7,2, 7,2 Hz, 2H), 2,88 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,49 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 2,21 (ddd, $J = 21,9$, 13,1, 7,9 Hz, 6H), 2,02 - 1,70 (m, 7H), 1,70 - 1,52 (m, 4H), 1,48 (s, 3H), 1,26 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_7$, observado 570,0 (MH) $^+$.
- 40 *N-((R)-1-((S)-1-(((S)-3-ciclopentil-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)oxetano-3-carboxamida (C-1055):* ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,22 - 7,08 (m, 2H), 6,92 - 6,74 (m, 2H), 6,58 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,25 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,17 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,91 - 4,66 (m, 4H), 4,55 (q, $J = 7,6$, 7,6, 6,8 Hz, 2H), 4,40 (p, $J = 7,1$, 7,1, 7,1, 7,1 Hz, 1H), 3,79 (s, 4H), 3,26 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,08 - 2,93 (m, 2H), 2,93 - 2,81 (m, 1H), 2,49 (dd, $J = 14,1$, 2,7 Hz, 1H), 2,24-2,18 (m, 5H), 1,92 - 1,70 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,28 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_7$, observado 528,0 (MH) $^+$.
- 45 *(1r,4R)-N-((R)-1-(((S)-1-(((S)-3-ciclopentil-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-hidroxiciclohexanocarboxamida (C-1057):* ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,19-7,09 (m, 2H), 6,88 - 6,71 (m, 2H), 6,53 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,10 (dd, $J = 12,8$, 7,0 Hz, 2H), 5,30 (s, 1H), 4,54 (td, $J = 7,9$, 6,8, 3,4 Hz, 2H), 4,36 (p, $J = 7,0$, 7,0, 7,0, 7,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,61 (td, $J = 10,8$, 10,7, 5,5 Hz, 1H), 3,28 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,97 (cd, $J = 14,1$, 14,0, 14,0, 6,7 Hz, 2H), 2,89 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,36 - 2,20 (m, 3H), 2,19 - 2,10 (m, 2H), 2,04 (dt, $J = 11,7$, 3,4, 3,4 Hz, 3H), 1,95 - 1,69 (m, 4H), 1,58 - 1,36 (m, 6H), 1,26 (d, $J = 7,0$ Hz, 4H). MS (EI) para $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_7$, observado 570,0 (MH) $^+$.
- 50 *(S)-N-((R)-1-(((S)-1-(((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-6-oxopiperidin-3-carboxamida (C-1059):* ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,25 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,06-8,12 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,45 (m,
- 55

1H), 4,30 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,10-3,30 (m, 3H), 2,90-3,10 (m, 2H), 2,50-2,70 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,50-1,85 (m, 9H), 1,41 (s, 3H), 1,00-1,30 (m, 4H), 0,95 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{30}H_{42}N_4O_7$, observado 571,0 (MH)⁺.

5 (R)-N-((R)-1-(((S)-1-(((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-6-oxopiperidin-3-carboxamida (**C-1058**): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,4 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 6,92-6,86 (m, 3H), 6,40 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,47-4,43 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,74-3,72 (m, 4H), 3,25 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,91 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 2,51 (m, 4H), 1,74-1,63 (m, 4H), 1,61 (m, 5H), 1,53 (s, 3H), 1,33 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,28-1,20 (m, 3H). MS (EI) para $C_{30}H_{44}N_4O_8$, observado 589,3 (MH)⁺.

10 (1*r*,4*R*)-N-((R)-1-(((S)-1-(((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-hidroxiciclohexanocarboxamida (**C-1064**): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,26-7,00 (m, 2H), 6,96-6,69 (m, 2H), 4,50 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 4,43 (td, $J = 10,1, 9,5, 3,9$ Hz, 1H), 4,29 (q, $J = 7,2, 7,2, 7,2$ Hz, 1H), 4,24-4,07 (m, 1H), 3,28 (s, 1H), 3,21 (s, 1H), 3,00 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 2,95 (dd, $J = 13,8, 3,8$ Hz, 1H), 2,60 (dd, $J = 13,9, 10,2$ Hz, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,84-1,77 (m, 2H), 1,76-1,43 (m, 8H), 1,40 (s, 3H), 1,36-1,21 (m, 2H), 1,21-1,00 (m, 4H), 0,94 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{31}H_{45}N_3O_7$, observado 572,3 (MH)⁺.

20 (R)-N-((R)-1-(((S)-1-(((S)-3-ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-1-metilpiperidin-3-carboxamida (**C-1099**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,2 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,12 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,78 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 5,42 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,22 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 2,99 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,62 (m, 3H), 2,51 (m, 2H), 2,37 (m, 4H), 2,10 (d, $J = 5,4$ Hz, 3H), 1,89-1,78 (m, 4H), 1,83 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,38 (m, 2H), 0,96 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{31}H_{44}N_4O_6$, observado 569,4 (MH)⁺.

25 N-((R)-1-(((S)-1-(((S)-3-ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-1-metilpiperidin-4-carboxamida (**C-1098**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,27 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,77 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 5,41 (m, 1H), 4,62 (m, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,22 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 2,99 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,21 (m, 4H), 1,94 (m, 3H), 1,85 (m, 3H), 1,77 (m, 4H), 1,51 (s, 3H), 1,38 (m, 2H), 0,94 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{31}H_{44}N_4O_6$, observado 569,3 (MH)⁺.

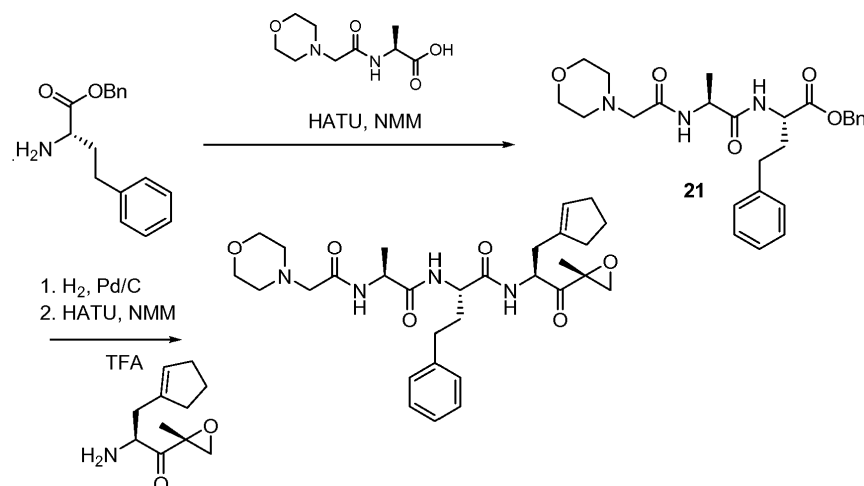
30 (1*s*,4*S*)-N-((R)-1-(((S)-1-(((S)-3-ciclohex-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-hidroxiciclohexanocarboxamida (**C-1097**): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): 7,18-7,16 (m, 2H), 6,85-8,82 (m, 2H), 6,85-6,56 (m, 2H), 6,58-6,56 (d, 1H), 6,06-6,02 (m, 2H), 5,27 (s, 1H), 4,53-4,51 (m, 2H), 4,40-4,36 (m, 1H), 3,95-3,91 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,31-3,30 (m, 1H), 3,01-2,88 (m, 3H), 2,41-2,32 (m, 1H), 2,25-2,18 (m, 1H), 1,98-1,44 (m, 19H), 1,29 (m, 3H). MS (EI) para $C_{32}H_{45}N_3O_7$, observado 584,0 (MH)⁺.

35 (2*S*)-2-((2*S*)-2-(2-(6-oxa-3-azabicyclo[3,1,1]heptan-3-il)acetamido)propanamido)-N-((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(4-metoxifenil)propanamida (**C-1229**): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,31-8,05 (m, 4H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,12-7,10 (m, 2H), 6,80-6,77 (m, 2H), 4,49-4,22 (m, 5H), 3,70 (s, 3H), 3,66-3,58 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 3,19-3,10 (m, 4H), 3,04-2,90 (m, 3H), 2,78-2,60 (m, 2H), 2,22-2,21 (m, 1H), 1,90-1,42 (m, 4H), 1,41 (s, 3H), 1,16-1,14 (d, 3H). MS (EI) para $C_{31}H_{44}N_4O_7$, observado 585,0 (MH)⁺.

40 (1*s*,4*S*)-N-((R)-1-(((S)-1-(((S)-3-ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-hidroxi-1-metilciclohexanocarboxamida (**C-1112**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,30 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,40 (s, 1H), 4,40-4,60 (m, 2H), 4,37 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,45 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,90-3,10 (m, 2H), 2,40-2,60 (m, 4H), 2,15-2,30 (m, 5H), 1,75-1,85 (m, 2H), 1,40-1,70 (m, 6H), 1,38 (s, 3H), 1,00-1,30 (m, 2H), 0,96 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{32}H_{45}N_3O_7$, observado 582,1 (MH)⁺.

Ejemplo 5

(S)-N-((S)-3-(Ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)-4-fenilbutanamida (**C-1128**):



Se añadió *N*-metilmorfolina (1,09 g, 10,8 mmol) a una mezcla de ácido (*S*)-2-(2-morfolinoacetamido)propanoico (0,58 g, 2,7 mmol), 2-amino-4-fenilbutanoato de (*S*)-bencilo (sal TFA, 1,03 g, 2,7 mmol) y HATU (1,13 g, 2,97 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol = 100:1 a 10:1) para proporcionar 2-((*S*)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)-4-fenilbutanoato de (*S*)-bencilo (0,9 g, rendimiento del 71 %).

Se hidrogenó 2-((*S*)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)-4-fenilbutanoato de (*S*)-bencilo (0,62 g, 1,3 mmol) presencia de Pd/C (0,1 g) en metanol (20 ml) durante 1 h a temperatura ambiente. Se retiró por filtración Pd/C y el filtrado se concentró para proporcionar el ácido correspondiente.

El ácido se disolvió en diclorometano (30 ml) y se trató con (*S*)-2-amino-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)propan-1-ona (0,450 g, 1,33 mmol) y HATU (0,560 g, 1,46 mmol). Se añadió *N*-metilmorfolina (0,53 g, 5,2 mmol) a la solución a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol = 100:1 a 20:1) y TLC prep. para proporcionar (*S*)-*N*-((*S*)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-2-((*R*)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)-4-fenilbutanamida (195 mg, rendimiento del 26 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,22 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,17 (m, 3H), 5,41 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,37 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,58 (m, 4H), 3,22 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,43 (m, 4H), 2,24 (m, 5H), 1,83 (m, 4H), 1,37 (s, 3H), 1,23 (m, 2H), 1,22 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). MS (EI) para C₃₀H₄₂N₄O₆, observado 555,6 (MH)⁺.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera similar:

(*S*)-*N*-((*S*)-3-ciclopentil-1-((*R*)-oxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(3,4-dimetoxifenil)-2-((*S*)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1071**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,49 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,71-6,86 (m, 3H), 4,53 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,55 (m, 4H), 2,62-3,03 (m, 6H), 2,37 (m, 4H), 1,40-1,97 (m, 9H), 1,24 (s, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). MS (EI) para C₃₀H₄₄N₄O₈, observado 587,3 (MH)⁺.

(*S*)-*N*-((*S*)-3-ciclopentil-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-((*S*)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1027**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,38 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,73 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,20-4,40 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,44 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,10-3,20 (m, 2H), 2,80-3,00 (m, 3H), 2,40 (m, 4H), 1,40-2,00 (m, 7H), 1,40 (s, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). MS (EI) para C₃₀H₄₄N₄O₈S, observado 621,3 (MH)⁺.

(*S*)-*N*-((*S*)-3-ciclopentil-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(3-(metilsulfonil)fenil)-2-((*S*)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1024**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,42 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,70-7,90 (m, 3H), 7,50-7,60 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 4,20-4,40 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,44 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,10-3,20 (m, 2H), 2,80-3,00 (m, 3H), 2,40 (m, 4H), 1,40-2,00 (m, 7H), 1,40 (s, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). MS (EI) para C₃₀H₄₄N₄O₈S, observado 621,3 (MH)⁺.

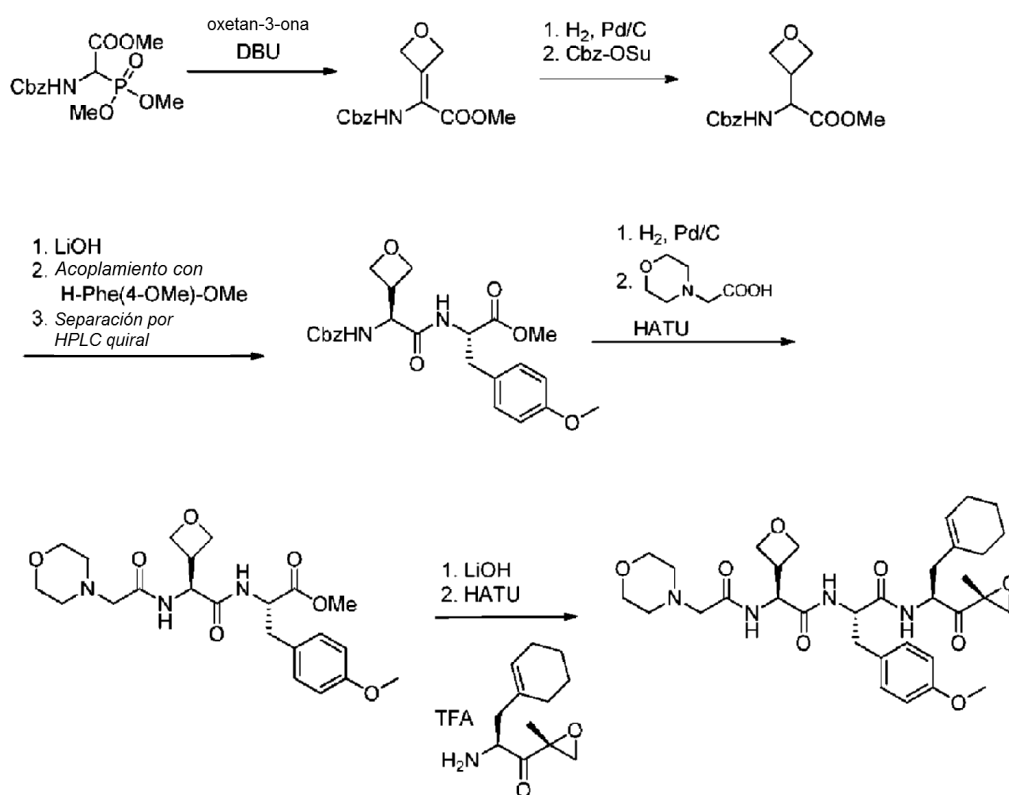
(*S*)-3-(4-cianofenil)-*N*-((*S*)-3-ciclopentil-1-((*S*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-2-((*S*)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1050**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,35 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,42 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 4,61 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 3,56 (m, 4H), 3,17 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 2,73-3,10 (m, 5H), 2,37 (m, 4H), 1,42-2,03 (m, 11H), 1,42 (s, 3H), 0,86 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). MS (EI) para C₃₀H₄₁N₅O₆, observado 566,5 (MH)⁺.

4-((S)-3-(((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)-3-oxopropil)benzamida (**C-1049**): ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,34 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,90 (s a, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,28 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,62 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,55 (m, 4H), 3,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,71-3,06 (m, 5H), 2,35 (m, 4H), 1,42-1,89 (m, 11H), 1,42 (s, 3H), 1,15 (d, J = 6,9 Hz, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_7$, observado 584,4 (MH) $^+$.

(S)-N-((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)-3-(4-sulfamoilfenil)propanamida (**C-1054**): ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,37 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,29 (s a, 2H), 4,56 (m, 1H), 4,27 (m, 2H), 3,56 (m, 4H), 3,16 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 2,74-3,11 (m, 5H), 2,38 (m, 4H), 1,42-1,91 (m, 11H), 1,42 (s, 3H), 1,15 (d, J = 6,9 Hz, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}$, observado 622,3 (MH) $^+$.

Ejemplo 6

(S)-N-((S)-3-(Ciclohex-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)-2-(oxetan-3-il)acetamido)propanamida (**C-1138**):



Se añadió gota a gota 1,8-diazabicycloundec-7-eno (DBU; 16,25 g, 95 mmol) a una solución de N-benciloxi carbonil-(fosfono glicina trimetiléster) (23,0 g, 70,0 mmol) y oxetan-3-ona (5,0 g, 70 mmol) en cloruro de metileno (200 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó y el residuo se disolvió en EtOAc (500 ml). La solución resultante se lavó con KHSO₄ acuoso al 5 % (300 ml x 2), NaHCO₃ acuoso saturado (300 ml x 3), y salmuera (200 ml x 1), respectivamente. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano/EtOAc = 5:1) para proporcionar 2-(benciloxicarbonilamino)-2-(oxetan-3-ilideno)acetato de metilo (13,5 g, rendimiento del 69 %).

Se añadió Pd/C (10 %, 5,0 g) a una solución de 2-(benciloxicarbonilamino)-2-(oxetan-3-ilideno)acetato de metilo (10,0 g, 36 mmol) en MeOH (100 ml). La suspensión se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 12 h. El catalizador se retiró por filtración y se lavó con MeOH (100 ml). El filtrado y los lavados se combinaron seguido de adición de benciloxicarbonil N-succinimida (Cbz-OSu; 10,0 g, 40 mmol) y trietilamina (15,2 ml, 108 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano/EtOAc = 5:1) para proporcionar 2-(benciloxicarbonilamino)-2-(oxetan-3-il)acetato de metilo (4,3 g, rendimiento del 41 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Una solución de LiOH (650 mg, 27,0 mmol) en agua (10 ml) se añadió a una solución de 2-(benciloxicarbonilamino)-

2-(oxetan-3-il)acetato de metilo (2,5 g, 9,0 mmol) en tetrahidrofurano (THF; 50 ml) a 0 °C con agitación. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h y después se acidificó con HCl acuoso 2 N a pH = 3. La mayor parte del disolvente se eliminó y la mezcla restante se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 1), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron para proporcionar el ácido correspondiente (2,0 g), que se usó directamente sin purificación adicional.

Se añadieron cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMTMM; 4,4 g, 16 mmol) y N-metilmorfolina (3,2 g, 32 mmol) a una solución del ácido (2,0 g, 8,0 mmol) y hidrocloreto de éster metílico de L-4-metoxifenilalanina (2,0 g, 8,2 mmol) en cloruro de metileno (100 ml) a 0 °C con agitación. La suspensión se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se lavó con KHSO₄ acuoso al 5 % (100 ml x 2), NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml x 3), y salmuera (50 ml x 1), respectivamente. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano/EtOAc = 3:1) para proporcionar una mezcla de dos diastereómeros (2,5 g), que se separó adicionalmente por HPLC prep. quiral para dar 2-((S)-2-(benciloxicarbonilamino)-2-(oxetan-3-il)acetamido)-3-(4-metoxifenil)propanoato de (S)-metilo (1,1 g, rendimiento del 26 %) en forma de un sólido incoloro.

Se añadió Pd/C (10 %, 1,0 g) a una solución de 2-((S)-2-(benciloxicarbonilamino)-2-(oxetan-3-il)acetamido)-3-(4-metoxifenil)propanoato de (S)-metilo (600 mg, 1,30 mmol) en MeOH (10 ml). La suspensión se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. El catalizador se eliminó por filtración y se lavó con MeOH (10 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron a sequedad.

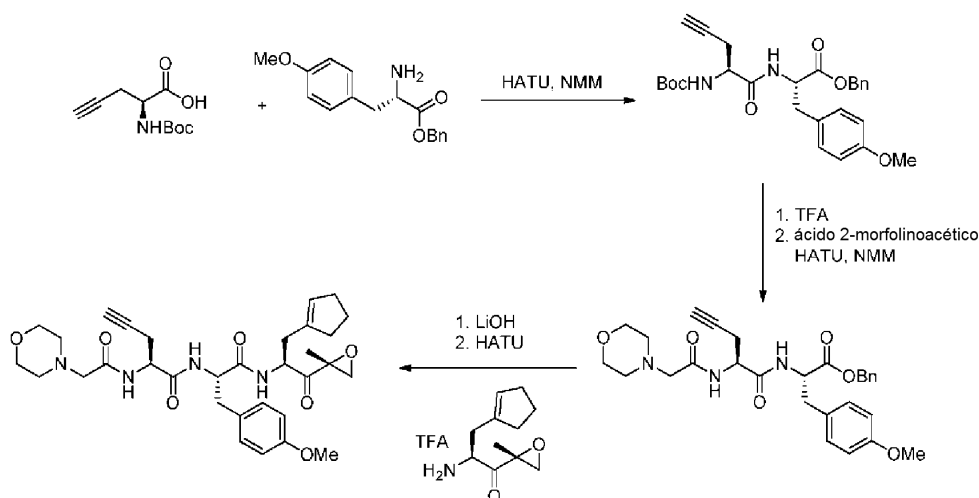
El residuo se disolvió en cloruro de metileno (50 ml) seguido de adición de ácido 2-morfolinoacético (190 mg, 1,30 mmol), HATU (550 mg, 1,40 mmol) y DIPEA (0,70 ml, 410 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 h. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml) y las dos fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (20 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml x 3), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH = 50:1) para proporcionar 3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)-2-(oxetan-3-il)acetamido)propanoato de (S)-metilo (280 mg, rendimiento del 48 %).

Se añadió una solución de LiOH (70 mg, 2,8 mmol) en agua (10 ml) a una solución de 3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)-2-(oxetan-3-il)acetamido)propanoato de (S)-metilo (340 mg, 0,760 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C con agitación. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y después se acidificó con HCl acuoso 2 N a pH = 3. La mezcla se concentró a sequedad para proporcionar el ácido correspondiente (350 mg), que se usó directamente sin purificación adicional.

Se añadieron HATU (320 mg, 0,800 mmol) y DIPEA (0,5 ml) a una solución del ácido (350 mg, 0,760 mmol) y (S)-2-amino-3-(ciclohex-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)propan-1-ona (sal TFA, 0,8 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C con agitación. La suspensión se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y después se lavó con KHSO₄ acuoso al 5 % (50 ml x 3), NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml x 3), y salmuera (50 ml x 1) respectivamente. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/EtOAc/MeOH = 20:10:0,5) para proporcionar (S)-N-((S)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)-2-(oxetan-3-il)acetamido)propanamida (120 mg, rendimiento del 25 % en dos etapas) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,28 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 6,78 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 5,38 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,40-4,60 (m, 4H), 4,20-4,40 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,54 (m, 4H), 3,20 (m, 1H), 2,90-3,10 (m, 4H), 2,75 (m, 1H), 2,20-2,50 (m, 6H), 1,80-2,10 (m, 5H), 1,50-1,70 (m, 4H), 1,37 (s, 3H). MS (EI) para C₃₃H₄₆N₄O₈, observado 627,2 (MH)⁺.

Ejemplo 7

(S)-N-((S)-1-(((S)-3-(Ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)-2-(2-morfolinoacetamido)pent-4-inamida (**C-1139**):



Se añadió HATU (1,2 g, 3,1 mmol) a una solución de ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino) pent-4-inoico (0,6 g, 2,8 mmol) y 2-amino-3-(4-metoxifenil) propanoato de (S)-bencilo (sal HCl, 1,0 g, 3,1 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0°C. Se añadió *N*-metilmorfolina (1,20 ml, 11,3 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (20 ml x 3). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 10:1 a 5:1) para proporcionar 2-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)pent-4-inamido)-3-(4-metoxifenil)propanoato de (S)-bencilo (1,1 g, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido incoloro.

Se disolvió 2-((S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)pent-4-inamido)-3-(4-metoxifenil)propanoato de (S)-bencilo (1,1 g, 2,3 mmol) en diclorometano (10 ml) y se trató con TFA (1,5 ml) durante 1 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó y el residuo se añadió a una solución de ácido 2-morfolinoacético (0,33 g, 2,3 mmol) y HATU (1,0 g, 2,6 mmol) en diclorometano (20 ml). Se añadió *N*-metilmorfolina (0,63 ml, 5,7 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (20 ml x 3). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol = 200:1 a 100:1) para proporcionar 3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)pent-4-inamido)propanoato de (S)-bencilo (0,8 g, rendimiento del 69 %) en forma de un sólido incoloro.

Una solución de 3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)pent-4-inamido)propanoato de (S)-bencilo (0,8 g, 1,6 mmol) en agua/THF (5 ml/3 ml) se trató con LiOH-H₂O (0,13 g, 3,1 mmol) durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó a pH = 7 con HCl acuoso concentrado y después se concentró al vacío a sequedad.

El residuo se añadió a una mezcla de (S)-2-amino-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)propan-1-ona (0,50 g, 1,6 mmol) y HATU (0,66 g, 1,7 mmol) en diclorometano (20 ml). Se añadió *N*-metilmorfolina (0,43 ml, 4,0 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (30 ml x 3). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol = 200:1 a 80:1) para proporcionar (S)-N-(((S)-1-(((S)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)-2-(2-morfolinoacetamido)pent-4-inamida (130 mg, rendimiento del 14 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,35 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,40 (m, 1H), 4,49 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,57 (m, 4H), 3,18 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 2,99 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,41 (m, 6H), 2,23 (m, 6H), 1,80 (m, 2H), 1,38 (s, 3H). MS (EI) para C₃₂H₄₂N₄O₇, observado 595,28 (MH)⁺.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera similar:

(S)-N-(((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(furan-2-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1013**): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,6 (s a, 1H), 7,32 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,28 (m, 1H), 6,12 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,46 (m, 2H), 3,78 (m, 4H), 3,67 (m, 1H), 3,26 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,16-3,06 (m, 4H), 2,57 (m, 1H), 1,74 (m, 4H), 1,73-1,64 (m, 10H), 1,55 (d, 3H), 1,48-0,92 (m, 3H). MS (EI) para C₂₇H₄₀N₄O₇ observado 533,4 (MH)⁺.

N-((R)-1-(((S)-1-(((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida (**C-1051**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,32 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 4,65 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,15 (m, 1H), 3,08 (m,

1H), 2,82 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,40-1,80 (m, 12H), 1,42 (s, 3H), 1,00-1,30 (m, 2H), 0,94 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{30}H_{43}N_3O_8S$, observado 606,0 (MH)⁺.

(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(((2*S*,3*R*)-1-(((*S*)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-hidroxyciclohexanocarboxamida (**C-1080**): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,94 (dd, $J = 13,9, 7,1$ Hz, 2H), 7,73 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,24 (s, 2H), 6,94 - 6,68 (m, 2H), 5,53 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,56 (q, $J = 7,7, 7,7, 7,7$ Hz, 1H), 4,30 (dd, $J = 9,0, 2,8$ Hz, 1H), 4,23 (p, $J = 7,0, 7,0, 7,0, 7,0$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,21 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 2,96 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 2,50 (tt, $J = 3,3, 3,3, 1,7, 1,7$ Hz, 3H), 2,44 (dd, $J = 14,5, 5,6$ Hz, 1H), 2,38 - 2,12 (m, 5H), 2,12-2,01 (m, 1H), 1,80 (d, $J = 7,2$ Hz, 4H), 1,73 - 1,59 (m, 2H), 1,44 - 1,24 (m, 4H), 1,09 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 0,98 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{31}H_{43}N_3O_8$, observado 584,3 (MH)⁺.

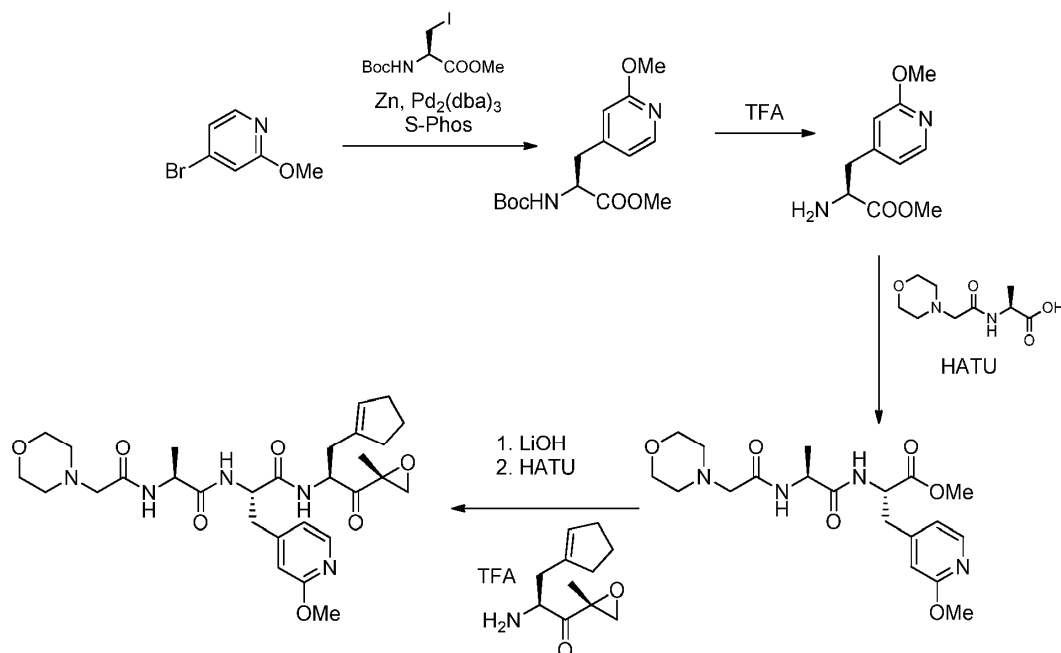
(1*r*,4*R*)-*N*-((*R*)-1-(((2*S*,3*R*)-1-(((*S*)-3-ciclopentil-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-hidroxyciclohexanocarboxamida (**C-1079**): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,92 - 6,74 (m, 2H), 5,54 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 5,08 (dd, $J = 4,5, 2,5$ Hz, 1H), 4,54 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,33 (ddd, $J = 10,2, 7,2, 3,9$ Hz, 1H), 4,30 - 4,18 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,29 (dd, $J = 9,8, 5,2$ Hz, 2H), 2,99 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 2,05 (tt, $J = 11,8, 11,8, 3,4, 3,4$ Hz, 1H), 1,98 - 1,89 (m, 1H), 1,87 - 1,43 (m, 13H), 1,39 (s, 3H), 1,37 - 1,22 (m, 2H), 1,22 - 1,00 (m, 2H), 0,96 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{31}H_{45}N_3O_8$, observado 586,3 (MH)⁺.

(*S*)-*N*-((*S*)-1-(((*S*)-3-ciclopentil-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)-2-(2-morfolinoacetamido)butanamida (**C-1106**): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (s a, 1H), 7,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,68 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,27 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,72 (m, 4H), 3,24 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 2,85-3,07 (m, 5H), 2,50 (m, 4H), 1,51 (s, 3H), 0,83-1,95 (m, 16H). MS (EI) para $C_{31}H_{46}N_4O_7$, 587,7 (MH)⁺.

(*S*)-*N*-((*S*)-3-ciclopentil-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-2-((*S*)-2-ciclopropil-2-(2-morfolinoacetamido)acetamido)-3-(4-metoxifenil)propanamida (**C-1107**): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (s a, 1H), 7,12 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,78 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,46-4,67 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,75 (m, 5H), 3,25 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 2,85-3,16 (m, 5H), 2,54 (m, 4H), 1,57 (s, 3H), 0,39-1,83 (m, 16H). MS (EI) para $C_{32}H_{46}N_4O_7$, 599,1 (MH)⁺.

Ejemplo 8

(*S*)-*N*-((*S*)-3-(Ciclopent-1-en-1-il)-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(2-metoxipiridin-4-il)-2-((*S*)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1141**):



Se añadió DMF seca (30 ml) a polvo de cinc (2,78 g, 42,6 mmol) en un matraz secado a la llama en una atmósfera de N₂. Se añadió 2-(*terc-butoxicarbonilamino*)-3-yodopropanoato de (*R*)-metilo (3,85 g, 11,7 mmol) seguido de una cantidad catalítica de yodo (1,06 g, 0,10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se añadieron Pd₂(dba)₃ (487 mg, 0,050 mmol), S-Phos (437 g, 0,100 mmol) y 4-bromo-2-metoxipiridina (2,00 g, 10,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 6 h y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron EtOAc (200 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (300 ml x 3) y salmuera

(300 ml x 1), se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc = 2:1) para proporcionar 2-(*terc-butoxicarbonilamino*)-3-(2-metoxipiridin-4-il)propanoato de (S)-metilo (2,4 g, rendimiento del 73 %).

- 5 Se añadió TFA (5 ml) a una solución de 2-(*terc-butoxicarbonilamino*)-3-(2-metoxipiridin-4-il)propanoato de (S)-metilo (2,4 g, 7,7 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) a 0 °C con agitación. La mezcla se agitó durante 1 h y después se concentró a sequedad. El residuo se destiló azeotrópicamente tres veces con EtOAc (10 ml para cada porción) para eliminar el TFA residual para proporcionar 2-amino-3-(2-metoxipiridin-4-il)propanoato de (S)-metilo en bruto en forma de su sal.

- 10 El 2-amino-3-(2-metoxipiridin-4-il)propanoato de (S)-metilo en bruto (sal TFA, 7,7 mmol) se disolvió en DMF (10 ml). Se añadieron ácido (S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanoico (1,7 g, 7,7 mmol), HATU (4,40 g, 11,6 mmol) y DIPEA (1 ml) a 0 °C con agitación. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se añadieron EtOAc (100 ml) y agua (100 ml) y las dos capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 3), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH = 20:1) para proporcionar 3-(2-metoxipiridin-4-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanoato de (S)-metilo (1,5 g, rendimiento del 48 %).

Se trató 3-(2-metoxipiridin-4-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanoato de (S)-metilo (800 mg, 2,00 mmol) con una solución de hidróxido de litio-H₂O (329 mg, 7,80 mmol) en agua/THF (10 ml/10 ml) durante 30 min. Se eliminó THF y la fase acuosa se acidificó a pH = 3-4 con HCl acuoso 1N. La mezcla resultante se concentró a sequedad para proporcionar el ácido correspondiente, que se usó directamente sin purificación adicional.

- 20 El ácido se disolvió en DMF (20 ml) y el compuesto (S)-2-amino-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)propan-1-ona (2,00 mmol), HATU (1,12 g, 2,90 mmol) y DIPEA (1 ml) se añadieron a 0 °C con agitación. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se añadieron EtOAc (100 ml) y agua (100 ml) y las dos capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 3), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/EtOAc/MeOH = 20:10:1) para proporcionar (S)-N-((S)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(2-metoxipiridin-4-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (330 mg, rendimiento del 29 % en dos etapas). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,38 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,77 (m, 1H), 4,50-4,70 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,57 (m, 4H), 3,20 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,80-3,00 (m, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,37 (m, 4H), 2,10-2,30 (m, 5H), 1,80 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,15 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). MS (EI) para C₂₉H₄₁N₅O₇, observado 572,2 (MH)⁺.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera similar:

- 35 (S)-N-((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(1H-indol-5-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1123**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,96 (s a, 1H), 8,31 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 3,49 (m, 4H), 3,17 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,02 (m, 3H), 2,79 (m, 3H), 2,29 (m, 4H), 1,99 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,65 (m, 4H), 1,50 (s, 3H), 1,14 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). MS (EI) para C₃₁H₄₃N₅O₆, observado 582,4 (MH)⁺.

- 40 (S)-N-((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(1H-indol-6-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1124**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,97 (s a, 1H), 8,32 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,79 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 3,49 (m, 4H), 3,17 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,09 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,84 (m, 3H), 2,29 (m, 4H), 1,90 (m, 1H), 1,71 (m, 2H), 1,65 (m, 4H), 1,50 (s, 3H), 1,15 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). LC- MS para C₃₁H₄₃N₅O₆, observado 582,4 (MH)⁺.

- 45 (S)-N-((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1008**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,10 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,60 (m, 4H), 3,19 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,80-3,00 (m, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,40 (m, 4H), 1,95 (m, 1H), 1,50-1,85 (m, 7H), 1,40 (s, 3H), 1,00-1,20 (m, 2H), 1,26 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). MS (EI) para C₃₀H₄₃FN₄O₇, observado 591,3 (MH)⁺.

- 55 (S)-3-(benzofuran-5-il)-N-((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1007**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,35 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,40-7,50 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,87 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,50 (m, 4H), 3,20 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,80-3,00 (m, 3H), 2,29 (m, 4H), 1,95 (m, 1H), 1,50-1,85 (m, 7H), 1,40 (s, 3H), 1,00-1,20 (m, 2H), 1,26 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). MS (EI) para C₃₁H₄₂N₄O₇, observado 583,3 (MH)⁺.

(S)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1012**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,30 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H),

8,02 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,75-6,79 (m, 2H), 6,65 (m, 5H), 5,95 (s, 2H), 4,48 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,57 (s, 2H), 3,18 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,40 (m, 4H), 1,95 (m, 1H), 1,50-1,85 (m, 4H), 1,40 (s, 3H), 1,00-1,20 (m, 2H), 1,26 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{30}H_{42}N_4O_8$, observado 587,6 (MH)⁺.

5 (S)-N-((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(1H-indol-3-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1014**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,84 (s a, 1H), 8,30 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,95-7,15 (m, 3H), 4,55 (m, 1H), 4,20-4,40 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,10-3,20 (m, 2H), 2,80-3,00 (m, 4H), 2,40 (m, 4H), 1,95 (m, 1H), 1,50-1,85 (m, 7H), 1,40 (s, 3H), 1,00-1,20 (m, 2H), 1,26 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{31}H_{43}N_5O_6$, observado 582,3 (MH)⁺.

10 (S)-3-(benzofuran-3-il)-N-((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1015**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,20 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,60-7,70 (m, 2H), 7,54 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,20-7,30 (m, 2H), 4,65 (m, 1H), 4,20-4,40 (m, 2H), 3,55 (m, 4H), 3,16 (m, 1H), 2,95-3,10 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,40 (m, 4H), 1,95 (m, 1H), 1,50-1,85 (m, 7H), 1,40 (s, 3H), 1,00-1,20 (m, 2H), 1,26 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{31}H_{42}N_4O_7$, observado 583,5 (MH)⁺.

15 (S)-N-((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propanamida (**C-1084**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,34 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,56 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 3,56 (m, 4H), 3,17 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 2,65-3,03 (m, 5H), 2,37 (m, 4H), 1,41-2,01 (m, 11H), 1,41 (s, 3H), 1,13 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{30}H_{41}F_3N_4O_7$, observado 627,3 (MH)⁺.

20 (S)-N-((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)-3-(2-oxoindolin-5-il)propanamida (**C-1081**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,31 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,90-7,10 (m, 2H), 6,65 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,20-4,40 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,18 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,80-3,00 (m, 5H), 2,60 (m, 1H), 2,30-2,50 (m, 4H), 1,50-1,95 (m, 7H), 1,40 (s, 3H), 1,26 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{31}H_{43}N_5O_7$, observado 596,3 (MH)⁺.

25 (S)-N-((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)-3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-il)propanamida (**C-1086**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,02 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,90-7,00 (m, 2H), 6,68 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,20-4,30 (m, 2H), 3,56 (m, 4H), 3,18 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,80-3,00 (m, 5H), 2,60 (m, 1H), 2,30-2,50 (m, 6H), 1,50-1,95 (m, 7H), 1,40 (s, 3H), 1,26 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{32}H_{45}N_5O_7$, observado 612,7 (MH)⁺.

30 (S)-N-((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(1,1-dióxido-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazin-6-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1091**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,40 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,26 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,18 (s, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 3,58 (m, 6H), 3,17 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,89 (m, 4H), 2,75 (m, 1H), 2,39 (m, 4H), 1,42-1,92 (m, 10H), 1,42 (s, 3H), 1,16 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{31}H_{45}N_5O_8S$, observado 648,52 (MH)⁺.

35 (S)-N-((S)-3-ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1147**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,37 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,27 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 6,25 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,40 (m, 1H), 4,47 (m, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,56 (m, 4H), 3,20 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 2,99 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,38 (m, 7H), 2,23 (m, 5H), 1,79 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,16 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,84 (m, 2H). MS (EI) para $C_{29}H_{41}N_5O_7$, 572,3 (MH)⁺.

40 (S)-N-((S)-3-ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(6-metoxipiridin-3-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1140**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,36 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,40 (m, 1H), 4,51 (m, 2H), 4,27 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,55 (m, 4H), 3,18 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,86 (m, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,37 (m, 4H), 2,24 (m, 6H), 1,79 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,14 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{29}H_{41}N_5O_7$, observado 572,3 (MH)⁺.

45 (S)-N-((S)-3-ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1137**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,35 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,11 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,51 (m, 2H), 4,27 (m, 1H), 3,58 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 3,18 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 2,97 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,39 (m, 4H), 2,23 (m, 5H), 1,80 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,16 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{29}H_{41}N_5O_7$, observado 571,9 (MH)⁺.

50 (S)-N-((S)-3-ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(4-etil-3-hidroxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1136**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,07 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,56 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,51 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,57 (m, 4H), 3,18 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 2,98 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 2,91

(m, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,47 (m, 2H), 2,38 (m, 4H), 2,24 (m, 5H), 1,79 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,16 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,10 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{31}H_{44}N_4O_7$, observado 584,9 (MH)⁺.

5 (S)-N-((S)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(4-hidroxi-3-metilfenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1131**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,03 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,78 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,55 (m, 4H), 3,18 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 2,97 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 2,91 (m, 3H), 2,36 (m, 4H), 2,21 (m, 5H), 2,03 (s, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,14 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{30}H_{42}N_4O_7$, observado 570,8 (MH)⁺.

10 (S)-N-((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(3-hidroxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1114**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,21 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,50-6,70 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,15-4,30 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,16 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,80-3,00 (m, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,30 (m, 4H), 1,41-2,00 (m, 9H), 1,41 (s, 3H), 1,15 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{29}H_{42}N_4O_7$, observado 559,2 (MH)⁺.

15 (S)-N-((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(4-hidroxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1113**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,17 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,60 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,57 (m, 4H), 3,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,86 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 2,63 (m, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,38 (m, 4H), 1,72 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,66 (m, 6H), 1,41 (s, 3H), 1,15 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{29}H_{42}N_4O_7$, observado 559,2 (MH)⁺.

20 (S)-N-((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)-3-(2-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,3]oxazin-6-il)propanamida (**C-1108**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,36 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,86 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,55 (m, 4H), 3,17 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 2,70-3,06 (m, 4H), 2,63 (m, 1H), 2,36 (m, 4H), 1,31-2,02 (m, 11H), 1,48 (s, 3H), 1,15 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{31}H_{43}N_5O_8$, observado 636,0 [M+Na]⁺.

25 (S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1069**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,33 (m, 1H), 8,32 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,50 (m, 4H), 3,18 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 2,71-3,15 (m, 5H), 2,31 (m, 4H), 1,41-2,03 (m, 11H), 1,40 (s, 3H), 1,14 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{30}H_{42}N_6O_6$, observado 583,4 (MH)⁺.

30 (S)-N-((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(1H-indazol-5-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1070**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,94 (s, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,10 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 3,49 (m, 4H), 2,70-3,25 (m, 6H), 2,26 (m, 4H), 1,41-1,93 (m, 10H), 1,40 (s, 3H), 1,14 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{30}H_{42}N_6O_6$, observado 583,4 (MH)⁺.

35 (1*r*,4*R*)-N-((R)-1-(((S)-3-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1-(((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-hidroxiciclohexanocarboxamida (**C-1105**): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 12,47 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,06 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,52 (m, 2H), 4,27 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 2,69-3,27 (m, 6H), 0,91-2,03 (m, 19H), 1,41 (s, 3H), 0,87 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{31}H_{43}N_5O_6$, observado 582,22 (MH)⁺.

40 (1*r*,4*R*)-N-((R)-1-(((S)-3-(4-cianofenil)-1-(((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-hidroxiciclohexanocarboxamida (**C-1103**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,29 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,53 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,22 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,02 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 2,80 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,73 (m, 3H), 1,53 (m, 4H), 1,48 (m, 4H), 1,37 (s, 3H), 1,33 (m, 3H), 1,25 (m, 4H), 0,91 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{31}H_{42}N_4O_6$, observado 567,3 (MH)⁺.

45 (S)-N-((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(2,2-dióxido-3,4-dihidro-1H-benzo[c][1,2]tiazin-6-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1102**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,00 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,80 (m, 1H), 6,90-7,10 (m, 2H), 6,62 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,20-4,30 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,20-3,30 (m, 4H), 3,10 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,80-3,00 (m, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,30 (m, 4H), 1,41-2,00 (m, 9H), 1,41 (s, 3H), 1,15 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{31}H_{45}N_5O_8S$, observado 648,5 (MH)⁺.

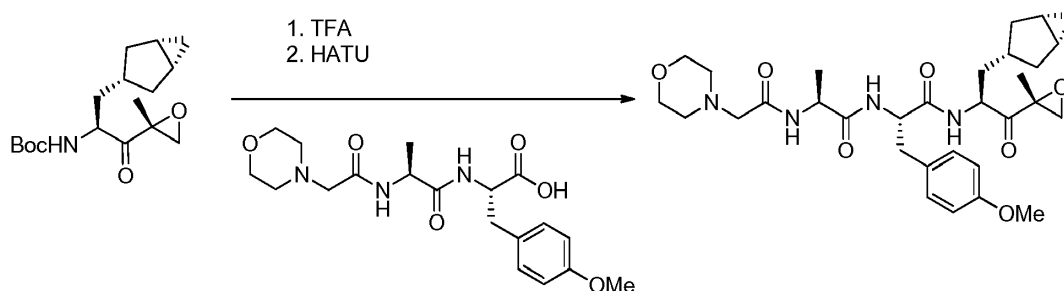
50 N-((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)-3-(2-oxo-2,4-dihidro-1H-benzo[d][1,3]oxazin-6-il)propanamida (**C-1101**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10,14 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,75 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,43 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 3,55 (m, 4H), 3,16 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 2,61-3,06 (m, 5H), 2,36 (m, 4H), 1,41-1,97 (m, 11H), 1,41 (s, 3H), 1,16 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{31}H_{43}N_5O_8$, observado 614,8 (MH)⁺.

(S)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-((S)-3-ciclopentil-1-((R)-oxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1060**): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,51 (d, $J = 4,5$ Hz, 2H), 6,81 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 6,76-6,64 (m, 3H), 6,46 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 5,94 (s, 2 H), 4,57-4,42 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,51 (m, 1H), 3,13 (m, 2 H), 3,01-2,99 (m, 4H), 2,37 (m, 4H), 1,76 (m, 5H), 1,69-1,53 (m, 6H), 1,39 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_8$, observado 573,4 (MH^+).

(S)-N-((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1018**): ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,73 (s, 1H), 8,26 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,60-6,58 (m, 1H), 4,49-4,43 (m, 1H), 4,35-4,20 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,68-3,60 (m, 4H), 3,22-3,18 (m, 1H), 3,01-2,80 (m, 4H), 2,65-2,58 (m, 1H), 2,45-2,34 (m, 4H), 1,91-1,81 (m, 1H), 1,85-1,50 (m, 7H), 1,40 (s, 3H), 1,20-1,00 (m, 2H), 1,26 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_8$, observado 589,7 (MH^+).

Ejemplo 9

(S)-N-((S)-3-((1R,3r,5S)-Biciclo[3.1.0]hexan-3-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1095**):



Se añadió TFA (5 ml) a una solución de ((R)-3-((1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (310 mg, 1,1 mmol) en CH_2Cl_2 (16 ml) a 0 °C con agitación. La mezcla se agitó durante 1 h y se concentró a sequedad. El residuo se destiló azeotrópicamente tres veces con EtOAc (5 ml para cada porción) para eliminar el TFA residual para proporcionar (S)-2-amino-3-((1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)propan-1-ona (cuantitativo) en forma de su sal.

Se disolvió (S)-2-amino-3-((1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)propan-1-ona (sal TFA) en DMF (20 ml) y se añadieron ácido (S)-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanoico (670 mg, 1,70 mmol), HATU (710 mg, 1,80 mmol) y DIPEA (1,48 ml) a 0 °C con agitación. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se añadieron EtOAc (100 ml) y agua (100 ml) y las dos capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Los productos combinados se lavaron con salmuera (200 ml x 3), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}/\text{MeOH} = 20:10:0,1$) para proporcionar (S)-N-((S)-3-((1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (350 mg, rendimiento del 54 %). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,25 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,20-4,40 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,56 (m, 4H), 3,15 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,80-3,00 (m, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,35 (m, 4H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,40-1,60 (m, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,10-1,30 (m, 3H), 1,16 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_7$, observado 585,1 (MH^+).

Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera similar:

(S)-N-((S)-3-((1R,3s,5S)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1094**): ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,25 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,20-4,40 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,56 (m, 4H), 3,15 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,80-3,00 (m, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,35 (m, 4H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,40-1,60 (m, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,10-1,30 (m, 3H), 1,16 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). LC-MS para $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_7$, observado 585,1 (MH^+).

(S)-N-((S)-3-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1002**): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,44 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,80 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,72 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,54 (q, $J = 7,2, 7,1, 7,1$ Hz, 2H), 4,41 (p, $J = 7,6, 7,6, 7,4, 7,4$ Hz, 1H), 3,84-3,64 (m, 8H), 3,63-3,45 (m, 1H), 3,23 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 3,11 - 2,79 (m, 5H), 2,64 - 2,43 (m, 4H), 2,01-1,83 (m, 5H), 1,64 (dt, $J = 12,8, 2,9, 2,9$ Hz, 1H), 1,55 - 1,46 (m, 3H), 1,36 (d, $J = 8,0$ Hz, 3H), 1,32-1,12 (m, 4H), 1,07 - 0,91 (m, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_8$, observado 603,4 (MH^+).

(S)-N-((S)-3-((1s,4R)-4-hidroxiciclohexil)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1001**): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,43 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,10

(d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,79 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,74 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,28 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,65 - 4,49 (m, 2H), 4,42 (p, $J = 7,2, 7,2, 7,2, 7,2$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,69 (t, $J = 4,5, 4,5$ Hz, 4H), 3,23 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,07 - 2,81 (m, 5H), 2,45 (d, $J = 7,5$ Hz, 4H), 1,87 - 1,61 (m, 4H), 1,50-1,12 (m, 15H). MS (EI) para $C_{31}H_{46}N_4O_8$, observado 603,4 (MH⁺).

- 5 (S)-N-((S)-3-ciclopropil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1006**): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,80 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,69 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,36 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,64 - 4,49 (m, 2H), 4,49 - 4,34 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,70 (t, $J = 4,5, 4,5$ Hz, 4H), 3,23 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,98 (dd, $J = 13,6, 7,0$ Hz, 3H), 2,89 (dd, $J = 10,7, 5,7$ Hz, 2H), 2,52-2,39 (m, 4H), 1,58 - 1,45 (m, 4H), 1,36 (d, $J = 11,1$ Hz, 3H), 1,24 - 1,12 (m, 1H), 0,56 (s, 1H), 0,05 - 0,07 (m, 3H). MS (EI) para $C_{28}H_{40}N_4O_7$, 545,0 observado (MH)⁺.

- 10 (S)-N-((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1005**): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,16 - 7,05 (m, 2H), 6,87 - 6,75 (m, 2H), 6,64 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,22 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,64 - 4,34 (m, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,70 (t, $J = 4,6, 4,6$ Hz, 4H), 3,24 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,07 - 2,79 (m, 5H), 2,54 - 2,35 (m, 4H), 1,77 - 1,43 (m, 12H), 1,36 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,11 (s, 1H), 0,96 (s, 1H). MS (EI) para $C_{30}H_{44}N_4O_7$, observado 571,3 (MH)⁺.

- 15 (S)-N-((S)-3-ciclobutil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1004**): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,18 - 7,07 (m, 2H), 6,87 - 6,76 (m, 2H), 6,69 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,19 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,53 (q, $J = 7,0, 7,0, 7,0$ Hz, 1H), 4,46 - 4,31 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,71 (t, $J = 4,6, 4,6$ Hz, 4H), 3,20 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,09-2,80 (m, 5H), 2,59-2,39 (m, 4H), 2,32-2,07 (m, 3H), 2,06 - 1,89 (m, 2H), 1,89 - 1,71 (m, 2H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,58 - 1,41 (m, 4H), 1,37 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{29}H_{42}N_4O_7$, observado 559,1 (MH)⁺.

- 20 (S)-3-(4-metoxifenil)-N-((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-((S)-tetrahydrofuran-2-il)propan-2-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1016**): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (m, 1H), 7,17 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,95 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,67 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,79-3,72 (m, 6H), 3,25 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,00 (m, 3H), 2,91 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 2,53 (m, 4H), 2,01 (m, 2H), 1,85-1,64 (m, 5H), 1,55 (s, 3H), 1,38 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,15 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H). MS (EI) para $C_{29}H_{42}N_4O_8$, observado 575,5 (MH)⁺.

- 25 (S)-3-(4-metoxifenil)-N-((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-((R)-tetrahydrofuran-2-il)propan-2-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1017**): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (m, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,82 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,60 (m, 1H), 4,62-4,60 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,79-3,72 (m, 6H), 3,32 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,05-2,89 (m, 5H), 2,52-2,49 (m, 4H), 1,91-1,81 (m, 6H), 1,53 (s, 3H), 1,37 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{29}H_{42}N_4O_8$, observado 575,7 (MH)⁺.

- 30 (S)-N-((S)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1019**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,25 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,78 (m, 2H), 4,81 (m, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,52 (m, 2H), 4,21 (m, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,33 (m, 4H), 3,20 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,36 (m, 4H), 2,20 (m, 1H), 1,99 (m, 6H), 1,54 (m, 4H), 1,37 (s, 3H), 1,16 (m, 3H). MS (EI) para $C_{31}H_{44}N_4O_7$, observado 585,4 (MH)⁺.

- 35 (S)-N-((S)-3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1020**): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,17 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,81 (m, 1H), 6,14 (m, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,56 (m, 2H), 4,34 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,79-3,72 (m, 4H), 3,29 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,01-2,93 (m, 5H), 2,51 (m, 4H), 2,04 (m, 2H), 1,68 (m, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,37 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{30}H_{42}N_4O_8$, observado 587,7 (MH)⁺.

- 40 (S)-N-((S)-3-((S)-3,3-difluorociclopentil)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1033**): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,47 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,81 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,72 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,42 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (m, 4H), 3,22 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 2,91-3,10 (m, 5H), 2,51 (m, 4H), 1,69-2,38 (m, 9H), 1,52 (s, 3H), 1,36 (d, $J = 5,7$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{30}H_{42}F_2N_4O_7$, observado 609,4 (MH)⁺.

- 45 (S)-N-((S)-3-((R)-3,3-difluorociclopentil)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1034**): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,81 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,69 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,73 (m, 4H), 3,23 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 2,87-3,13 (m, 5H), 2,50 (m, 4H), 1,62-2,18 (m, 9H), 1,52 (s, 3H), 1,39 (d, $J = 5,7$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{30}H_{42}F_2N_4O_7$, observado 609,4 (MH)⁺.

- 50 (2S)-3-(4-metoxifenil)-N-((2S)-3-(1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1040**): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,50 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,77 (m, 2H), 4,74 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,74-3,68 (m, 4H), 3,60 (m, 3H), 3,35 (m, 1H), 3,35-3,04 (m, 4H), 3,00-2,85 (m, 2H), 2,80 (m, 3H), 2,47 (m, 4H), 2,45-2,06 (m, 1H), 1,57-1,60 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,42 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{30}H_{43}N_5O_8$, observado 603,0 (MH)⁺.

- (2S)-3-(4-metoxifenil)-N-((2S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-(5-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1035**): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,07 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,77 (m, 2H), 4,74 (m, 2H), 4,47 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,71-3,68 (m, 4H), 3,33 (m, 3H), 3,06 (m, 1H), 2,92 (m, 3H), 2,47 (m, 4H), 2,40 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,38 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_8$, observado 588,6 (MH) $^+$.
- (1*r*,3*R*)-N-((R)-1-(((S)-1-(((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-3-hidroxiciclobutanocarboxamida (**C-1041**): ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,11 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,83 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,68-6,85 (m, 2H), 6,45-6,70 (m, 1H), 4,65-4,75 (m, 2H), 6,42 (m, 2H), 5,88 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,80-4,83 (m, 1H), 4,63-4,66 (m, 1H), 4,48-4,53 (m, 2H), 4,30-4,40 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,32 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,11 (dd, $J = 4,2, 13,8$ Hz, 1H), 2,89-2,99 (m, 2H), 2,48-2,54 (m, 4H), 2,14-2,22 (m, 2H), 1,40-1,80 (m, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,29 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,08-1,20 (m, 1H). MS (EI) para $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_7$, observado 544,3 (MH) $^+$.
- (S)-3-(4-metoxifenil)-N-((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-(2-oxopirrolidin-1-il)propan-2-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1042**): ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,65 (m, 1H), 7,30-7,60 (m, 2H), 7,05-7,15 (m, 2H), 6,70-6,85 (m, 3H), 4,40-4,70 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,60-3,75 (m, 4H), 3,30-3,60 (m, 3H), 3,15 (m, 1H), 2,80-3,00 (m, 4H), 2,30-2,60 (m, 6H), 1,80-2,10 (m, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,20-1,30 (m, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_8$, observado 588,4 (MH) $^+$. MS (EI) para $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_8$, observado 588,4 (MH) $^+$.
- (S)-3-(4-metoxifenil)-N-((S)-3-(2-metilciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1044**): ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD): δ 8,31 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,78 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,28-4,54 (m, 2H), 4,22-4,30 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,56 (s, 4H), 3,18 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 2,82-2,98 (m, 4H), 2,64-2,67 (m, 1H), 2,35-2,45 (m, 5H), 2,13-2,26 (m, 5H), 1,71 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,16 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_7$, observado 585,4 (MH) $^+$.
- (1*r*,4*R*)-N-((R)-1-(((S)-1-(((S)-3-(3,3-difluorociclobutil)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-hidroxiciclohexanocarboxamida (**C-1073**): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,25 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,19 - 7,02 (m, 2H), 6,87-6,63 (m, 2H), 4,50 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,41 (ddd, $J = 10,2, 8,7, 3,9$ Hz, 1H), 4,30 - 4,20 (m, 1H), 4,13 (p, $J = 7,1, 7,1, 7,1$ Hz, 1H), 4,08 - 3,95 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,26 (s, 1H), 3,21 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,03 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 2,94 (dd, $J = 13,8, 3,8$ Hz, 1H), 2,77 - 2,56 (m, 3H), 2,10 - 1,99 (m, 1H), 1,62 (s, 5H), 1,41 (s, 2H), 1,14 - 1,00 (m, 2H), 0,95 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H). MS (EI) para $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_7$, observado 594,0 (MH) $^+$.
- (1*r*,4*R*)-N-((R)-1-(((S)-1-(((S)-3-ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-hidroxiciclohexanocarboxamida (**C-1065**): ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,70 (s, 1H), 8,24 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,62 (m, 1H), 6,55 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,51 (d, $J = 4,5$ Hz, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,16 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 2,98 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,24 (m, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,80 (m, 4H), 1,63 (m, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,32 (m, 2H), 1,28 (m, 2H), 0,95 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_8$, observado 586,3 (MH) $^+$.
- (S)-N-((S)-3-(ciclopent-3-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1066**): ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,36 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,68 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,20-4,40 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,70 (m, 4H), 3,15 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,80-3,00 (m, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,35 (m, 4H), 1,90-2,10 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,14 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_7$, observado 571,64 (MH) $^+$. MS (EI) para $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_7$, observado 571,3 (MH) $^+$.
- (1*r*,4*R*)-N-((R)-1-(((S)-1-(((S)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-hidroxiciclohexanocarboxamida (**C-1089**): ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,26 (m, 1H), 7,79 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,41 (m, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,34 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,99-1,80 (m, 8H), 1,66-1,46 (m, 3H), 1,37 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,29 (m, 2H), 1,14 (m, 2H), 0,94 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_7$, observado 584,4 (MH) $^+$.
- (1*r*,4*R*)-N-((R)-1-(((S)-1-(((S)-3-ciclobutil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-4-hidroxiciclohexanocarboxamida (**C-1090**): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,82 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,76 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,33 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,39 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,56 (m, 1H), 3,23 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,06-2,02 (m, 4H), 1,99-1,77 (m, 8H), 1,65 (m, 2H), 1,64 (m, 5H), 1,27 (m, 5H). MS (EI) para $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_7$, observado 558,3 (MH) $^+$.
- (S)-N-((S)-3-((1*R*,5*S*,6*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1143**): ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,37 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,78 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,64 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,56 (m, 4H), 3,23 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,90 (m, 3H), 2,86 (m,

1H), 2,36 (m, 4H), 1,99 (m, 3H), 1,80 (m, 4H), 1,34 (m, 3H), 1,30-1,28 (m, 3H), 1,16 (d, $J = 5,1$ Hz, 3H), 1,13 (m, 1H). MS (EI) para $C_{31}H_{44}N_4O_7$, observado 585,43 (MH)⁺.

5 (S)-N-((S)-3-(3,3-difluorociclobutil)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1093**): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,24 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,17 - 6,99 (m, 2H), 6,86 - 6,70 (m, 2H), 5,41 (s, 1H), 4,52 (s, 3H), 4,47-4,35 (m, 3H), 4,18 (p, $J = 7,2, 7,2, 7,0, 7,0$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,62 (pd, $J = 6,6, 6,6, 6,6, 6,6, 3,9$ Hz, 2H), 3,22 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 3,14 (cd, $J = 7,4, 7,3, 7,3, 4,3$ Hz, 2H), 3,02 - 2,95 (m, 1H), 2,97 - 2,88 (m, 1H), 2,88 - 2,72 (m, 1H), 2,59 (dd, $J = 13,9, 10,3$ Hz, 1H), 2,42 (dd, $J = 14,1, 4,7$ Hz, 1H), 2,34 - 2,11 (m, 2H), 1,90-1,70 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 0,92 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{29}H_{40}F_2N_4O_7$, observado 585,43 (MH)⁺.

10 (S)-3-(4-metoxifenil)-N-((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-((R)-tetrahidrofuran-3-il)propan-2-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1026**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,36 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,20-4,30 (m, 2H), 3,75 (m, 4H), 3,60-3,70 (m, 5H), 3,30 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,80-3,00 (m, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,35 (m, 4H), 2,20 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,50-1,70 (m, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,14 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{29}H_{42}N_4O_8$, observado 575,5 (MH)⁺.

20 (S)-N-((S)-3-((1R,5S,6r)-biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1142**): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,65 (s a, 1H), 7,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,80 (m, 3H), 6,36 (m, 1H), 4,56 (m, 2H), 4,43 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,75 (m, 4H), 3,21 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,06-2,94 (m, 4H), 2,88 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 2,57 (m, 4H), 1,69-1,41 (m, 4H), 1,41 (m, 3H), 1,36 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,28 (m, 1H), 1,20 (m, 1H), 0,96 (m, 1H), 0,95 (m, 1H), 0,88 (m, 2H), 0,37 (m, 1H). MS (EI) para $C_{31}H_{44}N_4O_7$, observado 585,3 (MH)⁺.

25 (S)-3-(4-metoxifenil)-N-((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-((S)-tetrahidrofuran-3-il)propan-2-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1025**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,45 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,20-4,30 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,60-3,70 (m, 6H), 3,10-3,30 (m, 3H), 3,05 (m, 1H), 2,80-3,00 (m, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,35 (m, 4H), 2,20 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,50-1,70 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,16 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{29}H_{42}N_4O_8$, observado 575,4 (MH)⁺.

30 (2S)-3-(4-metoxifenil)-N-((2S)-3-(3-metilciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1122**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,35 (m, 1H), 8,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,31 (m, 1H), 4,50-4,60 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,50 (m, 4H), 3,18 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,80-2,90 (m, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,35 (m, 4H), 1,70-2,10 (m, 4H), 1,38 (s, 3H), 1,14 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,39 (m, 3H). MS (EI) para $C_{31}H_{44}N_4O_7$, observado 585,2 (MH)⁺.

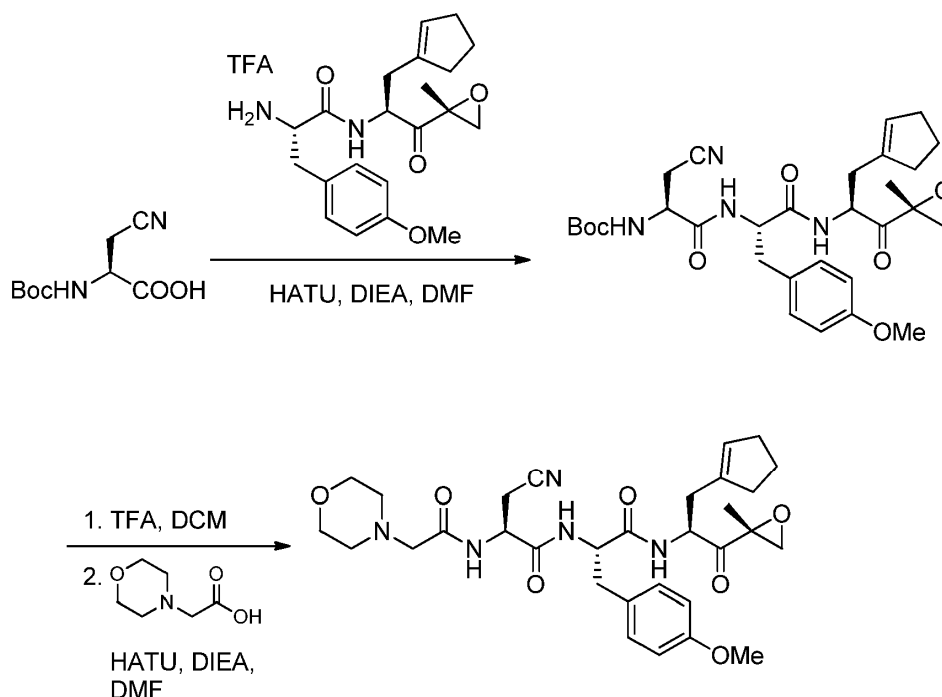
35 (S)-N-((S)-3-ciclohexil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1003**): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,42 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,19 - 7,01 (m, 2H), 6,90 - 6,77 (m, 2H), 6,63 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,17 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,66 - 4,47 (m, 2H), 4,41 (p, $J = 7,1, 7,1, 6,8, 6,8$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,70 (t, $J = 4,6, 4,6$ Hz, 4H), 3,26 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,11 - 2,93 (m, 3H), 2,93 - 2,80 (m, 2H), 2,60 - 2,35 (m, 4H), 1,84 - 1,51 (m, 1H), 1,30 - 1,00 (m, 6H), 1,02 - 0,75 (m, 2H). MS (EI) para $C_{31}H_{46}N_4O_7$, observado 587,4 (M)⁺.

40 (S)-N-((S)-3-ciclopentil-1-((R)-oxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1030**): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,40 (m, 1H), 7,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,82 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,76 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,74 (m, 4H), 3,51 (m, 1H), 3,13-3,10 (m, 4H), 3,08-3,03 (m, 2H), 2,50 (m, 4H), 1,74 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,53 (m, 2H), 1,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 3H), 1,27 (m, 3H), 0,85-1,16 (m, 3H). MS (EI) para $C_{29}H_{42}N_4O_7$, observado 559,8 (MH)⁺.

50 (S)-N-((S)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-oxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1038**): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,40 (m, 1H), 7,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,82 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,76 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,37 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,74 (m, 4H), 3,51 (m, 1H), 3,13-3,10 (m, 4H), 3,08-3,03 (m, 1H), 2,58 (m, 4H), 2,35-2,19 (m, 5H), 1,87 (m, 2H), 1,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{29}H_{40}N_4O_7$, observado 557,3 (MH)⁺.

Ejemplo 10

(S)-3-Ciano-N-(((S)-1-(((S)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamida (**C-1135**):



Se añadieron secuencialmente HATU (1,21 g, 3,20 mmol) y DIEA (1,35 ml, 7,8 mmol) a una solución 0 °C de ácido (S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-cianopropanoico y (S)-2-amino-N-(((S)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(4-metoxifenil)propanamida (sal TFA, 2,1 mmol) en DMF (20 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se añadieron EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml x 3), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 1:2) para proporcionar ((S)-3-ciano-1-(((S)-1-(((S)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il) amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (590 mg, rendimiento del 45 %).

A una solución de ((S)-3-ciano-1-(((S)-1-(((S)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il) amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,59 g, 1,0 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente y después se concentró a sequedad para proporcionar (S)-2-amino-3-ciano-N-(((S)-1-(((S)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)propanamida (650 mg, cuant.) en forma de su sal, que se usó directamente sin purificación adicional.

Se añadieron secuencialmente HATU (0,61 g, 1,6 mmol) y DIEA (1,35 ml, 7,8 mmol) a una solución 0 °C de ácido (S)-2-amino-3-ciano-N-(((S)-1-(((S)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)propanamida (1 mmol) y 2-morfolinoacético (160 mg, 1,10 mmol) en DMF (20 ml) con agitación. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se añadieron EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). Las dos capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml x 3), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 1:2) para proporcionar (S)-3-ciano-N-(((S)-1-(((S)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamida (210 mg, rendimiento del 35 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,44 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,40 (s, 1H), 4,60-4,35 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,62-3,57 (m, 4H), 3,18 (m, 1H), 3,05-2,80 (m, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,50-2,10 (m, 10H), 1,90-1,70 (m, 2H), 1,37 (s, 3H). MS (EI) para C₃₁H₄₁N₅O₇, observado 596,3 (MH)⁺.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera similar:

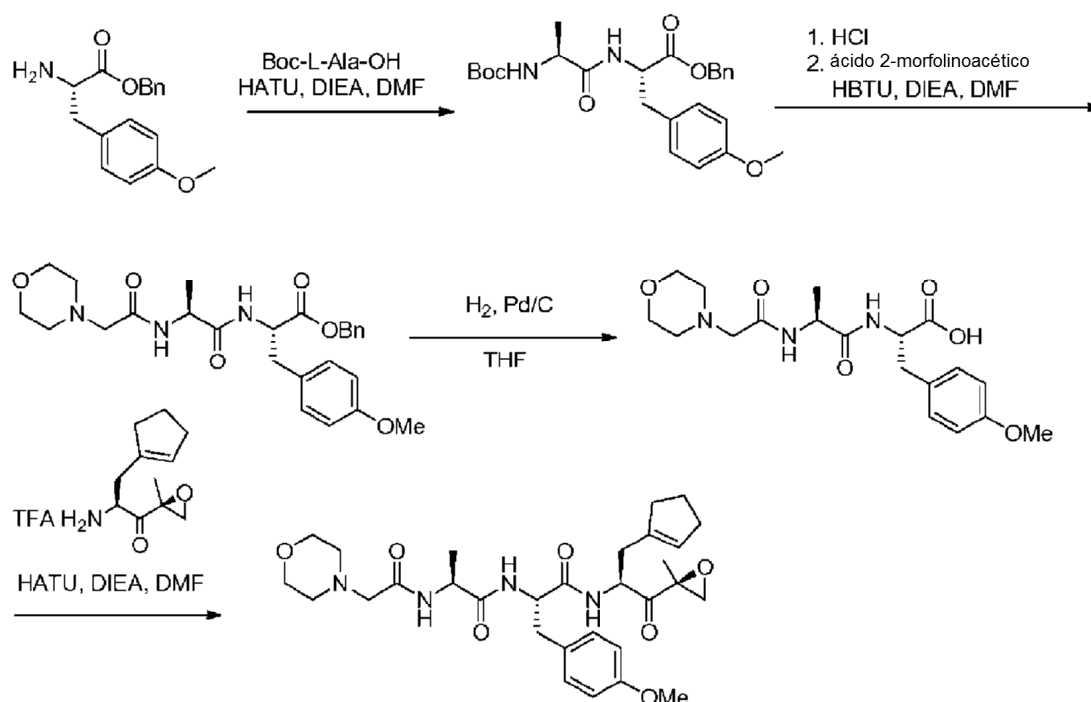
N-((R)-1-(((S)-1-(((S)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-2-oxaspiro[3,3]heptano-6-carboxamida (**C-1063**): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,17 - 6,99 (m, 2H), 6,86 - 6,70 (m, 2H), 5,41 (s, 1H), 4,52 (s, 3H), 4,47 - 4,35 (m, 3H), 4,18 (p, *J* = 7,2, 7,2, 7,0, 7,0 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,62 (pd, *J* = 6,6, 6,6, 6,6, 6,6, 3,9 Hz, 2H), 3,22 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,14 (cd, *J* = 7,4, 7,3, 7,3, 4,3 Hz, 2H), 3,02 - 2,95 (m, 1H), 2,97 - 2,88 (m, 1H), 2,88-2,72 (m, 1H), 2,59 (dd, *J* = 13,9, 10,3 Hz, 1H), 2,42 (dd, *J* = 14,1, 4,7 Hz, 1H), 2,34 - 2,11 (m, 4H), 1,90 - 1,70 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 0,92 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H). MS (EI) para C₃₁H₄₁N₃O₇, observado 568,0 (MH)⁺.

N-((S)-1-(((S)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)-3,3,3-trifluoro-2-(2-morfolinoacetamido)propanamida (**C-1134**): ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,95 (m, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,24 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,78 (dd, $J = 7,2$ Hz, 2H), 5,20-5,50 (m, 2H), 4,40-4,60 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,60 (m, 4H), 3,18 (m, 1H), 2,80-3,10 (m, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,30-2,50 (m, 5H), 2,10-2,30 (m, 4H), 2,00 (m, 1H), 1,70-1,90 (m, 2H), 1,38 (s, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_7$, observado 625,8 (MH) $^+$.

(R)-N-((S)-1-(((S)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)-3,3,3-trifluoro-2-(2-morfolinoacetamido)propanamida (**C-1132**): ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,95 (m, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,24 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,78 (dd, $J = 7,2$ Hz, 2H), 5,20-5,50 (m, 2H), 4,40-4,60 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,60 (m, 4H), 3,18 (m, 1H), 2,80-3,10 (m, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,30-2,50 (m, 5H), 2,10-2,30 (m, 4H), 2,00 (m, 1H), 1,70-1,90 (m, 2H), 1,38 (s, 3H). LC-MS para $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_7$, observado 625,7 (MH) $^+$.

Ejemplo 11

(S)-N-((S)-3-(Ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1009**):



Se añadieron secuencialmente HATU (19,3 g, 51,0 mmol) y DIEA (29,6 ml, 170 mmol) a una solución 0 °C de Boc-L-alanina (7,70 g, 40,7 mmol) y sal *p*-toluenesulfonato éster bencílico de L-4-MeO-fenilalanina (15,0 g, 34,0 mmol) en DMF (200 ml) con agitación. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. Después, la mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc = 3:1) para proporcionar 2-((S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanamido)-3-(4-metoxifenil)propanoato de (S)-bencilo (13,7 g, rendimiento del 88 %).

Una solución de 2-((S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanamido)-3-(4-metoxifenil)propanoato de (S)-bencilo (29,0 g, 63,6 mmol) en 3 *N* HCl-EtOAc (150 ml) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el residuo se lavó con éter de petróleo (100 ml) para proporcionar 2-((S)-2-aminopropanamido)-3-(4-metoxifenil)propanoato de (S)-bencilo en forma de una sal HCl (cuant.), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución de 2-((S)-2-aminopropanamido)-3-(4-metoxifenil)propanoato de (S)-bencilo (sal HCl, 21,0 g, 53,5 mmol) en DMF (200 ml) a 0 °C se le añadió HBTU (30,4 g, 80,3 mmol) y HOBt (10,8 g, 80,3 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min y después se añadieron ácido 2-morfolinoacético (8,15 g, 56,2 mmol) y DIEA (46,5 ml, 214 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se añadió NaHCO_3 acuoso saturado (200 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (300 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (400 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. La purificación del residuo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (heptano con respecto a EtOAc/heptano = 3:2) proporcionó 3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanoato de (S)-bencilo (23,0 g, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido incoloro.

Una mezcla de 3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanoato de (S)-bencilo (5,00 g, 10,4 mmol) y Pd/C (10 %, 1,0 g) en THF (50 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 2 h. La mezcla se filtró y se concentró para proporcionar ácido (S)-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanoico (3,3 g, rendimiento del 94 %) en forma de un sólido incoloro. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,24 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,13 (m, 2H), 6,82 (m, 2H), 4,35 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,63-3,56 (m, 4H), 2,99-2,65 (m, 4H), 2,41-2,38 (m, 4H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). MS (EI) para C₁₉H₂₇N₃O₆, observado 394,5 (MH)⁺.

A una solución de ácido (S)-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanoico (850 mg, en bruto) y (S)-2-amino-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)propan-1-ona (sal TFA, 200 mg, 0,680 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió HATU (283 mg, 0,750 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se basificó con DIEA a pH = 8. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se añadió agua (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con DCM (30 ml x 2) y los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 2:1 a 1:2, después DCM/metanol = 70:1) para proporcionar (S)-N-((S)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (170 mg, 18 %) en forma de un sólido incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,29 (s a, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,83 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,74 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,10 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,56-4,44 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,75-3,73 (m, 4H), 3,29 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,00-2,91 (m, 5H), 2,53-2,47 (m, 5H), 2,27-2,16 (m, 5H), 1,90-1,81 (m, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,37 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS (EI) para C₃₀H₄₂N₄O₇, observado 571,4 (MH)⁺.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera similar:

(S)-N-((S)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-2-((S)-2-(2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)acetamido)propanamido)-3-(4-metoxifenil)propanamida (C-1127): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,25 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 6,78 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 5,38 (m, 1H), 4,50 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,18 (m, 1H), 2,99-3,15 (m, 5H), 2,81-2,97 (m, 6H), 2,62 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 1,83-2,11 (m, 6H), 1,42-1,63 (m, 4H), 1,36 (s, 3H), 1,16 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H). MS (EI) para C₃₁H₄₄N₄O₈S, observado 633,2 (MH)⁺.

(S)-N-((S)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-2-((S)-2-(2-(1,1-dioxidiotiomorfolino)acetamido)propanamido)-3-(4-metoxifenil)propanamida (C-1115): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,31 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 5,40 (s, 1H), 4,49 (m, 2H), 4,29 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,68-3,23 (m, 10H), 1,81-2,72 (m, 4H), 2,24 (m, 4H), 2,21 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). MS (EI) para C₃₀H₄₂N₄O₈S, observado 619,2 (MH)⁺.

(S)-N-((S)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-2-((S)-2-(2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)acetamido)propanamido)-3-(4-metoxifenil)propanamida (C-1121): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,30 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,40 (s a, 1H), 4,51 (m, 2H), 4,27 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,18 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 2,98 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 2,84 (m, 3H), 2,64 (m, 1H), 2,37 (m, 4H), 2,24 (m, 4H), 1,77 (m, 2H), 1,45 (m, 4H), 1,43 (s, 3H), 1,17 (m, 4H), 1,14 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). MS (EI) para C₃₂H₄₆N₄O₇, observado 597,5 (MH)⁺.

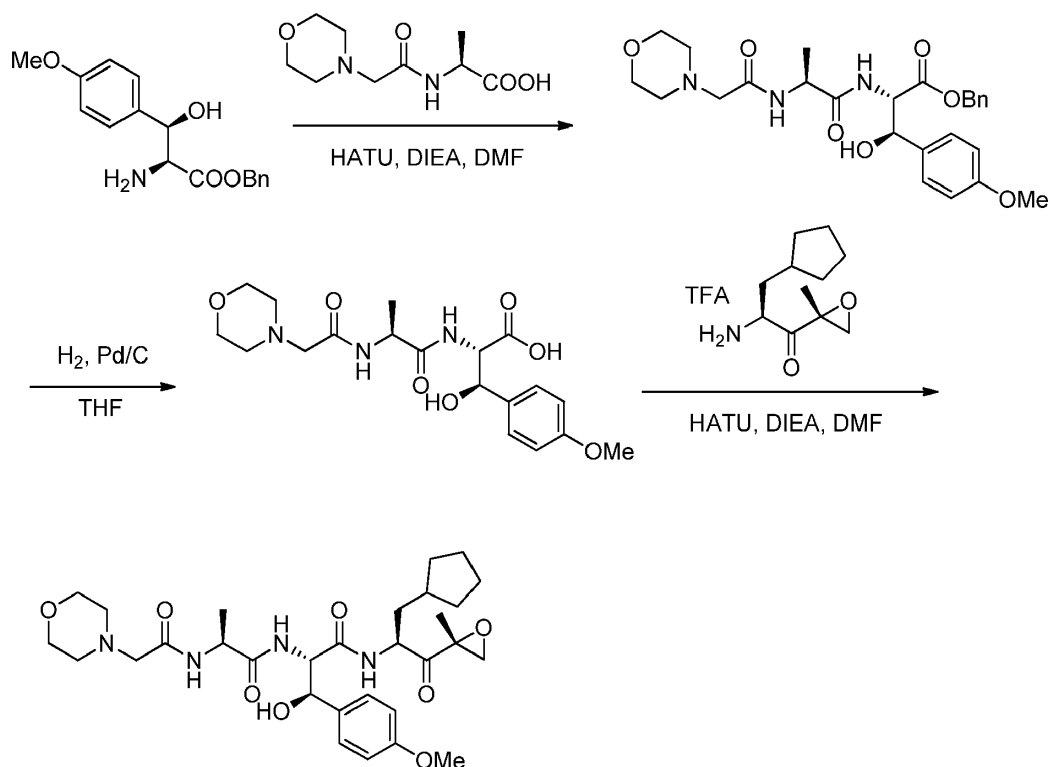
(S)-N-((S)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-(3-oxopiperazin-1-il)acetamido)propanamido)propanamida (C-1120): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,31 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,78 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,40 (m, 1H), 4,49 (m, 2H), 4,27 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,18 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,13 (m, 2H), 2,73-3,09 (m, 6H), 2,65 (m, 1H), 2,56 (m, 2H), 2,37 (m, 1H), 2,23 (m, 5H), 1,79 (m, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,15 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). MS (EI) para C₃₀H₄₁N₅O₇, observado 584,4 (MH)⁺.

1-Óxido de 4-((S)-3-(((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)-3-oxopropil)piridina (C-1119): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,43 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,61 (m, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,03 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,97 (m, 3H), 2,39 (m, 4H), 1,75 (m, 1H), 1,69 (m, 2H), 1,65 (m, 6H), 1,49 (d, *J* = 5,1 Hz, 3H), 1,15 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). MS (EI) para C₂₈H₄₁N₅O₇, observado 560,2 (MH)⁺.

(S)-N-((S)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-2-((S)-3-hidroxi-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)-3-(4-metoxifenil)propanamida (C-1104): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,88 (m, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 6,94 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,18 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 5,28 (s a, 1H), 4,56 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,74-3,71 (m, 4H), 3,62 (m, 2H), 3,29 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,03-2,97 (m, 4H), 2,50 (m, 4H), 2,34 (m, 2H), 1,89 (m, 5H), 1,60 (m, 3H), 1,53 (s, 3H). MS (EI) para C₃₁H₄₄N₄O₈, observado 601,8 (MH)⁺.

Ejemplo 12

(2S,3R)-N-((S)-3-Ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (C-1022):



Se añadieron secuencialmente HATU (3,41 g, 8,96 mmol) y DIEA (2,60 ml, 15,0 mmol) a una solución 0 °C de 2-amino-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil) propanoato de (2S, 3R)-*bencilo* (2,30 g, 7,47 mmol) y ácido (S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanoico (1,61 g, 7,47 mmol) en DMF (35 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 2:1 a 1:2) para proporcionar 3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolino acetamido)propanamido)propanoato de (2S,3R)-*bencilo* (2,04 g, rendimiento del 54 %) en forma de un sólido incoloro.

A una solución de 3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolino acetamido)propanamido)propanoato de (2S,3R)-*bencilo* (2,0 g, 4,0 mmol) en THF (40 ml) se le añadió Pd/C (500 mg, 10 %). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante una noche y después se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se lavó con EtOAc (10 ml) para proporcionar ácido (2S,3R)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanoico (1,30 g, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido incoloro. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,08 (*d*, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (*d*, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,27 (*d*, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,81 (*d*, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,10-5,07 (*m*, 1H), 4,41-4,39 (*m*, 2H), 3,71 (*s*, 3H), 3,56-3,55 (*m*, 4H), 2,97-2,73 (*m*, 2H), 2,38-2,35 (*m*, 4H), 1,16 (*d*, *J* = 6,9 Hz, 3H). MS (EI) para C₁₉H₂₇N₃O₇, observado 410,2 (MH)⁺.

Se añadieron secuencialmente HATU (1,84 g, 4,80 mmol) y DIEA (0,63 ml, 20 mmol) a una solución 0 °C de ácido (2S,3R)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanoico (1,65 g, 4,00 mmol) y (S)-2-amino-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)propan-1-ona (1,2 g, 4,0 mmol) en DMF (30 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 2:1 a EtOAc) para proporcionar (2S,3R)-*N*-((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (1,45 g, rendimiento del 61 %) en forma de un sólido incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,40 (*d*, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,32-7,22 (*m*, 2H), 7,06-6,99 (*m*, 2H), 6,82 (*d*, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,26-5,21 (*m*, 1H), 4,68-4,60 (*m*, 2H), 4,58-4,39 (*m*, 2H), 4,01-3,85 (*m*, 1H), 3,81 (*s*, 3H), 3,74-3,72 (*m*, 4H), 3,25 (*d*, *J* = 4,8 Hz, 1H), 2,99-2,85 (*m*, 2H), 2,53-2,39 (*m*, 4H), 1,74-1,61 (*m*, 8H), 1,53 (*s*, 3H), 1,33 (*d*, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,28-1,20 (*m*, 3H). MS (EI) para C₃₀H₄₄N₄O₈, observado 589,3 (MH)⁺.

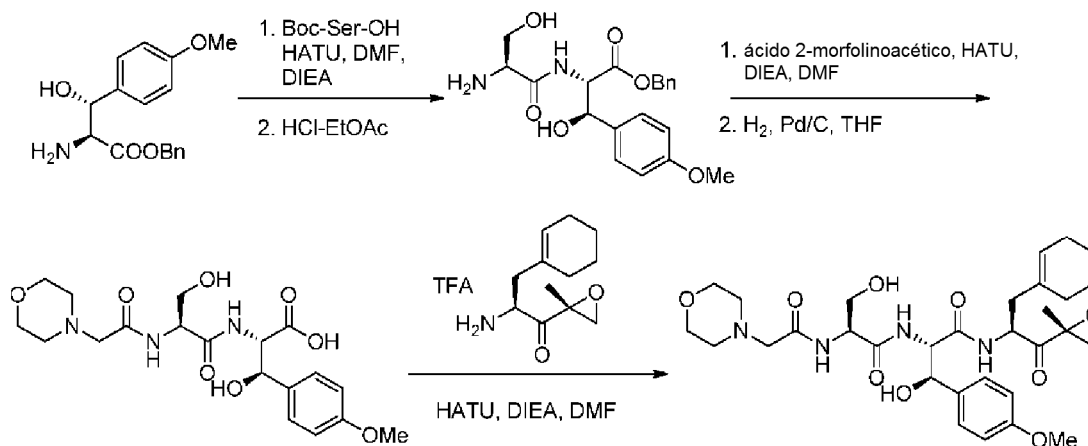
Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera similar:

(2S,3R)-*N*-((S)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1082**): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,43-7,40 (*m*, 1H), 7,27-7,25 (*m*, 2H), 7,00 (*d*, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,84 (*d*, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,83-6,81 (*m*, 2H), 5,45-5,44 (*m*, 1H), 5,21-5,20 (*m*, 1H), 4,61-4,58 (*m*, 2H), 4,46-4,38 (*m*, 1H), 3,77 (*s*, 3H), 3,72-3,66 (*m*, 4H), 3,26 (*d*, *J* = 4,8 Hz, 1H), 2,91-2,89 (*m*, 3H), 2,60-2,32 (*m*, 4H), 2,07-1,95 (*m*, 4H), 1,69-1,40 (*s*, 7H), 1,31 (*d*, *J* = 6,9 Hz, 3H). MS (EI) para C₃₁H₄₄N₄O₈, observado 601,3 (MH)⁺.

(2*S*,3*R*)-*N*-((*S*)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-2-((*S*)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1083**): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,43 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,29-7,23 (m, 2H), 7,01 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 5,48-5,46 (m, 1H), 5,25-5,22 (m, 1H), 4,63-4,60 (m, 2H), 4,50-4,42 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,70-3,66 (m, 4H), 3,28 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 2,99-2,92 (m, 3H), 2,62-2,22 (m, 10H), 1,89-1,84 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,33 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). MS (EI) para $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_8$, observado 587,4 (MH) $^+$.

Ejemplo 13

(2*S*,3*R*)-*N*-((*S*)-3-(Ciclohex-1-en-1-il)-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-hidroxi-2-((*S*)-3-hidroxi-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)-3-(4-metoxifenil)propanamida (**C-1116**):



Se añadieron secuencialmente HATU (645 mg, 1,70 mmol) y DIEA (0,99 ml, 5,7 mmol) a una solución 0 °C de 2-amino-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propanoato de (2*S*,3*R*)-*bencilo* (sal HCl, 477 mg, 1,41 mmol) y Boc-Ser-OH (290 mg, 1,41 mmol) en DMF (8 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 2:1) dos veces para proporcionar 2-((*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxiopropanamido)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propanoato de (2*S*,3*R*)-*bencilo* (646 mg, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido incoloro.

A HCl-EtOAc (5 N, 10 ml) se le añadió una solución de 2-((*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxiopropanamido)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propanoato de (2*S*,3*R*)-*bencilo* (646 mg, 1,32 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se concentró. El residuo se lavó con éter dietílico (5 ml) para proporcionar 2-((*S*)-2-amino-3-hidroxiopropanamido)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propanoato de (2*S*,3*R*)-*bencilo* (sal HCl, 474 mg, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido incoloro.

Se añadieron secuencialmente HATU (509 mg, 1,34 mmol) y DIEA (0,78 ml, 4,5 mmol) a una solución 0 °C de 2-((*S*)-2-amino-3-hidroxiopropanamido)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propanoato de (2*S*,3*R*)-*bencilo* (sal HCl, 474 mg, 1,12 mmol) y ácido 2-morfolinoacético (162 mg, 1,12 mmol) en DMF (8 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla se concentró y el residuo se lavó con EtOAc para proporcionar 3-hidroxi-2-((*S*)-3-hidroxi-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)-3-(4-metoxifenil)propanoato de (2*S*,3*R*)-*bencilo* (349 mg, rendimiento del 67 %) en forma de un sólido incoloro.

A una solución de 3-hidroxi-2-((*S*)-3-hidroxi-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)-3-(4-metoxifenil)propanoato de (2*S*,3*R*)-*bencilo* (349 mg, 0,680 mmol) en THF (20 ml) se le añadió Pd/C (100 mg, 10 %). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante una noche y después se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró para proporcionar ácido (2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-((*S*)-3-hidroxi-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)-3-(4-metoxifenil)propanoico (121 mg, rendimiento del 42 %) en forma de un sólido incoloro.

Se añadieron secuencialmente HATU (537 mg, 1,41 mmol) y DIEA (1,02 ml, 5,88 mmol) a una solución 0 °C de ácido (2*S*,3*R*)-3-hidroxi-2-((*S*)-3-hidroxi-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)-3-(4-metoxifenil)propanoico (500 mg, 1,18 mmol) y (*S*)-2-amino-3-(ciclohex-1-en-1-il)-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)propan-1-ona (sal TFA, 364 mg, 1,18 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 50:1 a 30:1) dos veces para proporcionar (2*S*,3*R*)-*N*-((*S*)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-hidroxi-2-((*S*)-3-hidroxi-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)-3-(4-metoxifenil)propanamida (500 mg, rendimiento del 57 %) en forma de un sólido incoloro. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,97 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 9,0$

Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,80 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 5,61 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 5,40-5,38 (m, 1H), 5,23-5,21 (m, 1H), 5,04-5,02 (m, 1H), 4,62-4,51 (m, 1H), 4,45-4,35 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,68-3,41 (m, 6H), 3,33 (s, 1H), 3,21 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 2,97-2,80 (m, 3H), 2,39-2,21 (m, 4H), 2,11-1,71 (m, 4H), 1,56-1,40 (m, 4H), 1,26 (s, 3H), 1,28-1,22 (m, 1H). MS (EI) para $C_{31}H_{44}N_4O_9$, observado 617,4 (MH)⁺.

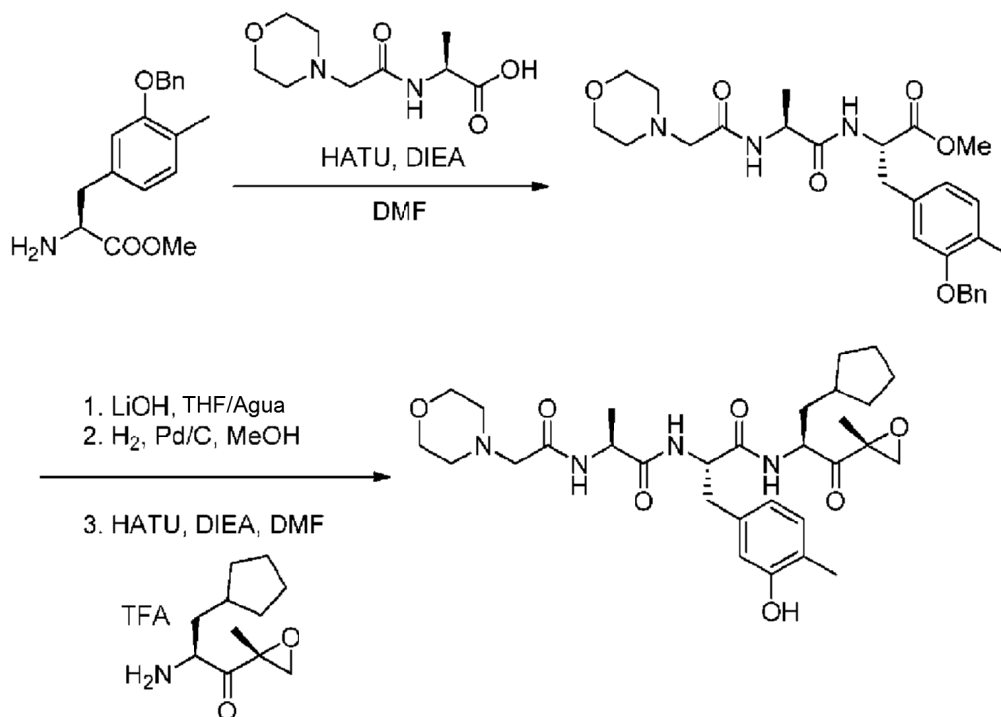
5 Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera similar:

(2S,3R)-N-((S)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-hidroxi-2-((S)-3-hidroxi-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)-3-(4-metoxifenil)propanamida (**C-1144**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,03 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,81 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 5,63 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 5,41 (s, 1H), 5,25 (m, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,37 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 3,55 (m, 4H), 3,35 (m, 1H), 3,20 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,39 (m, 4H), 2,25 (m, 4H), 1,82 (m, 2H), 1,36 (s, 3H). MS (EI) para $C_{30}H_{42}N_4O_9$, observado 603,28 (MH)⁺.

(2S,3S)-N-((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1023**): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,40 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 6,92-6,86 (m, 3H), 6,40 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,47-4,43 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,74-3,72 (m, 4H), 3,25 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,91 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 2,51 (m, 4H), 1,74-1,63 (m, 4H), 1,61 (m, 5H), 1,53 (s, 3H), 1,33 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,28-1,20 (m, 3H). MS (EI) para $C_{30}H_{44}N_4O_8$, observado 589,3 (MH)⁺.

Ejemplo 14

(S)-N-((S)-3-Ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(3-hidroxi-4-metilfenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1117**):



Se disolvió 2-amino-3-(3-(benciloxi)-4-metilfenil)propanoato de (S)-metilo en bruto (sal TFA, 2,5 mmol) en DMF (5 ml) y se añadieron ácido (S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanoico (0,65 g, 3,0 mmol), HATU (1,43 g, 3,70 mmol), y DIEA (1,0 ml) a 0 °C con agitación. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se añadieron EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 3), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 20:1) para proporcionar 3-(3-(benciloxi)-4-metilfenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanoato de (S)-metilo (1,2 g, rendimiento del 96 %).

Se trató 3-(3-(benciloxi)-4-metilfenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanoato de (S)-metilo (1,2 g, 2,4 mmol) con una solución de hidróxido de litio-H₂O (300 mg, 7,2 mmol) en agua/THF (10 ml/10 ml) durante 30 min. El THF se eliminó y la fase acuosa se acidificó a pH = 3-4 con HCl 1 N y después se concentró a sequedad para

proporcionar ácido (S)-3-(3-(benciloxi)-4-metilfenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanoico, que se usó directamente sin purificación adicional.

El ácido (S)-3-(3-(benciloxi)-4-metilfenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanoico en bruto se disolvió en MeOH (20 ml) y se añadió Pd/C (10 %, 1,0 g). La suspensión se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 12 h. Se retiró por filtración el Pd/C y se lavó con MeOH (5 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron a sequedad.

Se disolvió ácido (S)-3-(3-hidroxi-4-metilfenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanoico en DMF (5 ml) y se añadieron (S)-2-amino-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)propan-1-ona (sal TFA, 0,40 g, 1,3 mmol), HATU (0,65 g, 1,9 mmol) y DIEA (0,5 ml) a 0 °C con agitación. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se añadieron EtOAc (100 ml) y agua (100 ml) y las dos capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 3), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/EtOAc/MeOH = 20:10:1) para proporcionar (S)-N-((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(3-hidroxi-4-metilfenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (150 mg, rendimiento del 11 % en tres etapas). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,06 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,53 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,51-4,39 (m, 1H), 4,30-4,15 (m, 2H), 3,69-3,61 (m, 4H), 3,17 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,00 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 2,90-2,81 (m, 3H), 2,42-2,30 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 1,91-1,42 (m, 7H), 1,41 (s, 3H), 1,30-1,02 (m, 6H). MS (EI) para C₃₀H₄₄N₄O₇, observado 573,3 (MH)⁺.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera similar:

(S)-N-((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1039**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,69 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 6,55-6,65 (m, 2H), 6,45 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,20-4,40 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,18 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,40 (m, 4H), 1,95 (m, 1H), 1,50-1,85 (m, 7H), 1,40 (s, 3H), 1,00-1,20 (m, 2H), 1,26 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). MS (EI) para C₂₉H₄₂N₄O₈, observado 575,0 (MH)⁺.

N-((R)-1-(((S)-1-(((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida (**C-1061**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,77 (s a, 1H), 8,22 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,57 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,22-3,43 (m, 3H), 3,01 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,40 (s, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,13-1,98 (m, 15H), 0,99 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). MS (EI) para C₃₀H₄₃N₃O₈, observado 574,4 (MH)⁺.

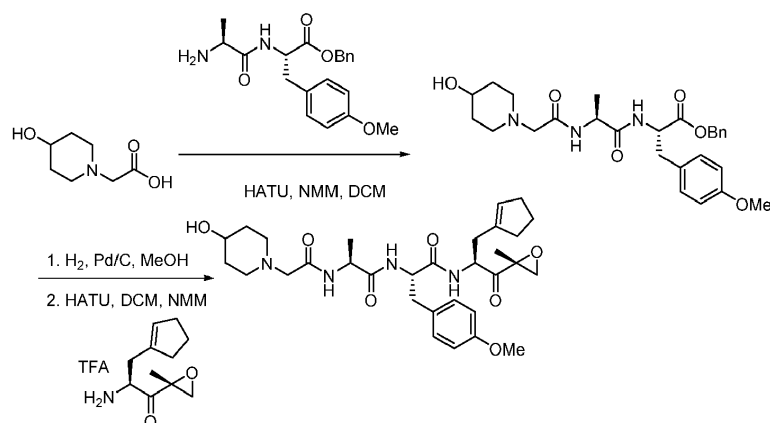
N-((R)-1-(((S)-1-(((S)-3-ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)tetrahydro-2H-piran-4-carboxamida (**C-1062**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,70 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,75 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,63 (m, 1H), 6,58 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,81 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,31-3,23 (m, 3H), 3,00 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,24 (m, 4H), 1,83 (m, 2H), 1,80 (m, 4H), 1,38 (s, 3H), 0,97 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). MS (EI) para C₂₈H₄₁N₃O₇, observado 532,4 (MH)⁺.

(S)-N-((S)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(3-hidroxi-4-metilfenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1129**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,08 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,53 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,76-5,74 (m, 1H), 4,50-4,40 (m, 2H), 4,29-4,21 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 4H), 3,35 (s, 1H), 3,19 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,00-2,72 (m, 5H), 2,58-2,10 (m, 10H), 1,79-1,39 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,15 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). MS (EI) para C₃₀H₄₂N₄O₇, observado 572,0 (MH)⁺.

(S)-N-((S)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(3-hidroxi-4-metilfenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1130**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,08 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,53 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,77 (m, 1H), 4,40-4,50 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,55 (m, 4H), 3,19 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,80-3,00 (m, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,30 (m, 4H), 2,20 (m, 1H), 1,80-2,10 (m, 5H), 1,50-1,70 (m, 4H), 1,37 (s, 3H), 1,15 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). MS (EI) para C₃₁H₄₄N₄O₇, observado 586,25 (MH)⁺.

Ejemplo 15

(S)-N-((S)-3-(Ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-2-((S)-2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetamido)propanamido)-3-(4-metoxifenil)propanamida (**C-1118**):



A una solución de ácido 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acético (0,41 g, 2,6 mmol) y 2-((S)-2-aminopropanamido)-3-(4-metoxifenil)propanoato de (S)-bencilo (sal HCl, 0,93 g, 2,6 mmol) en diclorometano (30 ml) a 0°C se añadió HATU (1,1 g, 2,9 mmol) seguido de *N*-metilmorfolina (1,05 g, 10,4 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (30 ml x 3). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/diclorometano = 5:1 a 1:1) para proporcionar 2-((S)-2-(2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetamido)propanamido)-3-(4-metoxifenil)propanoato de (S)-bencilo (1,1 g, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido incoloro.

Una mezcla de 2-((S)-2-(2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetamido)propanamido)-3-(4-metoxifenil)propanoato de (S)-bencilo (0,50 g, 1,0 mmol) y Pd/C (0,1 g) en metanol (20 ml) se hidrogenó durante 1 h a temperatura ambiente. El Pd/C se eliminó por filtración y el filtrado se concentró.

El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml) seguido de adición de (S)-2-amino-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)propan-1-ona (sal TFA, 0,300 g, 1,02 mmol) y HATU (0,40 g, 1,0 mmol). Se añadió *N*-metilmorfolina (0,36 g, 3,8 mmol) a la solución a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (20 ml x 3). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol = 200:1 a 80:1) y TLC preparativa para proporcionar (S)-*N*-((S)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-2-((S)-2-(2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetamido)propanamido)-3-(4-metoxifenil)propanamida (151 mg, rendimiento del 26 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,30 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,40 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,52-4,41 (m, 2H), 4,32-4,26 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,49-3,35 (m, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,18 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 2,98 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 2,92-2,72 (m, 3H), 2,63-2,35 (m, 5H), 2,29-1,91 (m, 7H), 1,85-1,70 (m, 4H), 1,38 (s, 3H), 1,14 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). MS (EI) para C₃₁H₄₄N₄O₇, observado 585,2 (MH)⁺.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de manera similar:

(S)-*N*-((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-2-((S)-2-(2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)acetamido)propanamido)-3-(4-metoxifenil)propanamida (C-1048): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,27 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,17 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,61-1,49 (m, 7H), 1,45 (s, 3H), 1,15 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). MS (EI) para C₃₀H₄₂F₂N₄O₆, observado 593,4 (MH)⁺.

(S)-*N*-((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)acetamido)propanamido)propanamida (C-1047): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,13 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,75 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,27 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,00 (m, 3H), 2,97 (m, 4H), 2,18 (m, 3H), 1,90 (m, 3H), 1,72-1,68 (m, 5H), 1,52 (m, 3H), 1,39 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,44-1,27 (m, 3H). MS (EI) para C₃₂H₄₅F₃N₄O₆, observado 639,0 (MH)⁺.

(S)-*N*-((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-2-((S)-2-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)acetamido)propanamido)-3-(4-metoxifenil)propanamida (C-1046): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,13 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,74 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,25 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,04-2,91 (m, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,63-2,59 (m, 4H), 2,02 (m, 4H), 1,98 (m, 1H), 1,70 (m, 4H), 1,64 (m, 3H), 1,52 (m, 5H), 1,37 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,27 (m, 1H), 1,25 (m, 1H). MS (EI) para C₃₁H₄₄F₂N₄O₆, observado 607,4 (MH)⁺.

(S)-2-((S)-2-(2-(4-cloropiperidin-1-il)acetamido)propanamido)-*N*-((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(4-metoxifenil)propanamida (C-1045): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,13 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,82

(d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,78 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,40 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,26 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,02-2,97 (m, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,92 (m, 4H), 1,87 (m, 4H), 1,73 (m, 4H), 1,52 (m, 3H), 1,41 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,38 (m, 1H), 1,36 (m, 1H). MS (EI) para $C_{31}H_{45}ClN_4O_6$, observado 605,4 (MH)⁺.

5 (S)-N-((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-2-((S)-2-(2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)acetamido)propanamido)-3-(4-metoxifenil)propanamida (**C-1043**): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,13 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,77 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,40 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,27 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,00 (m, 4H), 2,90 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,89 (m, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,37 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,36-1,27 (m, 4H). MS (EI) para $C_{31}H_{44}F_2N_4O_6$, observado 607,4 (MH)⁺.

10 (R)-N-((R)-1-(((S)-1-(((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)tetrahidrofuran-3-carboxamida (**C-1036**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,23 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,07-8,11 (m, 2H), 7,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,55 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,55-3,75 (m, 2H), 3,22 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 2,90-3,10 (m, 3H), 2,65 (m, 1H), 1,80-2,05 (m, 3H), 1,50-1,80 (m, 7H), 1,42 (s, 3H), 1,00-1,30 (m, 2H), 0,96 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{29}H_{41}N_3O_7$, observado 544,0 (MH)⁺.

15 N-((R)-1-(((S)-1-(((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (**C-1028**): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,11 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,65 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,29 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,03 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 3,99 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,28 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,04 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 1,80-1,75 (m, 6H), 1,68 (m, 4H), 1,55 (m, 5H), 1,30 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,20 (m, 2H), 1,06 (m, 1H). MS (EI) para $C_{30}H_{43}N_3O_7$, observado 558,6 (MH)⁺.

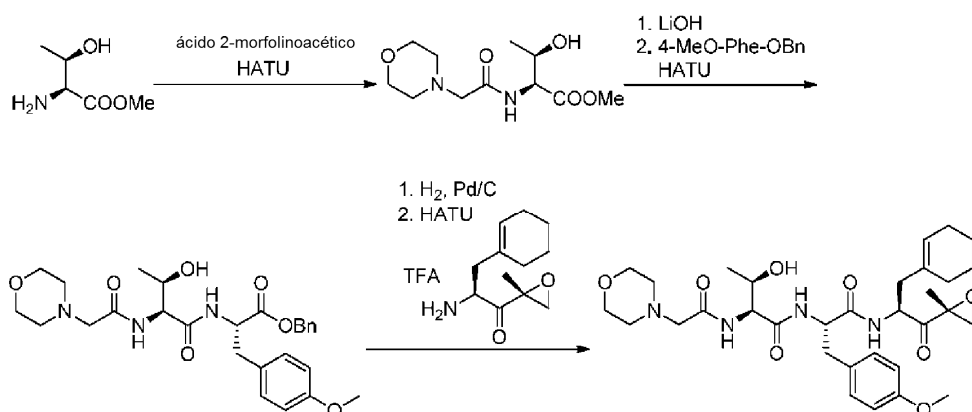
20 N-((R)-1-(((S)-1-(((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-3-oxociclobutanocarboxamida (**C-1029**): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,83 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,49 (m, 3H), 4,66 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,45-3,43 (m, 3H), 3,30-2,92 (m, 5H), 2,92 (m, 2H), 1,98 (m, 4H), 1,74 (m, 6H), 1,33 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,30 (m, 2H), 1,26 (m, 1H). MS (EI) para $C_{29}H_{39}N_3O_7$, observado 542,6 (MH)⁺.

25 (S)-N-((R)-1-(((S)-1-(((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)tetrahidrofuran-2-carboxamida (**C-1031**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,33 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,15-4,40 (m, 3H), 3,70-3,90 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,20 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 2,90-3,10 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,50-1,90 (m, 10H), 1,41 (s, 3H), 1,00-1,30 (m, 4H), 0,99 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{29}H_{41}N_3O_7$, observado 544,0 (MH)⁺.

30 (R)-N-((R)-1-(((S)-1-(((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)tetrahidrofuran-2-carboxamida (**C-1032**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,33 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,15-4,40 (m, 3H), 3,70-3,90 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,20 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 2,90-3,10 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,50-1,90 (m, 10H), 1,41 (s, 3H), 1,00-1,30 (m, 4H), 0,99 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{29}H_{41}N_3O_7$, observado 544,0 (MH)⁺.

40 Ejemplo 16

(2S,3R)-N-((S)-1-(((S)-3-(Ciclohex-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)-3-hidroxi-2-(2-morfolinoacetamido)butanamida (**C-1148**):



Se añadió HATU (7,66 g, 20,1 mmol) a una solución de ácido 2-morfolinoacético (2,44 g, 16,8 mmol) y hidrocloreto de 2-amino-3-hidroxi-butanoato de (2S,3R)-metilo (2,84 g, 16,8 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0°C. Se añadió *N*-metilmorfolina (5,1 g, 50,4 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol = 100:1 a 60:1) para proporcionar 3-hidroxi-2-(2-morfolinoacetamido)butanoato de (2S,3R)-metilo (2,1 g, rendimiento del 48 %).

Se trató una solución de 3-hidroxi-2-(2-morfolinoacetamido)butanoato de (2S,3R)-metilo (0,35 g, 1,3 mmol) en agua/THF (5 ml/3 ml) con LiOH-H₂O (0,11 g, 2,6 mmol) durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó a pH = 7 con HCl concentrado y después se concentró a sequedad.

El residuo se añadió a una solución de 4-MeO-Phe-OBn (sal TFA, 0,52 g, 1,3 mmol) y HATU (1,0 g, 2,6 mmol) en diclorometano (20 ml). Se añadió *N*-metilmorfolina (0,63 ml, 5,7 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol = 50:1 a 10:1) para proporcionar 2-((2S,3R)-3-hidroxi-2-(2-morfolinoacetamido)butanamido)-3-(4-metoxifenil)propanoato de (S)-bencilo (0,5 g, rendimiento del 72 %).

Una solución de 2-((2S,3R)-3-hidroxi-2-(2-morfolinoacetamido)butanamido)-3-(4-metoxifenil)propanoato de (S)-bencilo (0,5 g, 1,0 mmol) en metanol (10 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno en presencia de Pd/C (0,1 g) durante 1 h a temperatura ambiente. El Pd/C se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a sequedad.

El residuo se añadió a una mezcla del compuesto ((S)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (sal TFA, 0,32 g, 1,0 mmol) y HATU (0,46 g, 1,2 mmol) en DCM (20 ml). Se añadió *N*-metilmorfolina (0,43 ml, 4,0 mmol) a la solución a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol = 200:1 a 120:1) para proporcionar (2S,3R)-*N*-((S)-1-((S)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)-3-hidroxi-2-(2-morfolinoacetamido)butanamida (270 mg, rendimiento del 45 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,28 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,77 (s, 1H), 5,40 (m, 1H), 5,02 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,51 (m, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,55 (m, 4H), 3,21 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,39 (m, 3H), 2,23 (m, 1H), 1,78-2,09 (m, 5H), 1,56 (m, 4H), 1,37 (s, 3H), 0,95 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H). MS (EI) para C₃₂H₄₆N₄O₈, 616,2 (MH)⁺.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera similar:

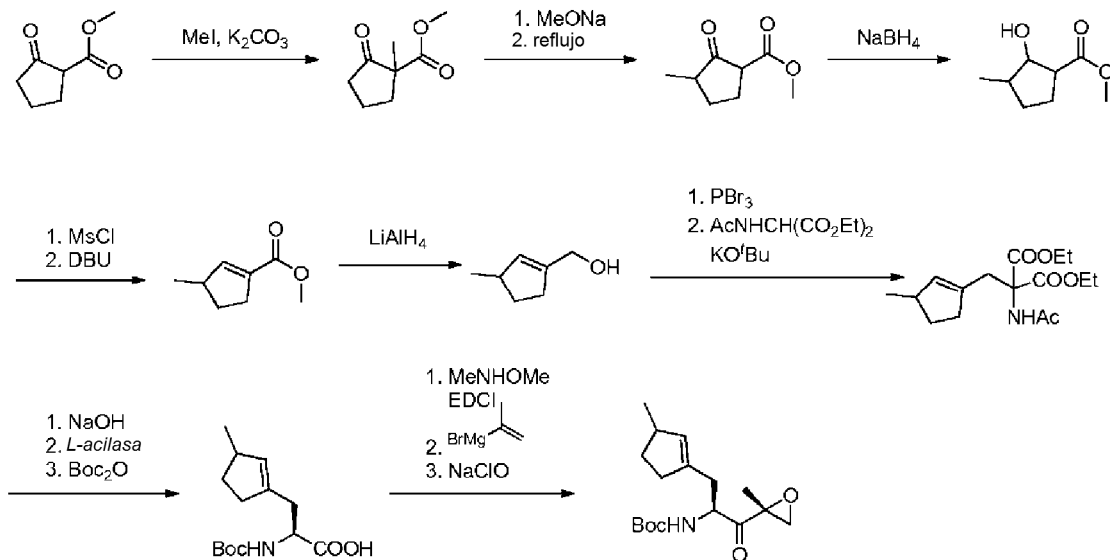
(2S,3S)-*N*-((S)-1-((S)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)-3-hidroxi-2-(2-morfolinoacetamido)butanamida (**C-1150**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,21 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,76 (s, 1H), 5,39 (m, 1H), 4,99 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,50 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,54 (m, 4H), 3,21 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 2,89 (m, 4H), 2,64 (m, 1H), 2,37 (m, 3H), 2,21 (m, 1H), 2,03 (m, 5H), 1,56 (m, 4H), 1,37 (s, 3H), 0,97 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). MS (EI) para C₃₂H₄₆N₄O₈, observado 615,2 (MH)⁺.

(2S,3S)-*N*-((S)-1-((S)-3-(ciclohex-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)-3-hidroxi-2-(2-morfolinoacetamido)butanamida (**C-1149**): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,21 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,39 (m, 1H), 4,99 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,50 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,54 (m, 4H), 3,21 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 2,89 (m, 4H), 2,64 (m, 1H), 2,37 (m, 4H), 2,21 (m, 1H), 2,03 (m, 5H), 1,56 (m, 4H), 1,37 (s, 3H), 0,97 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H). MS (EI) para C₃₂H₄₆N₄O₈, observado 615,2 (MH)⁺.

Procedimientos sintéticos-Fragmentos

Ejemplo 17

((2S)-3-(3-metilciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo:



5 (500 ml x 3) y salmuera (300 ml x 1), se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por destilación para proporcionar 1-metil-2-oxociclopentanocarboxilato de metilo (60,5 g, rendimiento del 82%).

10 y después se concentró. El residuo se disolvió en tolueno (1 l) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (500 ml x 3) y salmuera (300 ml x 1), se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por destilación para proporcionar 3-metil-2-oxociclopentanocarboxilato de metilo (39,0 g, rendimiento del 64 %).

15 (41,2 g, 0,26 mol) en MeOH (250 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La reacción se interrumpió con NH₄Cl acuoso saturado (500 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (250 ml x 5). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml x 2), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron para proporcionar 2-hidroxi-3-metilciclopentanocarboxilato de metilo (34,0 g).

20 Se añadieron secuencialmente Et₃N (295 ml, 2,1 mol) y DMAP (2,59 g, 21,2 mmol) a una solución de 2-hidroxi-3-metilciclopentanocarboxilato de metilo (33,5 g, 0,21 mol) en CH₂Cl₂ (800 ml) a 0°C. Después, se añadió gota a gota MsCl (65,6 ml, 0,85 mol) durante 1 h. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 8 h. Se añadió agua (500 ml) y las dos capas se separaron. La capa orgánica se lavó con HCl acuoso (1*N*, 200 ml x 3), NaHCO₃ acuoso saturado (200 ml x 3), y salmuera (300 ml x 1),
25 respectivamente. La solución orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a sequedad.

30 secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por destilación para proporcionar 3-metilciclopent-1-enocarboxilato de metilo (15,3 g, rendimiento del 38 % en tres etapas).

35 interrumpió con agua (7,4 ml), NaOH acuoso al 15 % (7,4 ml) y agua (22,2 ml) cuidadosamente. La mezcla resultante se filtró y se lavó con THF (100 ml x 3). El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron a sequedad para proporcionar (3-metilciclopent-1-en-1-il)metanol en bruto (18,6 g) en forma de un aceite.

Se añadió tribromuro de fósforo (8 ml, 83 mmol) a una solución de (3-metilciclopent-1-en-1-il)metanol (18,5 g, 165

mmol) en Et₂O (300 ml) a -10 °C con agitación. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La reacción se interrumpió con hielo-agua (100 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml x 3) y salmuera (100 ml x 1), se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a sequedad para proporcionar el bromuro correspondiente (24,0 g).

5 Se añadió en porciones *terc*-butoxido potásico (16,9 g, 0,15 mol) a una solución de 2-acetamidomalonato de dietilo (25,3 g, 0,12 mol) en DMF (100 ml) mientras se mantuvo la temperatura por debajo de 10°C. Después de la adición se completó, la suspensión se agitó durante 0,5 h a 10°C y el bromuro (24,0 g) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 10 h a temperatura ambiente y se añadió agua (500 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (500 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (500 ml x 3), KHSO₄ acuoso al 5 % (500 ml x 3), y salmuera (300 ml x 1), respectivamente. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc = 10:1) para proporcionar 2-acetamido-2-((3-metilciclopent-1-enil)metil)malonato de dietilo (34,4 g, rendimiento del 67 %).

15 Se disolvió 2-acetamido-2-((3-metilciclopent-1-enil)metil)malonato de dietilo (34,4 g, 0,110 mol) en etanol (200 ml) y se añadió NaOH acuoso 1N (200 ml, 0,2 mol). La solución se calentó a reflujo durante 8 h y después se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente orgánico se eliminó y la solución acuosa resultante se lavó con éter etílico (50 ml x 3) y se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2 N a pH = 3. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (200 ml x 6) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml x 1), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron a sequedad.

20 El residuo se suspendió en agua (500 ml) y se añadió gota a gota NaOH acuoso (1N) para ajustar el pH = 7,5. La mezcla se agitó durante 30 min a 37°C y después se filtró. Se añadió *L*-acilasa (5,0 g) al filtrado y la mezcla se agitó durante 40 h a 37°C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por resina de intercambio iónico (732#, 100 g) para proporcionar el *L*-aminoácido correspondiente.

25 Se disolvió *L*-aminoácido en agua y acetona (1:1, 200 ml) y la solución se basificaron con NaOH 2 N acuoso a pH = 8. Se añadió Boc₂O (22,0 g, 0,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. El disolvente orgánico se eliminó y la solución acuosa resultante se lavó con éter etílico (200 ml x 3) y se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2 N a pH = 3. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (200 ml x 6). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml x 1), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron para proporcionar ácido (2*S*)-2-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-3-(3-metilciclopent-1-enil)propanoico (4,8 g, rendimiento del 16 %), que se usó directamente sin purificación adicional.

30 Se añadió trietilamina (1,3 ml, 9,7 mmol) a una suspensión de hidrocloreuro de dimetilhidroxil amina (1,86 g, 9,7 mmol) y ácido (2*S*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(3-metilciclopent-1-enil)propanoico (2,6 g, 9,7 mmol) en dicloruro de metileno (50 ml) a 0°C seguido de adición de EDCI (1,86 g, 9,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se añadió agua (30 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con KHSO₄ acuoso al 5 % (30 ml x 3), NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml x 3), y salmuera (50 ml x 1), respectivamente. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/ EtOAc = 10:1) para proporcionar la amida de Weinreb correspondiente.

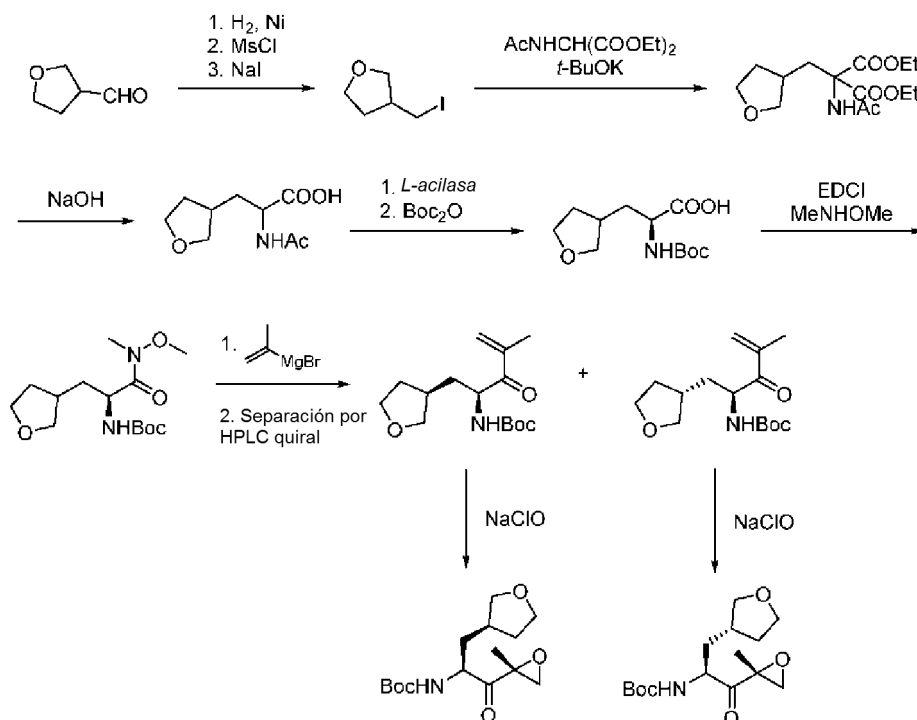
40 La amida se disolvió en THF (50 ml) y una solución recién preparada de bromuro de isopropenilmagnesio (75 mmol) en THF se añadió gota a gota a 0 °C con agitación. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 h y después se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con KHSO₄ acuoso al 5 % (100 ml x 3), NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml x 3), y salmuera (50 ml x 1), respectivamente. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/ EtOAc = 10:1) para proporcionar la enona correspondiente (2,1 g, rendimiento del 69 %).

45 Se añadió gota a gota NaClO acuoso (10 %, 16,3 ml, 22 mmol) a una solución de la enona (2,1 g, 6,7 mmol) en DMF (50 ml) a -10°C con agitación. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a -10 °C y se añadió agua (300 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con KHSO₄ acuoso al 5 % (100 ml x 3), NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml x 3), y salmuera (100 ml x 1) respectivamente. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc = 5:1) para proporcionar (2*S*)-3-(3-metilciclopent-1-enil)-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (1,1 g, rendimiento del 50 %).

Se sintetizó ((*R*)-3-(ciclopent-3-en-1-il)-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo de una manera similar partiendo de ácido (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopent-3-en-1-il)propanoico.

Ejemplo 18

55 ((*S*)-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-((*R*)-tetrahidrofuran-3-il)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo y (*S*)-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-((*S*)-tetrahidrofuran-3-il)propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo:



Una mezcla de Raney Ni (50 g) y tetrahidrofuran-3-carbaldehído (100 g, acuoso al 50 %, 1,0 mol) se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 12 h. El catalizador se eliminó por filtración y se lavó con agua (20 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y el disolvente se eliminó por destilación azeotrópicamente con tolueno. El residuo se destiló para proporcionar tetrahidro-3-furanmetanol (45 g) en forma de un aceite incoloro.

Se añadió trietilamina (13,7 ml, 98 mmol) a una solución de tetrahidro-3-furanmetanol (10,0 g, 98 mmol) en cloruro de metileno (100 ml) a 0°C seguido de adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (12,3 g, 108 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadió un ácido clorhídrico acuoso (1 N, 100 ml) y las dos capas se separaron. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico acuoso 1N (100 ml x 2), bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml x 3), y salmuera (50 ml x 1), respectivamente. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para proporcionar mesilato en bruto de tetrahidro-3-furanmetanol.

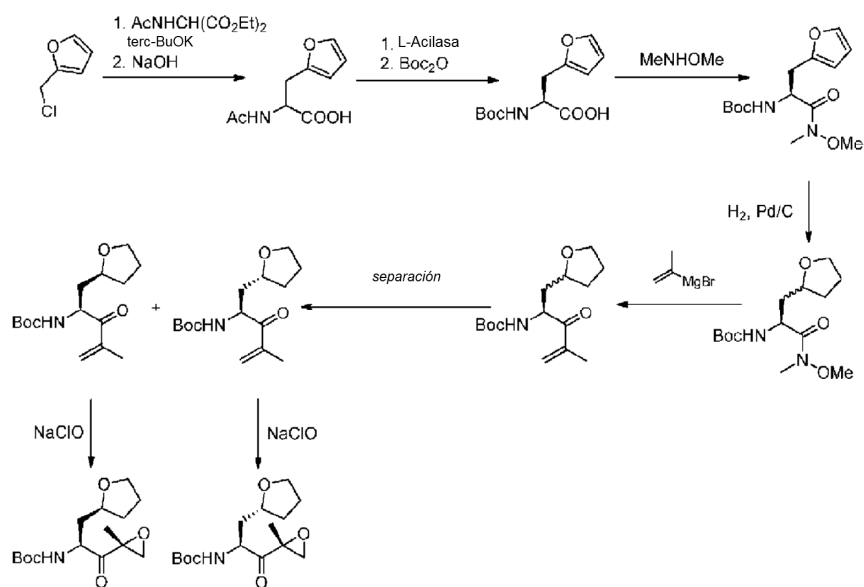
El mesilato se disolvió en acetona (1 l) y se añadió yoduro sódico (45,0 g, 0,3 mol). La suspensión se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtro se lavó con acetona fría (50 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron. Se añadió éter etílico (100 ml) al residuo y el precipitado resultante se eliminó por filtración y se lavó con éter etílico (100 ml x 2). El filtrado y los lavados se concentraron y el residuo se destiló para proporcionar 3-(yodometil)tetrahidrofuran (20,1 g, rendimiento del 95 %) en forma de un aceite de color amarillo.

El resto de la síntesis se realizó de manera similar a la síntesis de (2S)-3-(3-metilciclopent-1-enil)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo.

La configuración estereoquímica se confirmó por análisis de cristalografía de rayos X.

Ejemplo 19

((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-((R)-tetrahidrofuran-2-il)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo y ((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-((S)-tetrahidrofuran-2-il)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo:



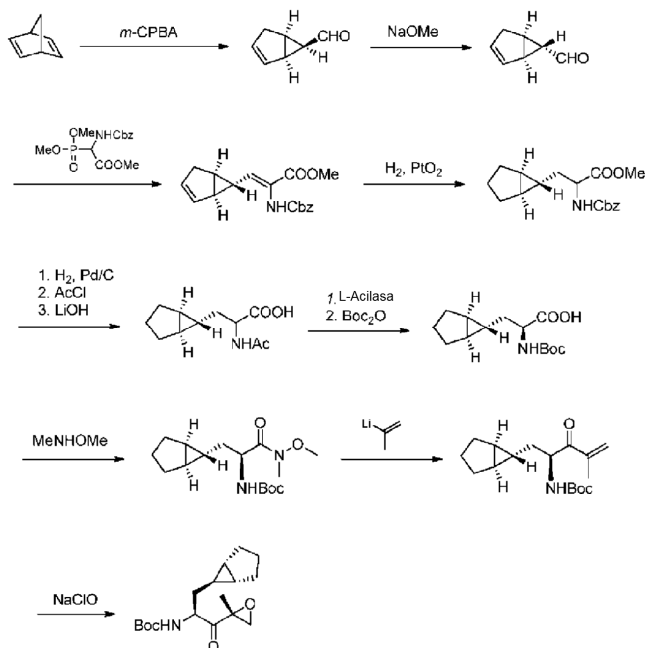
La síntesis se realizó de manera similar a ((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-((R)-tetrahidrofuran-3-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo y (S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-((S)-tetrahidrofuran-3-il)propan-2-ilcarbamato de terc-butilo y la reducción de 3-(furan-2-il)-1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-il carbamato de (S)-terc-butilo se realizó como se indica a continuación:

A una solución de 3-(furan-2-il)-1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-il carbamato de (S)-terc-butilo (8,6 g, 28,9 mol) en acetato de etilo (400 ml) se añadió Pd/C (2,0 g, 10 %). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a 80°C durante una noche y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(metoxi(metil)amino)-1-oxo-3-(tetrahidrofuran-2-il)propan-2-ilcarbamato de (S)-terc-butilo (8,4 g, rendimiento del 96 %) en forma de un aceite viscoso, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

La configuración estereoquímica se confirmó por análisis de cristalografía de rayos X.

Ejemplo 20

((S)-3-((1R,5S,6r)-biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo:



A una solución de norbornadieno (10,0 g, 108 mmol) en CH_2Cl_2 (400 ml) se le añadió en porciones *m*-CPBA (22,1g, 108 mmol) durante 1 h a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente y después se filtró. El filtrado se lavó con NaHCO_3 acuoso frío al 5 % (200 ml) y agua fría (200 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró para proporcionar (1*S*,5*R*,6*R*)-biciclo[3.1.0]hex-2-eno-6-carbaldehído en forma de un aceite transparente.

Se recogió (1*S*,5*R*,6*R*)-biciclo[3.1.0]Hex-2-eno-6-carbaldehído en metanol (150 ml) y se añadió NaOMe (8,15 g, 151 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 24 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con Et_2O (200 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/ EtOAc = 10:1) para proporcionar *trans*-biciclo[3.1.0]hex-2-eno-6-carbaldehído (2,7 g, rendimiento del 23 % en dos etapas) en forma de un aceite de color amarillo claro.

Una mezcla de *trans*-biciclo[3.1.0]hex-2-eno-6-carbaldehído (5,0 g, 6,3 mmol), 2-(benciloxycarbonilamino)-2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (23,0 g, 69,4 mmol) y DBU (11,0 g, 69,4 mmol) en DCM (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se vertió en NH_4Cl acuoso saturado (150 ml) y después se extrajo con DCM (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NH_4Cl acuoso saturado (100 ml x 2) y salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/ EtOAc = 10: 1 a 4:1) para proporcionar 2-(benciloxycarbonilamino)-3-(*trans*-biciclo[3.1.0]hex-2-en-6-il)acrilato de metilo (7,0 g, rendimiento del 48 % en dos etapas) en forma de un aceite incoloro.

A una solución de 2-(benciloxycarbonilamino)-3-(*trans*-biciclo[3.1.0]hex-2-en-6-il)acrilato de metilo (10,0 g, 33 mmol) en metanol (200 ml) se le añadió PtO_2 (0,8 g). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 2 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y después se concentró para proporcionar 2-(benciloxycarbonilamino)-3-(*trans*-biciclo[3.1.0]hexan-6-il) propanoato de metilo en bruto, que se usó directamente sin purificación adicional.

A una solución de 2-(benciloxycarbonilamino)-3-(*trans*-biciclo[3.1.0]hexan-6-il) propanoato de metilo en bruto (10,0 g, 31,0 mmol) en metanol (300 ml) se le añadió Pd/C (10 %, 1,0 g). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 12 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/ EtOAc = 20: 1 a 4:1) y HPLC prep. para proporcionar la amina correspondiente (0,9 g, rendimiento del 9 % en dos etapas) en forma de un aceite incoloro.

A una solución de amina (0,52 g, 2,82 mmol) en DCM (20 ml) que contenía Et_3N (0,96 ml, 7,06 mmol) se le añadió gota a gota AcCl (0,3 g, 3,67 mmol) a 0°C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0°C y se añadió NaHCO_3 acuoso saturado (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con DCM (20 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentraron para proporcionar acetil-amida (0,6 g, rendimiento del 94 %) en forma de un aceite incoloro.

A una mezcla de acetil-amida (0,60 g, 2,67 mmol) en THF (20 ml) y agua (20 ml) se le añadió hidróxido de litio (0,6 g, 14,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y se diluyó con agua (50 ml). La solución se lavó con EtOAc (50 ml) y la fase acuosa se ajustó a pH = 4 con HCl acuoso 2 N (20 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar ácido 2-acetamido-3-(*trans*-biciclo[3.1.0]hexan-6-il)propanoico (0,5 g, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color amarillo.

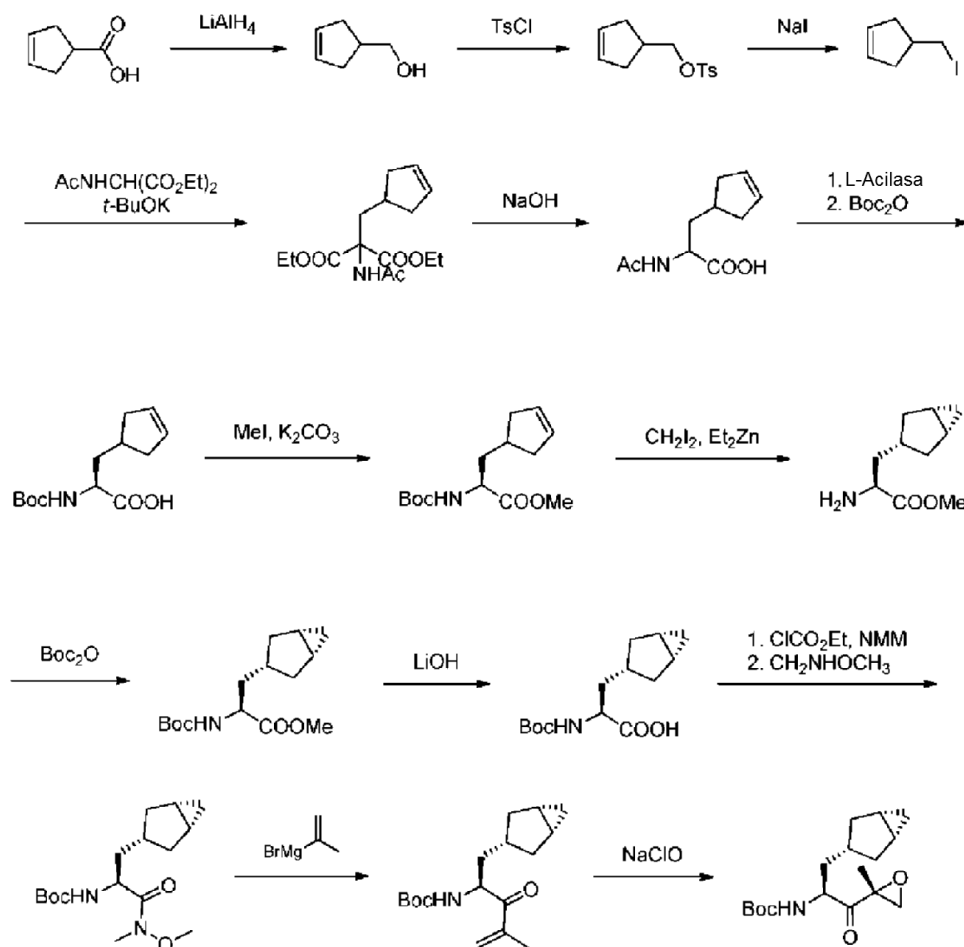
Una mezcla de ácido 2-acetamido-3-(*trans*-biciclo[3.1.0]hexan-6-il)propanoico (850 mg, 4,00 mmol) en agua (5 ml) se ajustó a pH = 8,5 con NaOH acuoso 1*M*. La mezcla se filtró y el filtrado se calentó a 38°C y se añadió *L*-acilasa (100 mg). La mezcla se agitó durante 24 h y después se filtró. El filtrado se ajustó a pH= 2-3 con HCl acuoso 1*N* y la mezcla resultante se lavó con EtOAc (20 ml x 2).

La capa acuosa se ajustó a pH = 8-9 y se añadió una solución de Boc_2O (658 mg, 3,0 mmol) en acetona (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se eliminó acetona. La mezcla restante se ajustó a pH = 3-4 y después extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Los extractos combinados se concentraron para proporcionar ácido (S)-3-(*trans*-biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoico (1,14 g, rendimiento del 28 % en dos etapas) en forma de un aceite incoloro.

El resto de la síntesis se realizó de acuerdo con el procedimiento para (2*S*)-3-(3-metilciclopent-1-enil)-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo.

Ejemplo 21

((S)-3-((1*R*,3*r*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo:



Una suspensión de LiAlH_4 (20,4 g, 0,54 mol) en THF (700 ml) se enfrió a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución de ácido ciclopent-3-enocarboxílico (40,0 g, 0,36 mol) en THF (100 ml). El baño de refrigeración se eliminó y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla se enfrió a 0 °C de nuevo y se añadió gota a gota cuidadosamente agua (24 ml). La mezcla resultante se acidificó con HCl acuoso diluido a pH = 2-3 y después se extrajo con EtOAc (300 ml x 2). Los productos orgánicos se combinaron, se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado (300 ml x 2) y salmuera (300 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró para proporcionar ciclopent-3-enilmetanol en forma de un aceite de color amarillo claro (30,0 g, rendimiento del 85 %).

A una solución de ciclopent-3-enilmetanol (71 g, 0,72 mol) en DCM (2,0 l) se le añadió trietilamina (151 ml, 1,09 mol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió en porciones TsCl (179,4 g, 0,94 mol) durante 1,5 h. Después, se añadió DMAP (4,4 g, 0,036 mol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. Se añadió NaHCO_3 acuoso saturado (1,0 l) y las dos fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (500 ml). Los productos orgánicos se combinaron, se lavaron con NH_4Cl acuoso saturado (1,0 l) y salmuera (1,0 l), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron para proporcionar 4-metilbencenosulfonato de ciclopent-3-enilmetilo en forma de un aceite de color pardo (174 g, rendimiento del 95 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución de 4-metilbencenosulfonato de ciclopent-3-enilmetilo (174 g, 0,690 mol) en acetona (2,0 l) se le añadió NaI (311 g, 2,07 mol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante una noche y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (2,0 l) y la mezcla se extrajo con DCM (1 l x 2). Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo) para proporcionar 4-(yodometil)ciclopent-1-eno en forma de un aceite de color amarillo claro (119 g, rendimiento del 82 %).

Ejemplo 22

Se sintetizó ácido (S)-3-((1R,3r,5S)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoico a partir de (1R,3r,5S)-3-(yodometil)biciclo[3.1.0]hexano de una manera similar a la síntesis de ácido (2S)-2-(*tert*-

butoxicarbonilamino)-3-(tetrahidrofuran-3-il)propanoico

A una solución de ácido (S)-3-((1*R*,3*r*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)-2-((*terc*-*butoxicarbonil*)amino)propanoico (4,0 g, 15,8 mmol) en DMF (120 ml) se le añadió K₂CO₃ (3,3 g, 23,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h seguido de adición de MeI (2,7 g, 18,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche y se

añadió agua (200 ml). La mezcla resultante se extrajo con MTBE (200 ml x 2). Los productos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron para proporcionar 2-((*terc*-*butoxicarbonil*amino)-3-(ciclopent-3-enil)propanoato de (S)-metilo (4,0 g, rendimiento del 95 %) en forma de un aceite viscoso, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución de 2-((*terc*-*butoxicarbonil*amino)-3-(ciclopent-3-enil)propanoato de (S)-metilo (2,38 g, 8,86 mmol) en DCM (100 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota Et₂Zn (1 M, 18,6 ml, 18,6 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min y se añadió rápidamente una solución de CH₂I₂ (2,15 ml, 26,6 mmol) en DCM (13 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min y se añadió otra porción de Et₂Zn (1 M, 9,75 ml, 9,75 mmol) seguido de una solución de CH₂I₂ (2,15 ml, 26,6 mmol) en DCM (13 ml) de nuevo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se enfrió a 0 °C de nuevo y se añadió HCl acuoso (1 N) para ajustar el pH = 1. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se basificaron con NaHCO₃ acuoso a pH = 8-9 y después se extrajo con DCM (30 ml x 3). Los productos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron para proporcionar 2-amino-3-((1*R*,3*r*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)propanoato de (S)-metilo (1,54 g, rendimiento del 95 %) en forma de un aceite viscoso, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Se disolvió 2-amino-3-((1*R*,3*r*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)propanoato de (S)-metilo (1,54 g, 8,4 mmol) en THF (25 ml) y se añadió Boc₂O (2,20 g, 10,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 30:1) para proporcionar 3-((1*R*,3*r*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)-2-((*terc*-*butoxicarbonil*amino)propanoato de (S)-metilo (2,3 g, rendimiento del 96 %) en forma de un aceite de color amarillo claro.

A una solución de 3-((1*R*,3*r*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)-2-((*terc*-*butoxicarbonil*amino)propanoato de (S)-metilo (3,15 g, 11,1 mol) en agua/THF (80 ml, 1:1) se le añadió hidróxido de litio hidrato (1,40 g, 33,4 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se lavó con EtOAc (50 ml x 2). La fase orgánica se descartó y la fase acuosa se acidificó con HCl acuoso a pH = 3-4. La mezcla resultante se extrajo con DCM (100 ml x 2) y los productos orgánicos se combinaron y se concentraron para proporcionar ácido (S)-3-((1*R*,3*r*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)-2-((*terc*-*butoxicarbonil*amino)propanoico (3,2 g, cuantitativo) en forma de un aceite viscoso que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución de ácido (S)-3-((1*R*,3*r*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)-2-((*terc*-*butoxicarbonil*amino)propanoico (3,2 g, 11,89 mmol) en THF/DCM (50 ml, 1:1) a 0 °C se le añadió cloroformiato de etilo (1,35 ml, 14,27 mmol) seguido de adición gota a gota de NMM (1,58 ml, 14,27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h (solución A).

A una solución de *N*,*O*-dimetilhidroxilamina (sal HCl, 1,39 g, 14,3 mmol) en DCM (40 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota TEA (2,16 ml, 15,50 mmol). Esta mezcla se transfirió al matraz cargado con la solución A. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se añadió agua (50 ml) y las dos capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 10:1 a 5:1) para proporcionar (S)-3-((1*R*,3*r*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)-1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (3,0 g, rendimiento del 87 %) en forma de un aceite incoloro.

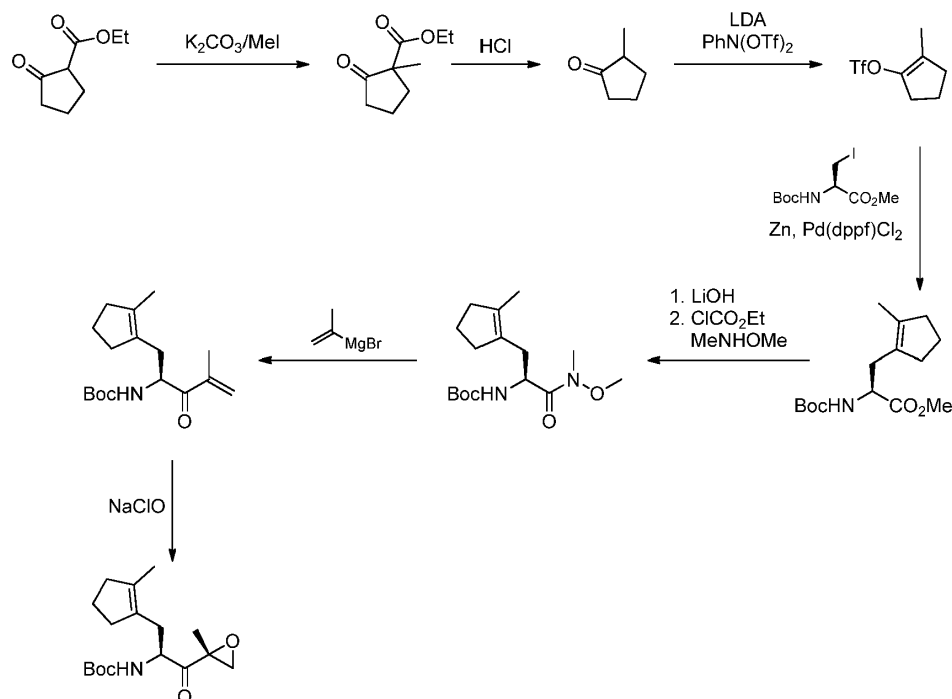
A una solución de (S)-3-((1*R*,3*r*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)-1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (3,0 g, 9,6 mmol) en THF anhidro (40 ml) se le añadió gota a gota bromuro de prop-1-en-2-il magnesio recién preparado (38,4 mmol, 40 ml en THF) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y después se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 ml x 2) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 100:1 a 50:1) para proporcionar (S)-1-((1*R*,3*r*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-metil-3-oxopent-4-en-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (1,1 g, rendimiento del 39 %) en forma de un aceite incoloro.

Una solución de (S)-1-((1*R*,3*r*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-metil-3-oxopent-4-en-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (1,6 g, 5,5 mmol) en DMF (27 ml) se enfrió a -20 °C y se añadió gota a gota lejía (8,30 ml, 10,9 mmol, especie activa al 10 %) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se agitó durante 2 h. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml x 2), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 100:1) para proporcionar ((S)-3-((1*R*,3*r*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (0,75 g, rendimiento del 44 %) en forma de un aceite viscoso. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 4,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,20 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,26 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 2,88 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 1,96 (dd, *J* = 12,0, 6,0 Hz, 1H), 1,85 (dd, *J* = 12,0, 6,6 Hz, 1H), 1,56-1,64 (m, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,41-1,52 (m, 2H), 1,30-1,37 (m, 2H), 0,23-0,30 (m, 1H), 0,13-0,18 (m, 1H).

MS (EI) para $C_{17}H_{27}NO_4$, observado 332,2 $[M+Na]^+$. La configuración estereoquímica se confirmó por análisis de cristalografía de rayos X.

Ejemplo 23

((S)-3-(2-metilciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo:



5

A una suspensión de 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo (20,3 g, 0,130 mol) y K_2CO_3 (53,8 g, 0,390 mol) en acetona (90 ml) se le añadió Mel (36,9 g, 0,250 mol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y después se calentó a reflujo durante 1 h. Se eliminó acetona a presión reducida y se añadió éter dietílico (200 ml) al residuo. La mezcla resultante se agitó durante 15 min y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida seguido de destilación al vacío para proporcionar 1-metil-2-oxociclopentanocarboxilato de etilo (20,5 g, rendimiento del 92 %).

10

Una mezcla de 1-metil-2-oxociclopentanocarboxilato de etilo (20,0 g, 0,120 mol) en HCl (concentrado, 150 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se extrajo con DCM (150 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-metilciclopentanona (9,5 g, rendimiento del 80 %) en forma de un aceite incoloro.

15

A una solución de 2-metilciclopentanona (59,5 g, 0,610 mol) en THF (500 ml) se le añadió una solución de LDA (2N, 303 ml, 0,610 mol) a $-78^\circ C$. La mezcla se agitó durante 16 h a $-78^\circ C$ seguido de adición de una solución de *N*-feniltriflimida (260 g, 0,730 mol) en THF (150 ml) a $-78^\circ C$ a través de una cánula. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La reacción se interrumpió con NaOH acuoso al 10 % (200 ml) y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico (300 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El aceite en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo) para proporcionar trifluorometanosulfonato de 2-metilciclopent-1-en-1-ilo (104 g, rendimiento del 74 %).

20

A una suspensión de polvo de Zn (11,7 g, 180 mmol) en DMF recién destilada (20 ml) se le añadió cloruro de trimetilsililo (5,0 ml, 0,2 equiv.) en una atmósfera de N_2 . La suspensión se agitó vigorosamente durante 35 min. El sobrenadante de color naranja pálido resultante se eliminó a través de una jeringa. El Zn activado se lavó con DMF (20 ml x 2). A una suspensión del polvo de Zn activado en DMF recién destilada (50 ml) se le añadió *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-3-yodo-L-alaninato de metilo (9,8 g, 30 mmol) a $0^\circ C$. La mezcla se agitó durante 5 min y el baño de refrigeración se eliminó. La mezcla se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. El sobrenadante de color grisáceo se transfirió a través de una jeringa en un matraz seco en una atmósfera de N_2 y el metal de cinc restante se lavó con DMF (10 ml) seguido de la transferencia (solución A).

25

30

A una solución de trifluorometanosulfonato de 2-metilciclopent-1-en-1-ilo (8,60 g, 37,5 mmol) en DMF (18 ml) se le añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (1,2 g, 1,5 mmol). La solución de color pardo resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La solución A se añadió a $0^\circ C$ y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla se vertió en agua/EtOAc (1:1, 300 ml) y la suspensión resultante se filtró a través de un

35

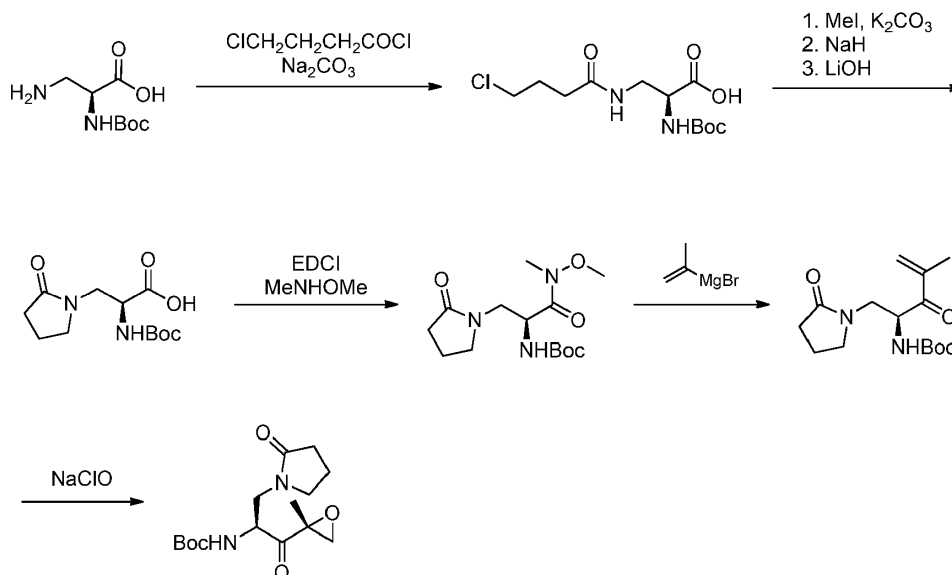
lecho de Celite. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (150 ml x 2). Los productos combinados se lavaron con agua (200 ml x 2) y salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo con respecto a éter de petróleo/EtOAc = 9:1) para proporcionar 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2-metilciclopent-1-en-1-il) propanoato de (*S*)-metilo (5,9 g, rendimiento del 68 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

A una solución de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2-metilciclopent-1-en-1-il) propanoato de (*S*)-metilo (35,0 g, 0,124 mol) en MeOH/H₂O (250 ml/125 ml) se le añadió LiOH-H₂O (10,4 g, 0,25 mol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0°C y después se ajustó a pH = 7-8 con HCl acuoso (0,5 N). El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida y la mezcla restante se ajustó a pH = 10 con NaOH acuoso (0,5 N). La solución se lavó con EtOAc (150 ml x 2) y se ajustó a pH = 3-4 con HCl acuoso (0,5 N). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (150 ml x 3) y los extractos combinados se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron para proporcionar el ácido correspondiente (32 g, rendimiento del 96 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

El resto de la síntesis se realizó de acuerdo con el procedimiento para ((*S*)-3-((1*R*,3*r*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo.

Ejemplo 24

((*S*)-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-(2-oxopirrolidin-1-il)propan-2-il)carbamato de *tert*-butilo:



Se añadió gota a gota cloruro de 4-clorobutanóilo (12,1 g, 86 mmol) a una solución de Boc-*L*-Dap (16,0 g, 78 mmol) en dioxano (160 ml) y Na₂CO₃ acuoso al 10 % (180 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1N a pH = 3 y se extrajo con EtOAc (300 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico acuoso 1N (300 ml x 3) y salmuera (300 ml x 1), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron para proporcionar ácido (*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(4-clorobutanamido)propanoico (15,5 g, rendimiento del 64 %), que se usó directamente sin purificación adicional.

Se añadió K₂CO₃ (7,0 g, 51 mmol) a una solución de ácido (*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(4-clorobutanamido)propanoico (10,0 g, 34,0 mmol) en acetonitrilo (100 ml) seguido de adición de yoduro de metilo (5,6 g, 41 mmol). La suspensión se calentó a 50-60°C durante 4 h. Después del enfriamiento de la mezcla a temperatura ambiente, se filtró y la torta de filtración se lavó con acetonitrilo (50 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano/EtOAc = 2:1) para proporcionar el éster correspondiente.

El éster se disolvió en DMF (100 ml) y se añadió NaH (suspensión al 60 %, 1,1 g, 45 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con hielo-agua (500 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (300 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (500 ml x 3), HCl acuoso 1N (500 ml x 3), y salmuera (300 ml x 1), respectivamente. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano/EtOAc = 1:1) para proporcionar el éster metílico (6,0 g, rendimiento del 57 %) en forma de un aceite.

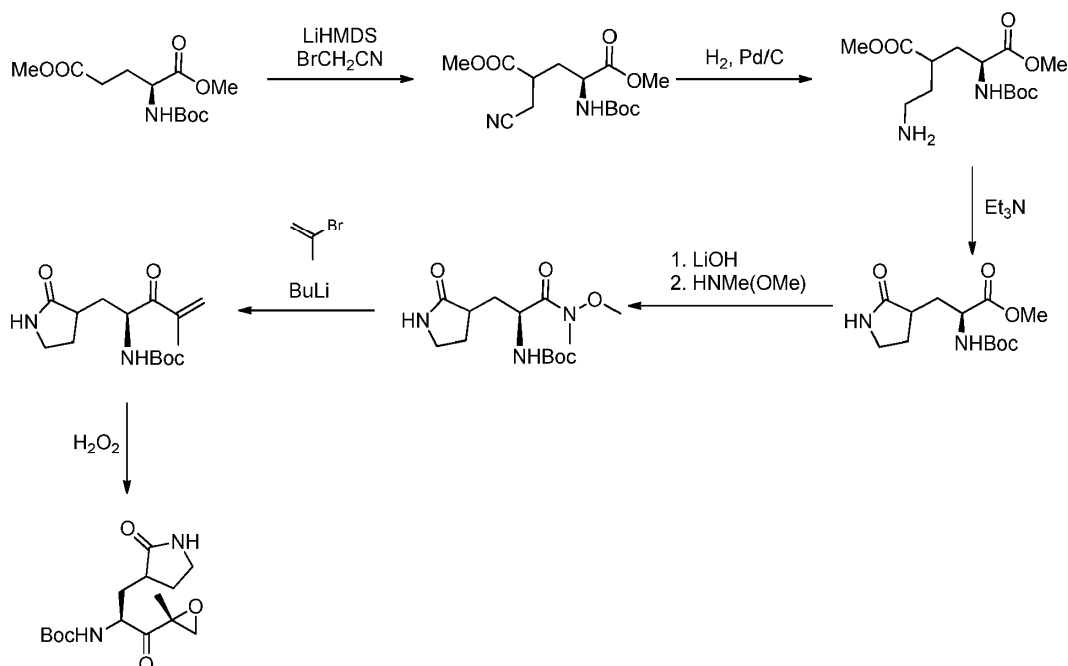
El éster metílico (6,0 g, 21 mmol) se disolvió en MeOH (20 ml) y se añadió una solución de LiOH (2,0 g, 84 mmol) en

agua (10 ml) a 0 °C con agitación. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y después se acidificó con HCl acuoso 2 N a pH = 3. La mezcla resultante se concentró para proporcionar ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(2-oxopirrolidin-1-il)propanoico (4,1 g, rendimiento del 72 %), que se usó directamente sin purificación adicional.

El resto de la síntesis se realizó de acuerdo con el procedimiento para (2S)-3-(3-metilciclopent-1-enil)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo.

Ejemplo 25

((2S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-(2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)carbamato de *tert*-butilo:



A una solución de Boc-Glu(OMe)-OMe (20,0 g., 72,6 mmol) en THF (50 ml) se le añadió gota a gota una solución de LiHMDS (26,3 g, 157 mmol) en THF (250 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -78°C durante 1,5 h y se añadió gota a gota bromoacetronitrilo (13,0 g, 108 mmol) durante 1 h mientras se mantuvo la temperatura por debajo de -70°C. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 h y se inactivó con metanol enfriado previamente (10 ml) en una porción. La mezcla se agitó durante 10 min y después se trató con una solución enfriada previamente de ácido acético (9 ml) en THF (60 ml). La mezcla se agitó durante 10 min y se vertió en salmuera (200 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (300 ml x 2) y los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptanos/EtOAc = 1:1) para proporcionar 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-(cianometil)pentanodioato de (2S)-dimetilo (16,0 g, rendimiento del 70 %) en forma de un aceite de color pardo claro.

A una solución de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-(cianometil)pentanodioato de (2S)-dimetilo (10,0 g, 31,8 mmol) en AcOH (240 ml) se le añadió Pd/C al 10 % (2,0 g) y la mezcla se agitó en una atmósfera de H₂ (70 psi) durante 3 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se trató con MTBE y se evaporó de nuevo para proporcionar 2-(2-aminoetil)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pentanodioato de (4S)-dietilo (en bruto) en una de un sólido de color rosa claro.

A una solución de 2-(2-aminoetil)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pentanodioato de (4S)-dietilo (en bruto) en THF (20 ml) se le añadió Et₃N (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante una noche y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno (100 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptanos/EtOAc = 1:1) para proporcionar 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2-oxopirrolidin-3-il)propanoato de (2S)-metilo (5,5 g, rendimiento del 60 % en dos etapas) en forma de un aceite de color pardo claro.

A una solución de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2-oxopirrolidin-3-il)propanoato de (2S)-metilo (5,5 g, 19 mmol) en metanol (50 ml) y agua (25 ml) se le añadió hidróxido de litio (1,6 g, 38 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución se diluyó con agua (50 ml) y se lavó con EtOAc (50 ml). La fase acuosa se ajustó a pH = 2 con HCl acuoso 0,1 N y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron para proporcionar el ácido correspondiente (5,1 g, cuantitativo) en forma de un aceite de color amarillo.

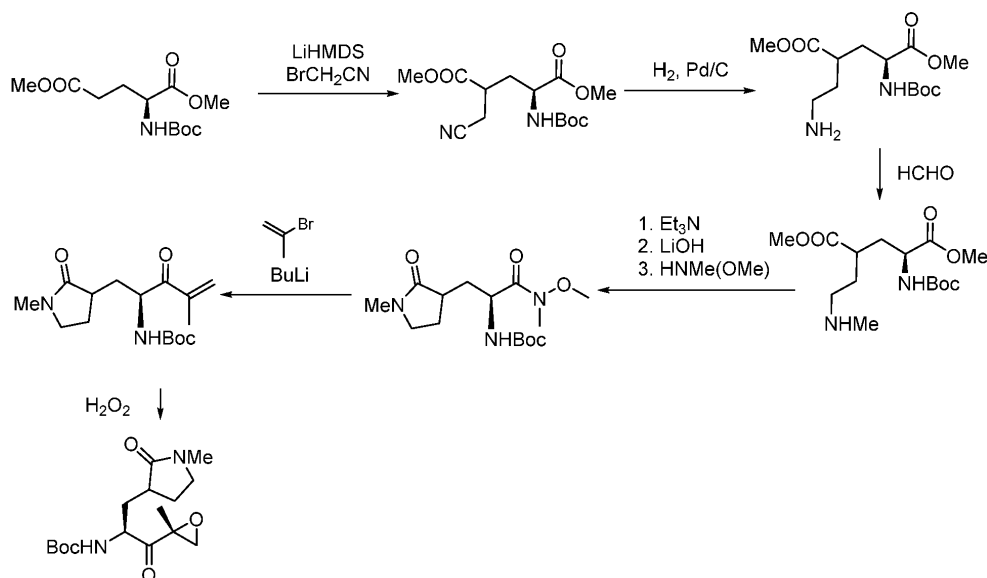
Una mezcla de hidrocloreto de dimetilhidroxilamina (1,14 g, 11,7 mmol), el ácido (2,12 g, 7,80 mmol), EDCI (2,24 g, 11,7 mmol) y HOBt (1,58 g, 11,7 mmol) en DMF (10 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió trietilamina (3,0 ml, 23,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 20:1) para proporcionar ((2S)-1-(metoxi(metil)amino)-1-oxo-3-(2-oxopirrolidin-3-il) propan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (1,3 g, rendimiento del 53 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Se añadió gota a gota *n*-BuLi (2,5 M, 3,17 ml, 7,9 mmol) a una solución de bromuro de isopropenilo (0,9 g, 8,3 mmol) en THF (15,0 ml) a -78 °C y la mezcla se agitó a -78°C durante 30 min. Se añadió gota a gota una solución de ((2S)-1-(metoxi(metil)amino)-1-oxo-3-(2-oxopirrolidin-3-il) propan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (500 mg, 1,58 mmol) en THF (5,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 3 h y después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. Se añadió NH₄Cl acuoso saturado (50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 20:1) para proporcionar ((2S)-4-metil-3-oxo-1-(2-oxopirrolidin-3-il)pent-4-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo (200 mg, rendimiento del 42 %) en forma de un aceite de color amarillo.

A una solución de ((2S)-4-metil-3-oxo-1-(2-oxopirrolidin-3-il)pent-4-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo (200 mg, 0,67 mmol) en metanol (10 ml) a 0°C se le añadió H₂O₂ al 30 % (1,5 g, 1,4 mmol) seguido de adición de benzonitrilo (520 mg, 5,00 mmol) y DIPEA (0,87 ml, 5,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 8 h a temperatura ambiente y después se diluyó con agua (25 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptanos/EtOAc = 2:1) para proporcionar ((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-(2-oxopirrolidin-3-il) propan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (95 mg, rendimiento del 45 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Ejemplo 26

((2S)-3-(1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo:

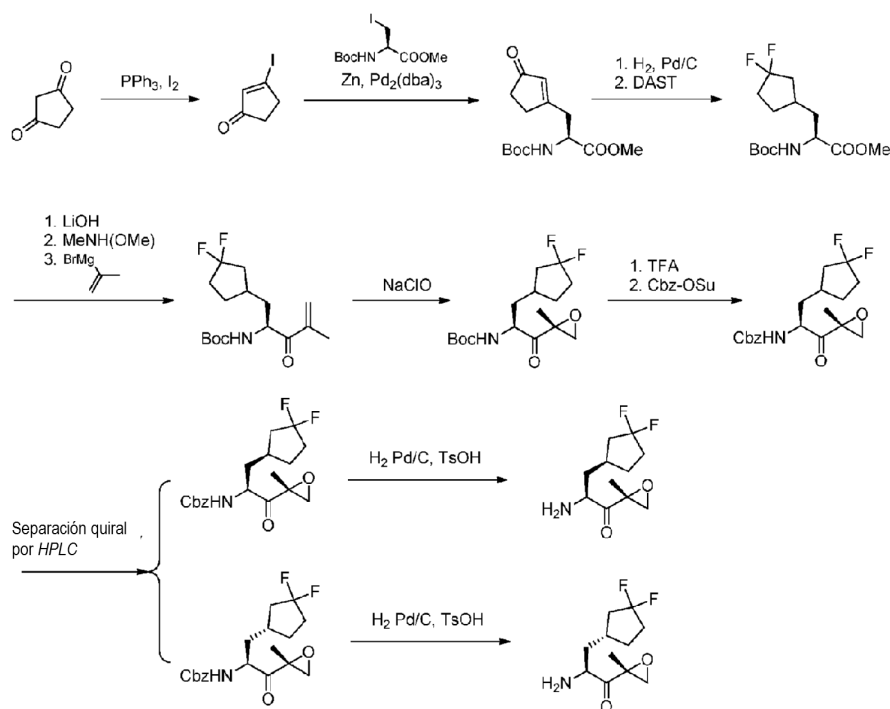


La síntesis de ((S)-3-((R)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo se realizó de manera similar a ((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-(2-oxopirrolidin-3-il) propan-2-il)carbamato de *tert*-butilo.

El 2-(2-aminoetil)-4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pentanodioato de (4S)-dietilo (5,00 g, 15,7 mmol) se disolvió en metanol (100 ml) y se añadieron formaldehído al 40 % (1,0 g, 14 mmol) y Pd/C (0,8 g). La mezcla se agitó en una atmósfera de H₂ (20 psi) durante 8 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-(2-(metilamino)etil)pentanodioato de (2S)-dimetilo (5,0 g, en bruto) en forma de un aceite de color pardo oscuro.

Ejemplo 27

(S)-2-Amino-3-((S)-3,3-difluorociclopentil)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)propan-1-ona y (S)-2-amino-3-((R)-3,3-difluorociclopentil)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)propan-1-ona:



Una mezcla de yodo (121 g, 0,480 mol) y trifenilfosfina (135 g, 0,520 mol) en acetonitrilo (600 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después, se añadieron ciclopentano-1,3-diona (39,2 g, 0,400 mol) y trietilamina (66,1 ml, 0,480 mol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100°C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 20:1 a 5:1) para proporcionar 3-yodociclopent-2-enona (56 g, rendimiento del 67 %) en forma de un sólido incoloro.

Una solución de 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-yodopropanoato de (R)-metilo (32,9 g, 0,100 mol) en DMF (20 ml) se añadió a una mezcla de Zn (19,5 g, 0,300 mol) y yodo (6,6 g, 26 mmol) en DMF (30 ml) en una atmósfera de protección de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después, se añadieron sucesivamente una solución de 3-yodociclopent-2-enona (20,8 g, 0,100 mol) en DMF (50 ml), Pd₂(dba)₃ (2,3 g, 2,5 mmol) y S-Phos (2,1 g, 5,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 50°C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (150 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 5:1 a 2:1) para proporcionar 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(3-oxociclopent-1-enil)propanoato de (S)-metilo (17 g, rendimiento del 60 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Una solución de 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(3-oxociclopent-1-enil)propanoato de (S)-metilo (23,0 g, 81,2 mmol) en metanol (100 ml) se hidrogenó en presencia de Pd/C (3,0 g) durante una noche a temperatura ambiente. Se eliminó Pd/C por filtración y el filtrado se concentró para dar un aceite incoloro (22,0 g).

La ciclopentanona en bruto (22,0 g, 77,2 mmol) se disolvió en diclorometano (100 ml) y se añadió DAST (37,3 g, 0,230 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 d a temperatura ambiente y después vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml). Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml x 3). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 30:1 a 10:1) para proporcionar 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(3,3-difluorociclopentil)propanoato de (2S)-metilo (15 g, rendimiento del 63 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Se añadió LiOH-H₂O (6,2 g, 0,15 mol) a una mezcla de 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(3,3-difluorociclopentil)propanoato de (2S)-metilo (15,0 g, 48,8 mmol) en agua/THF (50 ml/50 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se eliminó THF y la solución acuosa resultante se acidificó a pH = 4-5 con KHSO₄ acuoso al 10 %. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron para proporcionar el ácido correspondiente (14,3 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido, que se usó directamente sin purificación adicional.

El ácido en bruto (14,3 g, 48,8 mmol) se disolvió en diclorometano (100 ml) y se añadió *N*-metilmorfolina (4,93 g, 48,8 mmol). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota carbonocloridato de isobutilo (6,70 g, 48,8 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a 0°C seguido de adición de una mezcla de sal HCl *N*,*O*-dimetilhidroxil amina (5,23 g, 53,7 mmol) y trietilamina (7,67 ml, 55,2 mmol) en diclorometano (30 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h

a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua (150 ml) y las dos fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 30:1 a 10:1) para proporcionar la amida de Weinreb correspondiente (11,0 g) en forma de un aceite incoloro.

- 5 La amida de Weinreb (11,0 g, 32,7 mmol) se disolvió en THF (100 ml) y se añadió una solución de bromuro de prop-1-en-2-il magnesio (28,5 g, 0,200 mol) en THF (100 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0°C y después durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en ácido nítrico acuoso al 10 % (150 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 30:1 a 10:1) para proporcionar (2*R*)-1-(3,3-difluorociclopentil)-4-metil-3-oxopent-4-en-2-il carbamato de *terc*-butilo (4,5 g, rendimiento del 29 % en tres etapas).

- 15 Se añadió gota a gota NaClO acuoso (10 %, 70,6 g, 94,6 mmol) a una solución de (2*R*)-1-(3,3-difluorociclopentil)-4-metil-3-oxopent-4-en-2-il carbamato de *terc*-butilo (5,00 g, 15,8 mmol) en DMF (20 ml) a -20°C mientras se mantuvo la temperatura interna por debajo de -10°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0°C y después durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua (100 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (150 ml x 3). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 30:1 a 10:1) para proporcionar (2*S*)-3-(3,3-difluorociclopentil)-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (2,5 g, rendimiento del 48 %).

- 20 Se añadió TFA (1,71 g, 15,0 mmol) a una solución de (2*S*)-3-(3,3-difluorociclopentil)-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo propan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (2,5 g, 7,5 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se concentró para proporcionar la amina (cuantitativa).

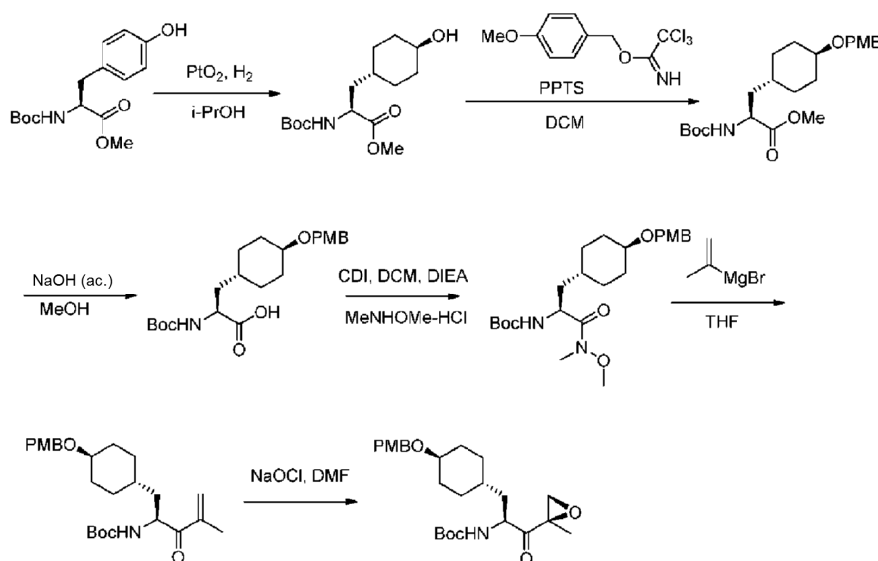
- 25 La amina (sal TFA, 7,5 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (30 ml) y después se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado a pH = 8 a 0°C. Se añadió Cbz-OSu (2,24 g, 9,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 30:1 a 10:1) para proporcionar una mezcla de diastereómeros (2,4 g, rendimiento del 69 %), que se separó adicionalmente por HPLC prep. quiral para proporcionar (*S*)-3-((*S*)-3,3-difluorociclopentil)-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo propan-2-ilcarbamato de bencilo puro (1,1 g) y (*S*)-3-((*R*)-3,3-difluorociclopentil)-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo propan-2-ilcarbamato de bencilo (0,7 g), respectivamente.

- 30 Se hidrogenó (*S*)-3-((*S*)-3,3-difluorociclopentil)-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo propan-2-ilcarbamato de bencilo (200 mg, 0,550 mmol) en presencia de Pd/C (0,1 g) y *p*-TsOH-H₂O (104 mg, 0,550 mmol) en metanol (6 ml) durante 1 h a 0-5°C. Se retiró por filtración Pd/C y después el filtrado se concentró a sequedad para proporcionar (*S*)-2-amino-3-((*S*)-3,3-difluorociclopentil)-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)propan-1-ona que se usó inmediatamente.

- 35 Se sintetizó (*S*)-2-amino-3-((*R*)-3,3-difluorociclopentil)-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)propan-1-ona de una manera similar.

Ejemplo 28

((*S*)-3-((1*r*,4*S*)-4-((4-metoxibencil)oxi)ciclohexil)-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo:



Una mezcla de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-hidroxifenil)propanoato de (S)-metilo (15,0 g, 64,0 mmol), ácido acético (322 ul, 5,59 mmol), y óxido de platino (1,29 g, 5,66 mmol) en isopropanol (322 ml) en un agitador Parr se hidrogenó con hidrógeno (60 psi) durante 2 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (1:1 de hexanos/EtOAc) proporcionó una mezcla de isómeros *cis/trans* (33,0 g) que se recrystalizó en EtOAc para proporcionar alcohol *cis* 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-((1*s*,4*R*)-4-hidroxiciclohexil)propanoato de (S)-metilo (1,93 g, 10 %, 90 % de pureza) en forma de un sólido incoloro, -*trans* alcohol 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)propanoato de (S)-metilo (1,41 mg, 7 %, 85 % de pureza) en forma de un aceite transparente, y 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-ciclohexilpropanoato de (S)-metilo sobre-reducido (10,3 g, 56 %). El isómero enriquecido se usó en la reacción posterior sin purificación adicional.

A una solución de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)propanoato de (S)-metilo (20,0 g, 66,5 mmol) en diclorometano (200 ml) a 0°C se le añadieron 4-metoxi-bencil éster del ácido 2,2,2-tricloro-acetimidico (28,0 g, 99,7 mmol) y PPTS (1,67 g, 6,65 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió diclorometano (200 ml) y las capas orgánicas se lavaron con bicarbonato sódico (sat.), agua, salmuera, y se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna proporcionó 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-((1*r*,4*S*)-4-((4-metoxibencil)oxi)ciclohexil)propanoato de (S)-metilo (23,0 g, 82 %) en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,26 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,33 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,26 (m, 1H), 2,08 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,74-1,15 (m, 5H), 1,43 (s, 9H), 0,89 (m, 2H). MS (EI) para C₂₃H₃₅NO₆, observado 444,2 [M+Na]⁺.

A una solución de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-((1*r*,4*S*)-4-((4-metoxibencil)oxi)ciclohexil)propanoato de (S)-metilo (15,0 g, 35,6 mmol) en MeOH (150 ml) a 0°C se le añadió NaOH (ac., 1 M, 71,2 ml, 71,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se diluyó con diclorometano (200 ml) y la solución se ajustó con HCl (1 M) a pH 2-3. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna proporcionó ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-((1*r*,4*S*)-4-((4-metoxibencil)oxi)ciclohexil)propanoico (12,5 g, 86 %).

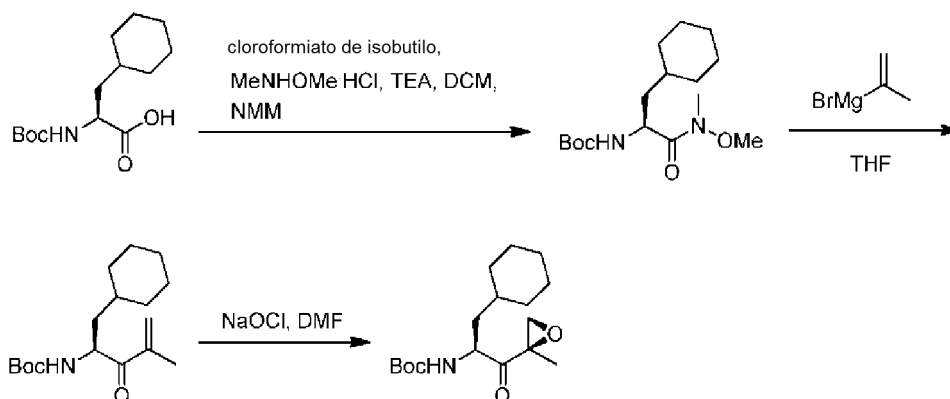
A una solución de ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-((1*r*,4*S*)-4-((4-metoxibencil)oxi)ciclohexil)propanoico (12,5 g, 30,7 mmol) en DCM (150 ml) a 0°C se le añadió carbonil diimidazol (6,48 g, 40,0 mmol) y la mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 h. A la solución se le añadieron hidrocloreuro de dimetilhidroxilamina (5,99 g, 61,4 mmol) y DIEA (7,90 g, 61,4 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. La capa orgánica se lavó con agua, HCl 0,2 N, bicarbonato sódico (sat.), agua, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico. Las capas orgánicas se combinaron, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna proporcionó ((S)-1-(metoxi(metil)amino)-3-((1*r*,4*S*)-4-((4-metoxibencil)oxi)ciclohexil)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (8,9 g, 64 %).

A una solución de ((S)-1-(metoxi(metil)amino)-3-((1*r*,4*S*)-4-((4-metoxibencil)oxi)ciclohexil)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (8,9 g, 19,8 mmol) en THF (50 ml) se le añadió gota a gota bromuro de 2-propenilmagnesio (0,5 M, 118 ml, 59,3 mmol) durante 1 h. La mezcla se agitó a -20°C durante 2 d y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h más, después se vertió en NH₄Cl acuoso saturado (400 ml) y se agitó durante 1 h. Se añadió EtOAc (200 ml) y la mezcla se ajustó con HCl (6 N) a pH 2-3. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico. La solución se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar ((S)-1-((1*r*,4*S*)-4-((4-metoxibencil)oxi)ciclohexil)-4-metil-3-oxopent-4-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo (7,4 g, 87 %).

A una solución de ((S)-1-((1*r*,4*S*)-4-((4-metoxibencil)oxi)ciclohexil)-4-metil-3-oxopent-4-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo (7,40 g, 17,2 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (130 ml) a -10°C se le añadió NaOCl (6 % p/p, 42,6 ml, 34,4 mmol) a una velocidad para mantener una temperatura interna por debajo de ≤ -10°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 7 h, después se diluyó con EtOAc (150 ml) y agua (150 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar ((S)-3-((1*r*,4*S*)-4-((4-metoxibencil)oxi)ciclohexil)-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (3,12 g, 41 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,27 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,31 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,27 - 3,25 (m, 2H), 2,88 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,11 - 1,84 (m, 3H), 1,72 - 1,65 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,50 - 0,98 (m, 6H). MS (EI) para C₂₅H₃₇NO₆, observado 470,2 [M+Na]⁺.

Ejemplo 29

((S)-3-ciclohexil-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo:



A una solución de hidrocloreto de dimetilhidroxilamina (3,98 g, 40,6 mmol) en DCM (50 ml) a 0°C se le añadió trietilamina (5,43 ml, 41,9 mmol). En un matraz separado se enfrió ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-ciclohexilpropanoico (10,0 g, 36,9 mmol) en DCM (50 ml) y THF (50 ml) a 0 °C y se añadió cloroformiato de isobutilo (4,83 ml, 36,9 mmol) seguido de *N*-metilmorfolina (4,06 ml, 36,9 mmol). Después de 1 h, se añadió a la mezcla de dimetilhidroxilamina. La mezcla combinada se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 h, momento en el que se inactivó con agua, se lavó con bicarbonato sódico (sat.), se extrajo con EtOAc (2 x), se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. Se proporcionó (3-ciclohexil-1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (12,2 g) en forma de un aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (EI) para C₁₆H₃₀N₂O₄, observado 215,3 [M-Boc]⁺.

A (3-ciclohexil-1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (12,2 g, 38,9 mmol) en THF (150 ml) a 0°C se le añadió gota a gota bromuro de isopropenilmagnesio (71,2 ml de una solución 1,5 N en metil-THF, 0,107 mol). Después de la agitación a 0°C durante 2 h, la mezcla se inactivó con heptano/ácido cítrico (1:1). El producto se extrajo con EtOAc (2 x), se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto en bruto se trituró en metanol frío (0°C) para proporcionar (1-ciclohexil-4-metil-3-oxopent-4-en-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (5,36 g, 49 %) en forma de un sólido cristalino incoloro. MS (EI) para C₁₇H₂₉NO₃, observado 196,2 [M-Boc]⁺.

A (1-ciclohexil-4-metil-3-oxopent-4-en-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (5,36 g, 18,1 mmol) en DMF a -10 °C se le añadió NaOCl (47,1 ml de una solución al 9,5 % p/p, 36,2 mmol). La adición de NaOCl se realizó a cierta velocidad para mantener una temperatura interna de ≤ -10°C. Después de la finalización de la adición, la mezcla de reacción se transfirió a un baño de hielo y se agitó durante 2 h más, momento en el que se diluyó con agua y EtOAc, se extrajo con EtOAc (2 x), se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (3:1 de heptano/EtOAc) proporcionó ((*S*)-3-ciclohexil-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (3,68 g, 65 %) en forma de un sólido amorfo incoloro. MS (EI) para C₁₇H₂₉NO₄, observado 310,2 (MH⁺).

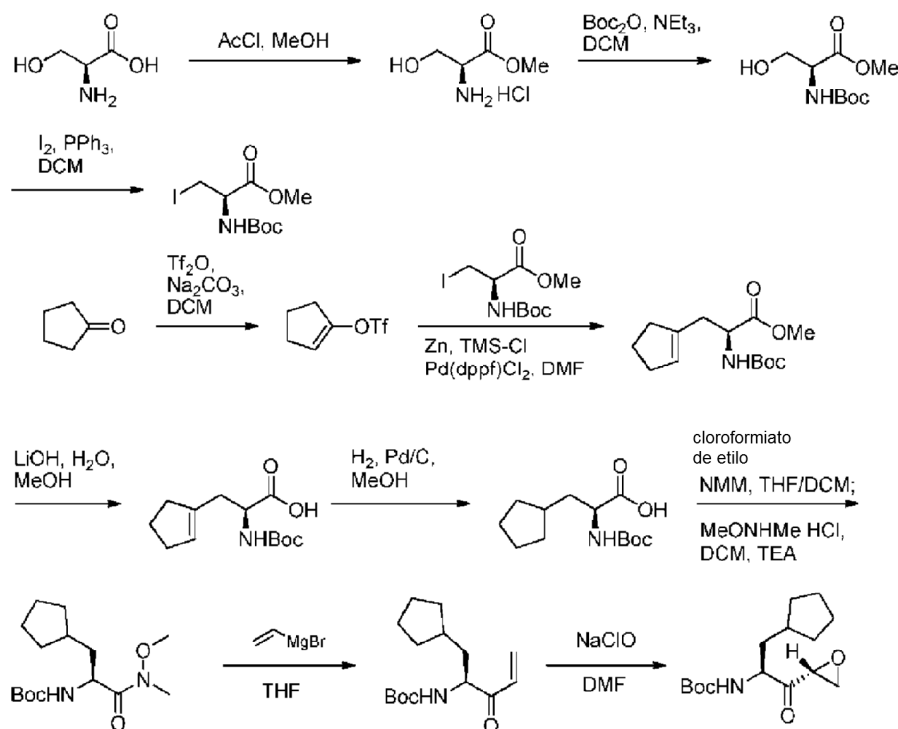
Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera similar:

((*S*)-3-ciclopropil-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo

((*S*)-3-ciclobutil-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo

Ejemplo 30

((*S*)-3-ciclopentil-1-((*R*)-oxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo:



Se enfrió metanol (450 ml) en un matraz de fondo redondo a 0 °C y se añadió gota a gota cloruro de acetilo (55 ml, 0,77 mol). Después de la finalización de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y se añadió H-Ser-OH (30 g, 0,29 mol) en tres porciones. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 h y después se concentró. El residuo se secó al vacío para proporcionar hidrocloreto de 2-amino-3-hidroxiopropanoato de (S)-metilo (cuantitativo) en forma de un sólido incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

El hidrocloreto 2-amino-3-hidroxiopropanoato de (S)-metilo (0,29 mol) se suspendió en DCM (200 ml) y a esta mezcla se le añadieron trietilamina (79 ml, 0,57 mol) y Boc₂O (68 g, 0,31 mol) a 0°C. El baño de refrigeración se eliminó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se diluyó con MTBE (300 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxiopropanoato de (S)-metilo (60 g, rendimiento de 94 %) en forma de un aceite incoloro.

Una mezcla de trifetilfosfina (131 g, 0,500 mol) e imidazol (34 g, 0,50 mol) en DCM (600 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió en pequeñas porciones yodo (127 g, 0,50 mol) durante 0,5 h. El baño de refrigeración se eliminó y la mezcla se agitó durante 0,5 h. Después de enfriar de nuevo la mezcla a 0°C, se añadió gota a gota una solución de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxiopropanoato de (S)-metilo (73 g, 0,33 mol) en DCM (300 ml). Después de la adición, el baño de refrigeración se eliminó y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para eliminar la mayor parte del disolvente. Se añadió MTBE (400 ml) al residuo y la mezcla se filtró para eliminar óxido de trifetilfosfina. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-yodopropanoato de (R)-metilo (74,0 g, rendimiento del 68 %) en forma de un sólido incoloro.

La síntesis de trifluorometanosulfonato de ciclopent-1-en-1-ilo se describió en el procedimiento para ((S)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo.

A una suspensión de cinc (123 g, 1,90 mol) en DMF (500 ml) se le añadió gota a gota TMS-Cl (46 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. El líquido transparente superior se drenó y el residuo se lavó con DMF (2 x 200 ml). El sólido resultante se suspendió de nuevo en DMF (200 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-yodopropanoato de (R)-metilo (104 g, 0,320 mol) en DMF (300 ml). La mezcla se agitó a 0°C en una atmósfera de nitrógeno durante 20 min. El líquido transparente superior se drenó y se añadió gota a gota a una solución de trifluorometanosulfonato de ciclopent-1-en-1-ilo (90 g, 0,37 mol) y Pd(dppf)Cl₂ (3,9 g, 4,7 mmol) en DMF (500 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 50°C en una atmósfera de nitrógeno durante una noche y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió salmuera (500 ml) y la mezcla resultante se extrajo con MTBE (3 x 300 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 100:1 a 40:1) para proporcionar 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopent-1-en-1-il)propanoato de (S)-metilo en forma de un aceite viscoso (62 g, rendimiento del 72 %).

A una solución de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopent-1-en-1-il)propanoato de (*S*)-metilo (62 g, 0,23 mol) en agua/metanol (900 ml, 2:1) se le añadió hidróxido de litio hidrato (19,3 g, 0,460 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró para eliminar la mayor parte del metanol. El residuo se lavó con DCM (400 ml) y la fase acuosa se acidificó con HCl diluido a pH = 3-4. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 300 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron para proporcionar ácido (*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopent-1-en-1-il)propanoico (56 g, rendimiento del 95 %) en forma de un aceite viscoso, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución de ácido (*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopent-1-en-1-il)propanoico (56 g, 0,22 mol) en metanol (500 ml) se le añadió Pd/C (23 g, 0,022 mol, 10 %). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante una noche y después se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-ciclopentilpropanoico (55 g, rendimiento del 97 %) en forma de un aceite viscoso, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

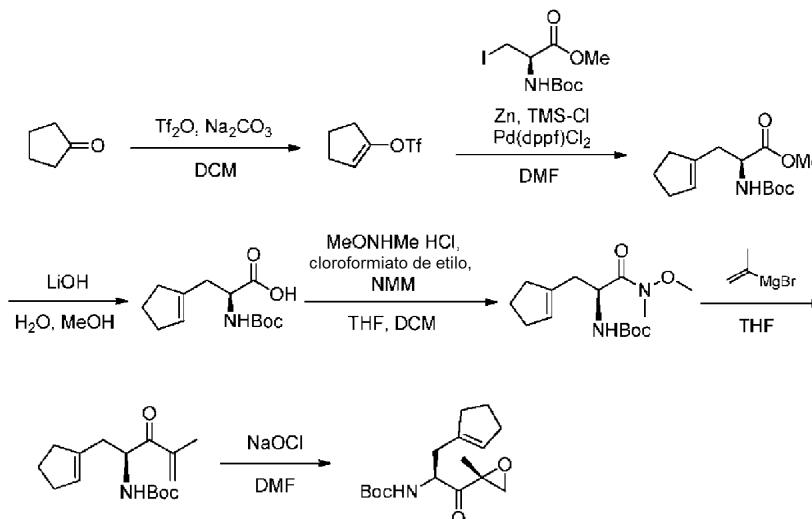
En un matraz cargado con el compuesto ácido (*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-ciclopentilpropanoico (55,0 g, 214 mmol) se añadió THF/DCM (800 ml, 1:1). La solución se enfrió a 0 °C y se añadieron gota a gota secuencialmente cloroformiato de etilo (24,5 ml, 257 mmol) y NMM (28,4 ml, 257 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. En el otro matraz cargado con *N,O*-dimetilhidroxilamina HCl (25,0 g, 257 mmol) se añadió DCM (400 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió TEA (38,7 ml, 278 mmol). La mezcla resultante se transfirió al matraz de reacción anterior. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después, la reacción se interrumpió con agua (500 ml) y las dos fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (500 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró para proporcionar (3-ciclopentil-1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo en forma de aceite incoloro (60 g, rendimiento del 93 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución de (3-ciclopentil-1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (2,5 g, 8,3 mmol) en THF (35 ml) se le añadió gota a gota bromuro de vinilmagnesio (16,7 ml, 33,3 mol) a 0 °C. Después de la finalización de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y después se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 100:1) para proporcionar (1-ciclopentil-3-oxopent-4-en-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo en forma de un aceite de color amarillo (854 mg, rendimiento del 38 %).

Una solución de (1-ciclopentil-3-oxopent-4-en-2-il)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (854 mg, 3,20 mmol) en DMF (70 ml) se enfrió a -20 °C y se añadió gota a gota una solución de lejía (9,50 ml, 12,8 mmol, especie activa al 10 %) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se agitó durante 1,5 h. Se añadió agua (70 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 80:1) para proporcionar ((*S*)-3-ciclopentil-1-((*R*)-oxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo en forma de un aceite viscoso (390 mg, contaminado con algunas impurezas, rendimiento del 43 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Ejemplo 31

((*S*)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo:



A una solución de ciclopentanona (55 g, 0,66 mol) en DCM (1,3 l) se le añadió Na_2CO_3 (104 g, 0,980 mol) y la mezcla se enfrió a -20°C . Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (121 ml, 0,720 mol). Después de la adición, el baño de refrigeración se eliminó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por GC-MS mostró que la reacción no estaba completa y se añadió más cantidad de anhídrido trifluorometano sulfónico (33 ml, 0,20 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h más y después se inactivó con agua (800 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (300 ml). Los productos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, y se concentraron para proporcionar ciclopenteniltrifluorometanosulfonato en forma de un aceite viscoso (104 g, rendimiento del 73 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una suspensión de cinc (123 g, 1,90 mol) en DMF (500 ml) se le añadió gota a gota TMSCl (46 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. El líquido transparente superior se eliminó y el residuo se lavó con DMF (200 ml x 2). El sólido resultante se suspendió de nuevo en DMF (200 ml) y la mezcla se enfrió a 0°C . Se añadió una solución de 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-yodopropanoato de (*R*)-metilo (104 g, 0,320 mol) en DMF (300 ml). La mezcla se agitó a 0°C en una atmósfera de nitrógeno durante 20 min. El líquido transparente superior se eliminó y se añadió gota a gota a una solución de trifluorometanosulfonato de ciclopent-1-en-1-ilo (90 g, 0,37 mol) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (3,9 g, 4,7 mmol) en DMF (500 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 50°C en una atmósfera de nitrógeno durante una noche y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió salmuera (500 ml) y la mezcla resultante se extrajo con MTBE (300 ml x 3). Los productos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/ EtOAc = 100:1 a 40:1) para proporcionar 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-ciclopentenilpropanoato de (*S*)-metilo en forma de un aceite viscoso (62 g, rendimiento del 72 %). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 5,48 (s a, 1H), 4,97 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,40-4,43 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,23-2,34 (m, 4H), 1,82-1,93 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

A una solución de 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-ciclopentenilpropanoato de (*S*)-metilo (62 g, 0,23 mol) en agua/metanol (900 ml, 2:1) se le añadió hidróxido de litio hidrato (19,3 g, 0,460 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró para eliminar la mayor parte del metanol. El residuo se lavó con DCM (400 ml) y la fase acuosa se acidificó con HCl diluido a pH = 3-4. La mezcla resultante se extrajo con DCM (300 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron para proporcionar ácido (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-ciclopentenilpropanoico (56 g, rendimiento del 95 %) en forma de aceite viscoso, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 10,47 (s a, 1H), 5,52 (s a, 1H), 4,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,40-4,44 (m, 1H), 2,50-2,70 (m, 2H), 2,25-2,34 (m, 4H), 1,79-1,93 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

En un matraz cargado con ácido (*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-ciclopentenilpropanoico (55,0 g, 214 mmol) se añadió THF/DCM (800 ml, 1:1). La solución se enfrió a 0°C y se añadieron gota a gota secuencialmente clorformiato de etilo (24,5 ml, 257 mmol) y NMM (28,4 ml, 257 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a 0°C en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. En el otro matraz cargado con *N,O*-dimetilhidroxilamina HCl (25 g, 257 mmol) se añadió DCM (400 ml). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió TEA (38,7 ml, 278 mmol). La mezcla resultante se transfirió al matraz de reacción anterior. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se inactivó con agua (500 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (500 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró para proporcionar (3-(ciclopent-1-en-1-ilo)-1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo en forma de un aceite incoloro (60 g, rendimiento del 93 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución de (3-(ciclopent-1-en-1-ilo)-1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (81 g, 0,27 mol) en THF (600 ml) se le añadió gota a gota bromuro de prop-1-en-2-il magnesio recién preparado (96,0 ml, 1,08 mol) a 0°C . Después de la finalización de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h y después se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (500 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (400 ml x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/ EtOAc = 100:1) para proporcionar (1-(ciclopent-1-en-1-ilo)-4-metil-3-oxopent-4-en-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo en forma de un aceite incoloro (39,3 g, rendimiento del 52 %).

Una solución de (1-(ciclopent-1-en-1-ilo)-4-metil-3-oxopent-4-en-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (10,0 g, 35,6 mmol) en DMF (180 ml) se enfrió a -20°C y se añadió gota a gota lejía (54,0 ml, 71,2 mmol, 10 %) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 0°C y se agitó durante 1,5 h. Se añadió agua (200 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (200 ml x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (200 ml x 2), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar ((*S*)-3-(ciclopent-1-en-1-ilo)-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo en forma de un aceite viscoso (5,6 g, rendimiento del 53 %). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 4,62 (s, 1 H), 4,91 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,44-4,37 (m, 1H), 3,29 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 2,89 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 2,56-2,52 (m, 1H), 2,29-2,26 (m, 5H), 1,92-1,82 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

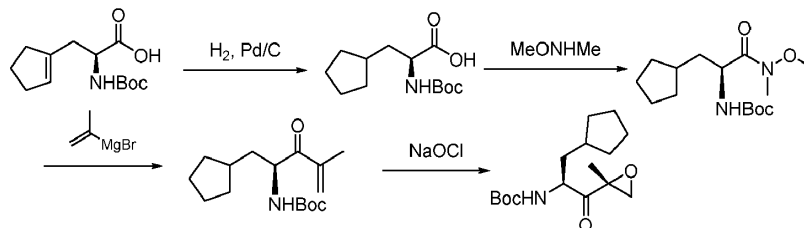
El siguiente compuesto se sintetizó de una manera similar:

((*S*)-3-(ciclohex-1-en-1-ilo)-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 5,46 (s, 1H), 4,87 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,45-4,38 (m, 1H), 3,31 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,90 (d, J = 5,1 Hz, 1H),

2,44-2,38 (m, 1H), 2,01-1,90 (m, 5H), 1,64-1,48 (m, 4H), 1,48 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

Ejemplo 32

((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo:

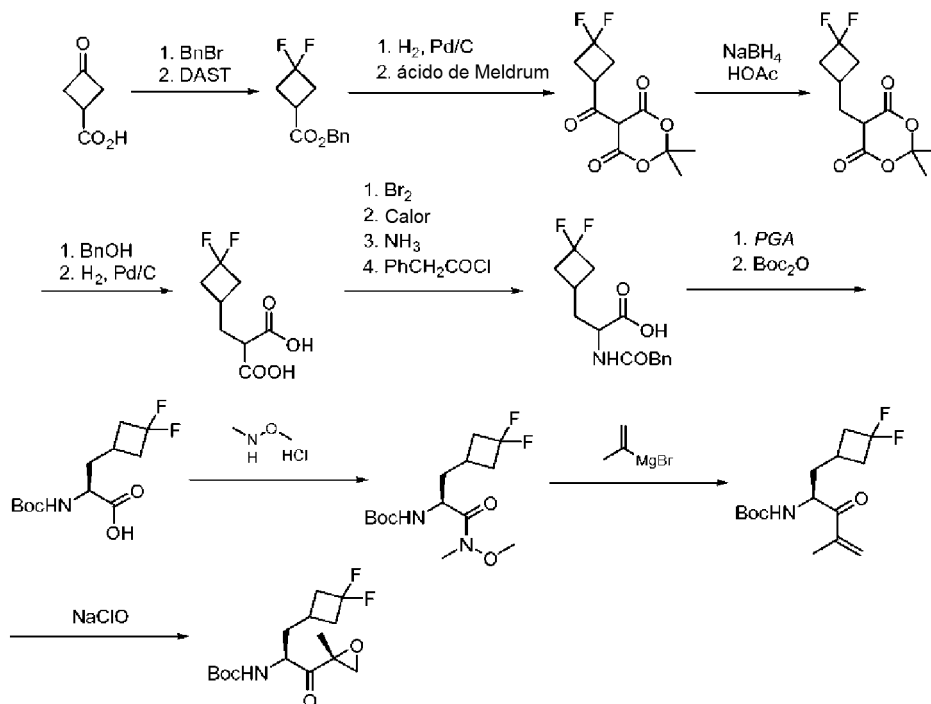


- 5 A una solución de ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-ciclopentenilpropanoico (56 g, 0,22 mol) en metanol (500 ml) se le añadió Pd/C (23 g, 0,022 mol, 10 %). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante una noche y después se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-ciclopentilpropanoico (55 g, rendimiento del 97 %) en forma de un aceite viscoso, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 10 El resto de la síntesis de ((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo se realizó de manera similar a la síntesis de ((S)-3-ciclopentil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,90 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,30 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 2,90 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,51 (s, 9H), 1,95-1,20 (m, 11H).

Ejemplo 33

- 15 ((S)-3-(3,3-difluorociclobutil)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo:



- 20 Una mezcla de ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (25 g, 0,22 mol), bromuro de bencilo (45,14 g, 0,26 mol) y carbonato potásico (60,7 g, 0,44 mol) en DMF (200 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se eliminó por filtración y el filtrado se vertió en agua (200 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 100:1 a 20:1) para proporcionar éster bencílico (38 g, rendimiento del 84 %).

El éster bencílico se disolvió en diclorometano (500 ml) y se añadió DAST (90 g, 0,56 mol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La solución se vertió en bicarbonato sódico acuoso al 10 %

enfriado con hielo (400 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (300 ml x 3). Los productos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 200:1 a 50:1) para proporcionar 3,3-difluorociclobutanocarboxilato de bencilo (28 g, rendimiento del 67 %).

- 5 Una mezcla de 3,3-difluorociclobutanocarboxilato de bencilo (28 g, 0,12 mol) y Pd/C (5 g) en metanol (150 ml) se hidrogenó durante 2 h a temperatura ambiente. El Pd/C se eliminó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (200 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadieron sucesivamente DMAP (30,8 g, 0,250 mol), ácido de Meldrum (19,6 g, 0,140 mol) y EDCI (26,9 g, 0,140 mol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (200 ml) y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (300 ml x 3).
- 10 Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol = 100:1 a 20:1) para proporcionar 5-(3,3-difluorociclobutanecarbonil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (24 g, rendimiento del 74 %).

- 15 Una solución de 5-(3,3-difluorociclobutanecarbonil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (15,0 g, 57,3 mmol) en THF (200 ml) se enfrió a -5°C y se añadió ácido acético (38 g, 0,63 mol). La mezcla se agitó durante 5 min y se añadió en porciones borohidruro sódico (6,5 g, 0,17 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a -5°C y después se vertió en hielo-agua (200 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (300 ml x 3). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol = 100:1 a 30:1) para proporcionar 5-((3,3-difluorociclobutil)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (8,2 g, rendimiento del 58 %).

- 20 Una solución de 5-((3,3-difluorociclobutil)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (7,00 g, 28,2 mmol) y alcohol bencílico (10 ml) en tolueno (10 ml) se calentó a 80-90°C durante una noche. Se eliminó el tolueno y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol = 100:1 a 10:1) para proporcionar el éster bencílico, que se hidrogenó en presencia de Pd/C (1 g) en metanol (30 ml) durante 1 h a temperatura ambiente. El Pd/C se eliminó por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar ácido 2-((3,3-difluorociclobutil)metil)malónico (3,7 g, rendimiento del 63 %).
- 25

Se añadió gota a gota bromo (1,0 ml) a una solución de ácido 2-((3,3-difluorociclobutil)metil)malónico (3,7 g, 17,8 mmol) en éter dietílico (50 ml) mientras se mantuvo la solución ligeramente a reflujo. La mezcla se agitó durante 10 min y se añadió agua (5 ml) mientras se mantuvo la mezcla a reflujo. La capa orgánica se separó y se concentró.

- 30 El residuo se calentó a 140°C durante 2 h y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y la mezcla resultante se lavó con EtOAc (30 ml x 2). La capa acuosa se acidificó a pH = 4 con KHSO₄ acuoso saturado y después se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron para proporcionar un aceite de color amarillo (2,7 g).

- 35 Una solución del aceite de color amarillo en alcohol isopropílico (100 ml) se sometió a autoclave en presencia de NH₃ durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó y el residuo se disolvió en acetonitrilo (20 ml) seguido de adición de PhCH₂COCl (2,06 g, 13,3 mmol) y trietilamina (3,09 ml, 22,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 6 h. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla resultante se acidificó a pH = 4 y se extrajo con diclorometano (50 ml x 3). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol = 100:1 a 10:1) para proporcionar ácido 3-(3,3-difluorociclobutil)-2-(2-fenilacetamido)propanoico (1,4 g, rendimiento del 40 %).
- 40

Una mezcla de ácido 3-(3,3-difluorociclobutil)-2-(2-fenilacetamido)propanoico (1,4 g, 4,7 mmol) y enzima PGA (1,0 g) en agua (20 ml) con pH-8-9 se agitó durante 3 d a 36°C. La enzima se eliminó por filtración y el filtrado se acidificó a pH = 4. La mezcla resultante se lavó con EtOAc (50 ml x 2).

- 45 La capa acuosa se trató con Boc₂O (0,56 g, 2,6 mmol) en acetona/agua (20 ml/20 ml) con pH-8 durante 5 h a temperatura ambiente. Se eliminó la acetona y la solución acuosa se acidificó a pH = 4. La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol = 100:1 a 10:1) para proporcionar ácido (S)-2-(*terc-butoxicarbonilamino*)-3-(3,3-difluorociclobutil)propanoico (0,4 g, rendimiento del 62 %).
- 50

- 55 Se añadió gota a gota cloroformiato de isopropilo (0,65 g, 4,8 mmol) a una solución de ácido (S)-2-(*terc-butoxicarbonilamino*)-3-(3,3-difluorociclobutil)propanoico (1,2 g, 4,3 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,5 g, 5,0 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 h a 0°C seguido de adición de una mezcla de *N,O*-dimetilhidroxilamina-HCl (0,5 g, 5,1 mmol) y trietilamina (0,69 ml, 5,0 mmol) en diclorometano (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se vertió en HCl acuoso al 5 % (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con bicarbonato sódico saturado (150 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol = 100:1 a 10:1) para proporcionar 3-(3,3-

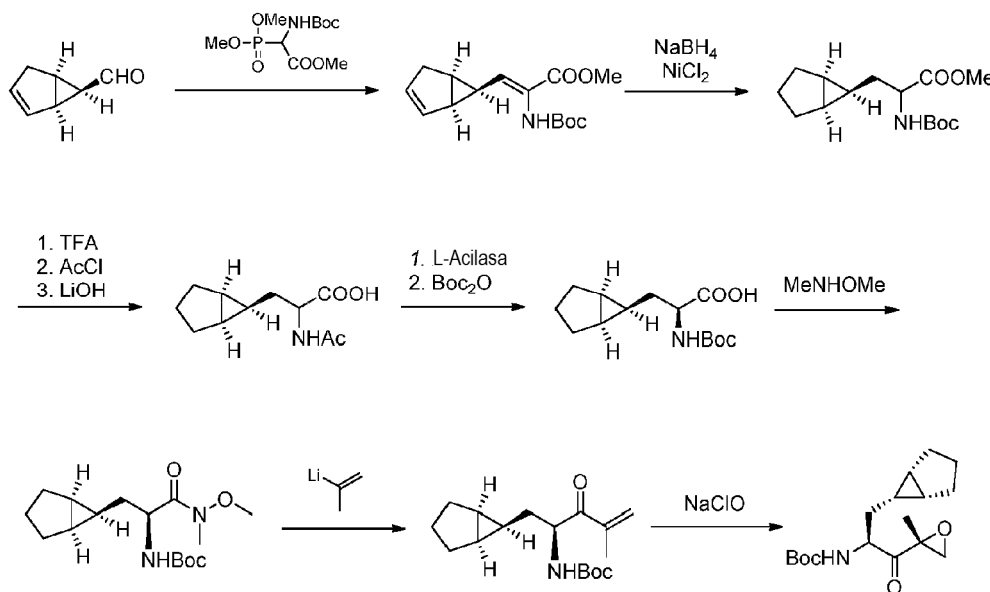
difluorociclobutil)-1-(metoxi(metil)amino)-1-oxo propan-2-ilcarbamato de (*S*)-*tert*-butilo (1,2 g, rendimiento del 87 %).

Se disolvió 3-(3,3-difluorociclobutil)-1-(metoxi(metil)amino)-1-oxo propan-2-ilcarbamato de (*S*)-*tert*-butilo (1,2 g, 3,7 mmol) en THF (20 ml) y después se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota bromuro de prop-1-en-2-il magnesio (14,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en hielo-agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 200:1 a 100:1) para proporcionar 1-(3,3-difluorociclobutil)-4-metil-3-oxopent-4-en-2-ilcarbamato de (*S*)-*tert*-butilo (0,8 g, rendimiento del 72 %).

Una solución de 1-(3,3-difluorociclobutil)-4-metil-3-oxopent-4-en-2-ilcarbamato de (*S*)-*tert*-butilo (0,80 g, 2,6 mmol) en DMF (20 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió una solución acuosa al 10 % de NaClO (7,90 ml, 10,6 mmol) mientras se mantuvo la temperatura interna por debajo de 5°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0°C y se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml x 2), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 200:1 a 50:1) para proporcionar ((*S*)-3-(3,3-difluorociclobutil)-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (510 mg, rendimiento del 62 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 5,02 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,23 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 2,93 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 2,73 (m, 2H), 2,25 (m, 3H), 1,92 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,43 (s, 9H). MS (EI) para C₁₅H₂₃F₂NO₄, observado 358,14 [M+K]⁺.

Ejemplo 34

((*S*)-3-((1*R*,5*S*,6*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo:



Una mezcla de *cis*-biciclo[3.1.0]hex-2-eno-6-carbaldehído (6,00 g, 55,5 mmol), 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (10,0 g, 69,4 mmol) y DBU (130 g, 85,5 mmol) en DCM (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se vertió en NH₄Cl acuoso saturado (150 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NH₄Cl acuoso saturado (100 ml x 2) y salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 10: 1 a 4:1) para proporcionar 3-(*cis*-biciclo[3.1.0]hex-2-en-6-il)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)acrilato de metilo (5,6 g, rendimiento del 36 %) en forma de un aceite incoloro.

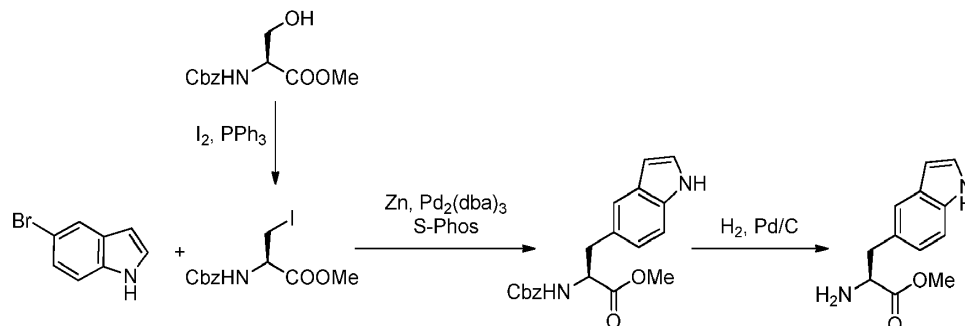
Se añadió en porciones NaBH₄ (3,00 g, 78,5 mmol) a una mezcla de 3-(*cis*-biciclo[3.1.0]hex-2-en-6-il)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)acrilato de metilo (4,40 g, 15,8 mmol) y NiCl₂·6H₂O (3,80 g, 15,8 mmol) en metanol (100 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min y después se vertió en NH₄Cl acuoso saturado (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con DCM (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NH₄Cl acuoso saturado (100 ml x 2) y salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 10: 1 a 4:1) y HPLC prep. para proporcionar 3-(*cis*-biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)propanoato de metilo (1,0 g, rendimiento del 22 %) en forma de un aceite incoloro.

El resto de la síntesis se realizó de acuerdo con el procedimiento para (*S*)-3-(*trans*-biciclo[3.1.0]hexan-6-il)-1-((*R*)-2-

metiloxiran-2-il)-1- oxopropan-2-ilcarbamato de terc-butilo.

Ejemplo 35

2-Amino-3-(1H-indol-5-il)propanoato de (S)-metilo:



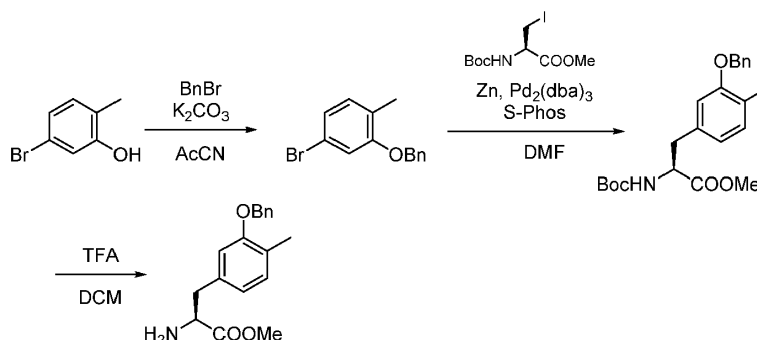
- 5 Una mezcla de trifenilfosfina (23,3 g, 0,890 mol) e imidazol (6,0 g, 0,89 mol) en DCM (100 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió en pequeñas porciones yodo (22,6 g, 0,890 mol) durante 0,5 h. El baño de refrigeración se eliminó y la mezcla se agitó durante 0,5 h. Después de enfriar de nuevo la mezcla a 0 °C, se añadió gota a gota una solución Cbz-*L*-Ser-OMe 15,0 g, 0,590 mol) en DCM (100 ml). Después de la adición, el baño de refrigeración se eliminó y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para eliminar la mayor parte del disolvente. Se añadió MTBE (400 ml) al residuo y la mezcla se filtró para eliminar óxido de trifenilfosfina. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 50:1 a 10:1) para proporcionar 2-(benciloxycarbonilamino)-3-yodopropanoato de (*R*)-metilo (12,3 g, rendimiento del 57 %) en forma de un sólido incoloro.

- 15 A una suspensión de cinc (2,53 g, 38,8 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió I₂ (1,10 g, 4,15 mol) seguido de adición de una solución de 2-(benciloxycarbonilamino)-3-yodopropanoato de (*R*)-metilo (4,70 g, 13,0 mmol) en DMF (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y se calentó a 35 °C durante 40 min. Después, se añadieron una solución de 5-bromo-1*H*-indol (3,00 g, 15,5 mmol) en DMF (10 ml), Pd₂(dba)₃ (0,25 g, 0,27 mmol) y S-Phos (0,25 g, 0,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C en una atmósfera de nitrógeno durante una noche y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió salmuera (500 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Los productos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (300 ml) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 10:1 a 5:1) para proporcionar 2-(benciloxycarbonilamino)-3-(1*H*-indol-5-il)propanoato de (*S*)-metilo en forma de un aceite viscoso (3,27 g, rendimiento del 60 %).

- 25 A una solución de 2-(benciloxycarbonilamino)-3-(1*H*-indol-5-il)propanoato de (*S*)-metilo (3,27 g, 9,39 mmol) en metanol (30 ml) se le añadió Pd/C (10 %, 200 mg). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 h y después se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró para proporcionar 2-amino-3-(1*H*-indol-5-il)propanoato de (*S*)-metilo (1,8 g, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido de color verde claro, que se usó directamente sin purificación adicional.

Ejemplo 36

- 30 2-Amino-3-(3-(benciloxi)-4-metilfenil)propanoato de (*S*)-metilo:



- 35 A una solución de 5-bromo-2-metilfenol (5,0 g, 27 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se le añadió K₂CO₃ (4,4 g, 32 mmol) seguido de bromuro de bencilo (5,5 g, 32 mmol). La suspensión se calentó a 50-60 °C durante 4 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con acetonitrilo (20 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc = 6:1) para proporcionar 3-(3-(benciloxi)-4-metilfenil)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)propanoato de (*S*)-metilo (1,8 g, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido de color verde claro, que se usó directamente sin purificación adicional.

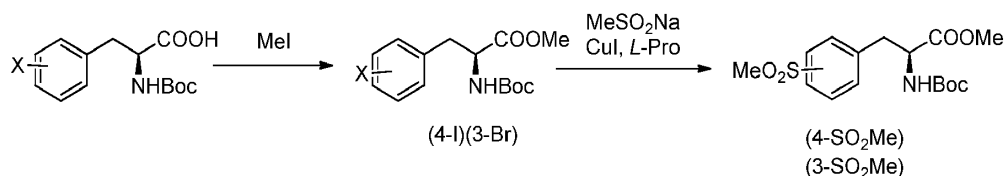
propanoato de (S)-metilo (7,5 g, cuant.) en forma de un aceite.

Se añadió DMF seca (100 ml) a polvo de cinc (7,00 g, 108 mmol) en un matraz secado a la llama en una atmósfera de N₂. Se añadieron 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-yodopropanoato de (R)-metilo (9,7 g, 29 mmol) y una cantidad catalítica de yodo (0,7 g, 2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, después se añadieron Pd₂(dba)₃ (1,9 g, 2,0 mmol), S-Phos (1,6 g, 4,0 mmol) y 2-(benciloxi)-4-bromo-1-metilbenceno (7,40 g, 27,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 6 h y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron EtOAc (500 ml) y agua (500 ml) y la fase orgánica se separó, se lavó con agua (300 ml x 3) y salmuera (300 ml x 1), se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc = 10:1) para proporcionar 3-(3-(benciloxi)-4-metilfenil)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de (S)-metilo (4,0 g, rendimiento del 37 %).

A TFA (5 ml) se le añadió a una solución de 3-(3-(benciloxi)-4-metilfenil)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoato de (S)-metilo (1,0 g, 2,5 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C con agitación. La mezcla se agitó durante 1 h y después se concentró a sequedad. El residuo se destiló azeotrópicamente con EtOAc (10 ml x 3) para eliminar TFA residual y proporcionar 2-amino-3-(3-(benciloxi)-4-metilfenil)propanoato de (S)-metilo en bruto en forma de su sal.

Ejemplo 37

Boc-L-4-metilsulfonilfenilalanina metil éster y Boc-L-3-metilsulfonilfenilalanina metil éster:



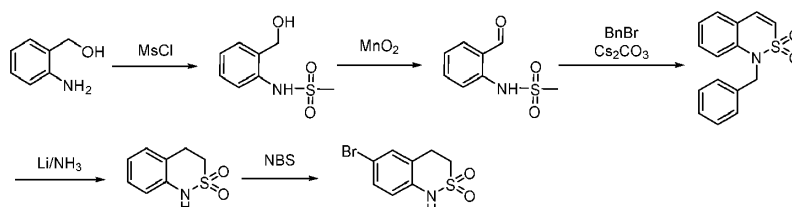
Se añadió yodometano (3,6 g, 25 mmol) a una suspensión de K₂CO₃ (3,5 g, 25 mmol) y Boc-L-4-yodofenilalanina (5 g, 12,5 mmol) en acetona (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 12 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró. La torta de filtro se lavó con acetona (50 ml) y el filtrado y los lavados se combinaron. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano/EtOAc = 10:1) para proporcionar Boc-L-4-yodofenilalanina metil éster (4,9 g, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido incoloro.

Se preparó Boc-L-3-bromofenilalanina metil éster a partir de Boc-L-3-bromofenilalanina siguiendo el mismo procedimiento para Boc-L-4-yodofenilalanina metil éster.

Una mezcla de Boc-L-4-bromofenilalanina metil éster (2,0 g, 5 mmol), metanosulfonato sódico (600 mg, 6 mmol), CuI (96 mg, 0,5 mmol) y L-prolina (115 mg, 1 mmol) en DMSO (30 ml) se calentó a 90°C durante 12 h en una atmósfera de N₂. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se diluyó con agua (300 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso 1N (100 ml x 2), NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml x 3), y salmuera (50 ml x 1), respectivamente. La solución orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano/EtOAc = 2:1) para proporcionar éster metílico de Boc-L-4-metilsulfonilfenilalanina (1,1 g, rendimiento del 62 %) en forma de un sólido incoloro. Se preparó éster metílico de Boc-L-3-metilsulfonilfenilalanina de una manera similar.

Ejemplo 38

2,2-Dióxido de 6-bromo-3,4-dihidro-1H-benzo[c][1,2]tiazina:



Se añadió gota a gota una solución de cloruro de metanosulfonilo (10,2 ml, 0,13 mol) en cloroformo (100 ml) a una solución de (2-aminofenil)metanol (15,0 g, 0,12 mol) en piridina (100 ml) y cloroformo (150 ml) en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente y después se lavó con ácido clorhídrico (2 N, 200 ml x 2). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 1:3) para proporcionar N-[2-(hidroximetil)fenil]metanosulfonamida (13,0 g, rendimiento del 53 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Se añadió dióxido de manganeso (85 %, 45,0 g, 0,52 mol) a una solución de N-[2-

(hidroximetil)fenil]metanosulfonamida (13,0 g, 65 mmol) en diclorometano (200 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h y después se filtró a través de un lecho de Celite. El lecho se lavó con diclorometano/metanol (1:1) y los productos orgánicos se concentraron para proporcionar *N*-(2-Formilfenil)metanosulfonamida (10,1 g, rendimiento del 78 %) en forma de un sólido de color amarillo.

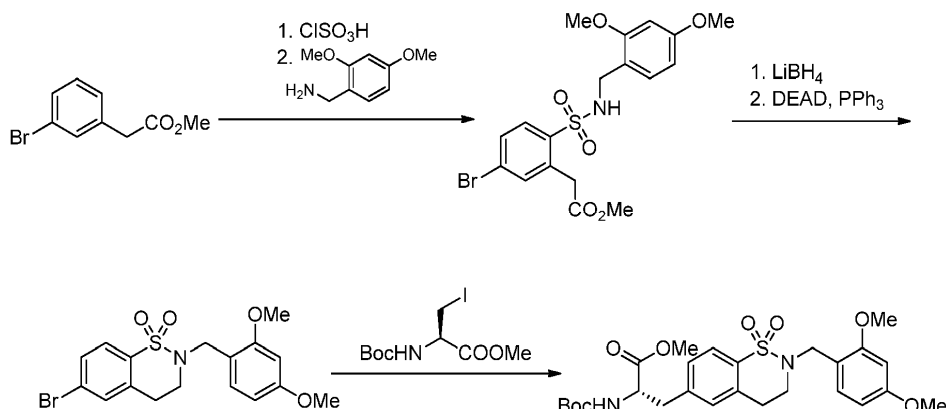
Se añadieron carbonato de cesio (18,0 g, 55 mmol) y bromuro de bencilo (6,6 ml, 55 mmol) a una solución de *N*-(2-formilfenil)metanosulfonamida (5,50 g, 27,6 mmol) en acetonitrilo (120 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 16 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml) y se filtró. La torta de filtro se lavó con EtOAc (200 ml) y los productos orgánicos combinados se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 1:5) para proporcionar 2,2-dióxido de 1-bencil-1*H*-benzo[*c*][1,2]tiazina (6,5 g, rendimiento del 87 %) en forma de un aceite incoloro.

Se añadieron copos de litio recién pulidos (2,0 g, 0,28 mol) a una solución de 2,2-dióxido de 1-bencil-1*H*-benzo[*c*][1,2]tiazina (6,5 g, 24 mmol) en THF (120 ml)/EtOH (12 ml) y NH₃ líquido (150 ml) a -40°C con agitación durante 0,5 h. La reacción se interrumpió con polvo de NH₄Cl (10 g). Se añadieron agua (200 ml) y EtOAc (200 ml). Las dos capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml x 3), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 1:4) para proporcionar 2,2-dióxido de 3,4-dihidro-1*H*-benzo[*c*][1,2]tiazina (1,5 g, rendimiento del 34 %).

Se añadió NBS (1,5 g, 8,2 mmol) a una solución de 2,2-dióxido de 3,4-dihidro-1*H*-benzo[*c*][1,2]tiazina (1,5 g, 8,2 mmol) en DMF (15 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente seguido de adición de agua (200 ml) y EtOAc (100 ml). Las dos capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml x 3), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 1:3) para proporcionar 2,2-dióxido de 6-bromo-3,4-dihidro-1*H*-benzo[*c*][1,2]tiazina (1,7 g, rendimiento del 79 %).

Ejemplo 39

2-((*terc-butoxicarbonil*)amino)-3-(2-(2,4-dimetoxibencil)-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*e*][1,2]tiazin-6-il)propanoato de (*R*)-metilo:



Se añadió gota a gota 2-(3-bromofenil)acetato de metilo (20 g, 87 mmol) a ClSO₃H (60 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La solución se vertió lentamente en hielo-agua (100 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron.

El aceite de color rojo resultante (20 g) se disolvió en diclorometano (100 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadieron lentamente trietilamina (33,1 ml, 0,240 mol) y (2,4-dimetoxifenil)metanamina (11,2 g, 66,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua (100 ml) y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (100 ml x 3). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 10:1 a 3:1) para proporcionar 2-(5-bromo-2-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil)fenil)acetato de metilo (5,3 g, rendimiento del 14 %).

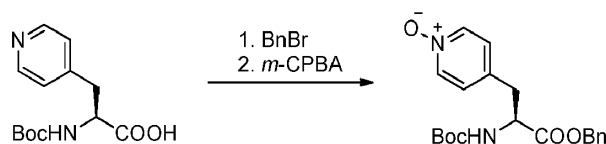
Se añadió en porciones LiBH₄ (1,02 g, 46,4 mmol) a una solución de 2-(5-bromo-2-(*N*-(2,4-dimetoxibencil)sulfamoil)fenil)acetato de metilo (5,30 g, 11,6 mmol) en THF/metanol (100 ml/20 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se vertió en hielo-agua (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron para dar el alcohol correspondiente (4,70 g, 10,9 mmol).

El alcohol (1,4 g, 3,3 mmol) y DEAD (1,1 g, 6,5 mmol) se disolvieron en porciones en THF (50 ml) seguido de adición de PPh₃ (1,6 g, 6,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 15:1 a 5:1) para proporcionar 1,1-dióxido de 6-bromo-2-(2,4-dimetoxibencil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,2]tiazina (1,3 g, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Se añadió yodo (0,11 g, 0,43 mmol) a una mezcla de 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-yodopropanoato de (*R*)-metilo (1,30 g, 3,58 mmol) y cinc (0,620 g, 9,75 mmol) en DMF (30 ml). La mezcla se agitó durante 10 min y se añadió otra porción de yodo (0,11 g, 0,43 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h más. Se añadieron 1,1-dióxido de 6-bromo-2-(2,4-dimetoxibencil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,2]tiazina (1,34 g, 3,25 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,08 g, 0,09 mmol) y S-Phos (0,070 g, 0,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 4 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se vertió en agua (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 15:1 a 3:1) para proporcionar 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(2-(2,4-dimetoxibencil)-1,1-dióxido-3,4-dihidro-2*H*-benzo[e][1,2]tiazin-6-il)propanoato de (*R*)-metilo (0,8 g, rendimiento del 46 %) en forma de un aceite de color amarillo.

Ejemplo 40

1-Óxido de (*S*)-4-(3-(benciloxi)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-oxopropil)piridina:

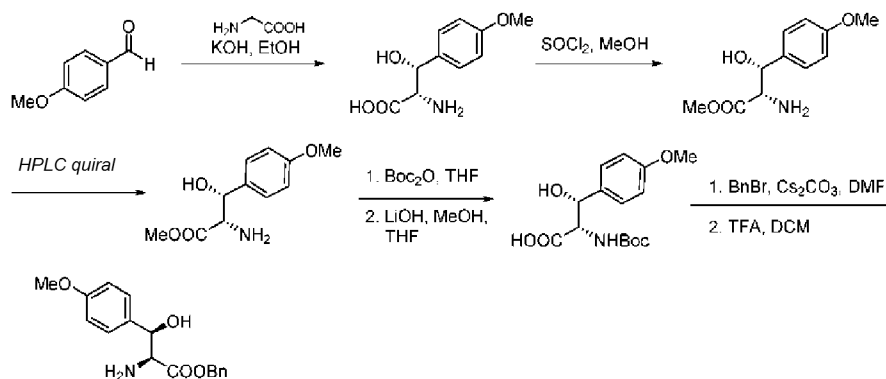


Se añadió gota a gota bromometilbenceno (965 mg, 5,64 mmol) a una mezcla de ácido (*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(piridin-4-il)propanoico (1,00 g, 3,76 mmol) y Cs₂CO₃ (1,23 g, 3,76 mmol) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y se vertió en agua (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 ml x 2) y los productos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 50:1) para proporcionar el éster bencilico correspondiente (1,0 g, rendimiento del 74 %) en forma de un aceite.

A una solución del éster bencilico (1,0 g, 2,8 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se le añadió *m*-CPBA (1,2 g, 5,6 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se vertió en agua (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na₂SO₃ acuoso saturado (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/metanol = 50: 1) para proporcionar 1-óxido de (*S*)-4-(3-(benciloxi)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-oxopropil)piridina (900 mg, rendimiento del 86 %) en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo 41

2-Amino-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propanoato de (2*S*,3*R*)-bencilo:



Una solución de glicina (45 g, 0,60 mol) y anisaldehído (122 g, 0,900 mol) en etanol (1,5 l) se agitó a temperatura ambiente y se añadió KOH (82,7 g, 1,47 mol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y la mayoría de etanol. El residuo se disolvió en agua (800 ml) y la solución se ajustó a pH = 5 con HCl acuoso 4 N. La mezcla resultante se lavó con EtOAc (200 ml x 2) para eliminar

cualquier impureza. La capa acuosa se concentró hasta un volumen de ~400 ml. La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó vigorosamente con agua (100 ml x 2) y se secó para proporcionar ácido 2-amino-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propanoico (29 g, rendimiento del 23 %, *treo*-) en forma de un sólido incoloro.

Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (12,3 ml, 169 mmol) a metanol (250 ml) a 0°C seguido de adición de ácido 2-amino-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propanoico (25,0 g, 118 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/metanol = 60:1) para proporcionar 2-amino-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propanoato de (2*S*,3*R*)-metilo (15,7 g, rendimiento del 59 %, *treo*-) en forma de un aceite incoloro. La separación adicional por HPLC preparativa quiral proporcionó 2-amino-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propanoato de (2*S*,3*R*)-metilo (7,0 g, rendimiento del 45 %).

A THF (20 ml) se le añadió 2-amino-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propanoato de (2*S*,3*R*)-metilo (1,00 g, 4,44 mmol) seguido de Boc₂O (1,16 g, 5,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se concentró para proporcionar (2*S*,3*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propanoato en bruto (1,44 g, cuant.) en forma de un sólido incoloro.

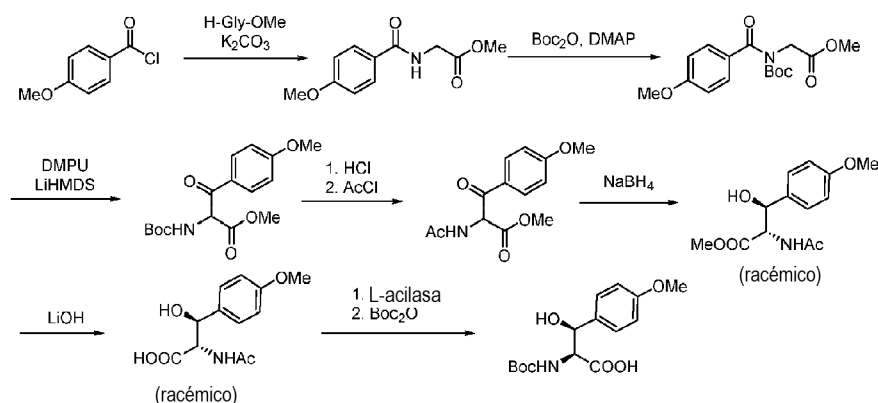
Una mezcla de (2*S*,3*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propanoato (1,44 g, 4,44 mmol) y LiOH-H₂O (280 mg, 6,66 mmol) en MeOH/THF (30 ml, 1:1) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió EtOAc/agua (30 ml/50 ml) y las dos fases se separaron. La fase acuosa se lavó con EtOAc (30 ml x 2) y después se acidificó con HCl diluido a pH = 5. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Los productos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron para proporcionar ácido (2*S*,3*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propanoico (0,90 g, rendimiento del 65 %) en forma de un sólido incoloro.

Se añadió gota a gota bromuro de bencilo (4,40 g, 25,7 mmol) a una mezcla de ácido (2*S*,3*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propanoico (4,00 g, 12,9 mmol) y Cs₂CO₃ (4,20 g, 12,9 mmol) en DMF (80 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió agua (80 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Los extractos combinados se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 10:1 a 4:1) para proporcionar 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propanoato de (2*S*,3*R*)-bencilo (3,7 g, rendimiento del 66 %) en forma de un sólido incoloro.

A 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propanoato de (2*S*,3*R*)-bencilo (3,0 g, 7,5 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió TFA (15 ml) y la mezcla se agitó a 0°C. Después de 30 min, se diluyó con DCM (100 ml). Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml) y las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (100 ml x 2) y los productos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron para proporcionar 2-amino-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propanoato de (2*S*,3*R*)-bencilo en bruto (2,3 g, cuant.) en forma de un aceite, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 42

Ácido (2*S*,3*S*)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propanoico:



Se añadieron carbonato potásico acuoso saturado (190 ml) y cloruro de 4-metoxibenzóilo (60,8 g, 358 mmol) a una solución de glicina metil éster (30,0 g, 239 mmol) en THF (100 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 0°C y después se vertió en agua (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (200 ml x 2). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron para proporcionar 2-(4-metoxibenzamido)acetato de metilo (46,2 g, rendimiento del 86 %) en forma de un sólido incoloro, que se usó directamente sin purificación adicional.

Se disolvió 2-(4-metoxibenzamido)acetato de metilo (46,2 g, 207 mmol) en acetonitrilo (150 ml). Se añadieron dicarbonato de di-*tert*-butilo (69,0 g, 207 mmol) y DMAP (3,0 g, 21 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 50:1) para proporcionar 2-(*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metoxibenzamido)acetato de metilo (56 g, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido incoloro.

Se añadieron DMPU (25,0 ml, 205 mmol) y LiHMDS (solución 1 M, 250 ml, 250 mmol) a una solución de 2-(*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metoxibenzamido)acetato de metilo (33,0 g, 102 mmol) en THF (200 ml) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a -78°C y se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (300 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (250 ml x 3). Los extractos combinados se lavaron con agua (300 ml) y salmuera (300 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se lavó con éter de petróleo/EtOAc (200 ml, 20:1) y se secó para proporcionar 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(4-metoxifenil)-3-oxopropanoato de metilo (23 g, rendimiento del 70 %) en forma de un sólido incoloro.

Se añadieron HCl-EtOAc (solución 6N, 200 ml) a una solución de 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-(4-metoxifenil)-3-oxopropanoato de metilo (50,0 g, 155 mmol) en EtOAc (300 ml) a temperatura ambiente con agitación. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y después se concentró a sequedad. El residuo se lavó con éter de petróleo (200 ml x 3) y se secó para proporcionar 2-amino-3-(4-metoxifenil)-3-oxopropanoato de metilo (sal HCl, 35,5 g, rendimiento del 88 %).

A una solución de 2-amino-3-(4-metoxifenil)-3-oxopropanoato de metilo (35,5 g, 137 mmol) y Et₃N (57,2 ml, 411 mmol) en DCM (120 ml) a 0°C se le añadió gota a gota AcCl (12,9 g, 164 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 40 min y después se inactivó con agua (500 ml). La mezcla resultante se extrajo con DCM (300 ml x 2) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se lavó con éter de petróleo/EtOAc (300 ml, 100:1) para dar 2-acetamido-3-(4-metoxifenil)-3-oxopropanoato de metilo (22,0 g, rendimiento del 61 %) en forma de un sólido incoloro.

Una solución de 2-acetamido-3-(4-metoxifenil)-3-oxopropanoato de metilo (22,7 g, 85,7 mmol) en metanol (500 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió en porciones NaBH₄ (976 mg, 25,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0°C y después se inactivó con agua (1 l). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (300 ml x 3). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se lavó con éter de petróleo/EtOAc (100 ml, 10:1) para proporcionar 2-acetamido-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propanoato de metilo (13,5 g, rendimiento del 59 %, forma *eritro*- >95 %) en forma de un sólido incoloro.

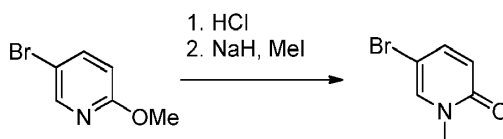
A una solución de 2-acetamido-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propanoato de metilo (13,5 g, 50,5 mmol) en metanol (200 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio hidrato (4,20 g, 101 mmol) en agua (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró para eliminar el disolvente orgánico. El residuo ácido (2-acetamido-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propanoico, en una solución acuosa) se usó directamente en la siguiente etapa.

Se ajustó una solución acuosa de ácido 2-acetamido-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propanoico (100 ml) a pH = 8,5 con NaOH acuoso 2 M y la mezcla se filtró. El filtrado se calentó a 38°C seguido de adición de *L*-acilasa (2,0 g). La mezcla se agitó a 38°C durante 2 d y después se filtró.

Al filtrado se le añadieron 1,4-dioxano (200 ml) y Boc₂O (13,1 g, 60 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 20:1 a 5:1) para proporcionar ácido (2*S*,3*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propanoico (2,8 g, rendimiento del 18 % en tres etapas).

Ejemplo 43

5-Bromo-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona:



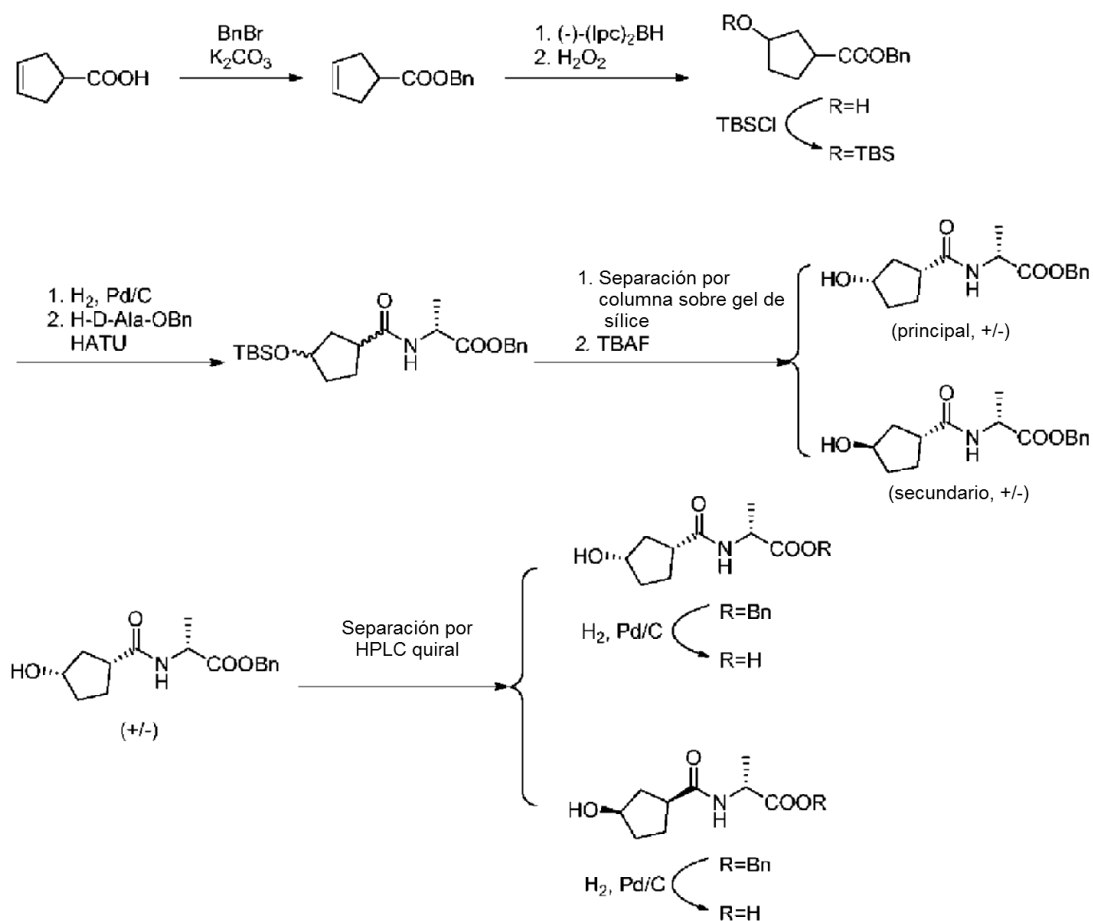
Una solución de 5-bromo-2-metoxipiridina (10,0 g, 53,2 mmol) en HCl acuoso 6 N (50 ml) se calentó a reflujo durante 5 h. La solución se enfrió a 5°C y se neutralizó a pH = 6,5 con una solución acuosa al 20 % de hidróxido sódico. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para proporcionar 5-bromopiridin-2(1*H*)-ona (8,5 g, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido incoloro.

Se añadió en porciones 5-bromopiridin-2(1*H*)-ona (2,00 g, 11,5 mmol) a una mezcla de hidruro sódico (1,10 g, 27,5 mmol) en THF (100 ml) a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 h a 0°C seguido de adición de yodometano (8,20 g, 57,5 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con agua (2 ml) y después se concentró. El residuo se suspendió en agua (50 ml) y la mezcla resultante

se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se lavó con éter de petróleo (30 ml) y se secó para proporcionar 5-bromo-1-metilpiridin-2(1*H*)-ona (1,7 g, rendimiento del 79 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo 44

- 5 Ácido (*R*)-2-((1*R*,3*S*)-3-hidrox ciclopentanocarboxamido)propanoico y ácido (*R*)-2-((1 *S*,3*R*)-3-hidrox ciclopentanocarboxamido)propanoico:



- 10 Se añadió K_2CO_3 (35,0 g, 255 mmol) a una solución de ácido ciclopent-3-enocarboxílico (20,0 g, 178 mmol) en acetonitrilo (500 ml) seguido de adición de bromuro de bencilo (36,6 g, 214 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se lavó con acetonitrilo (200 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc = 10:1) para proporcionar ciclopent-3-enocarboxilato de bencilo (26,5 g, rendimiento del 74 %) en forma de un aceite.

- 15 Una solución de (-)- α -pineno (5,80 g, 42,6 mmol) en THF (10 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de borano- Me_2S (10*N*, 1,5 ml, 15 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h a 0 °C y se añadió ciclopent-3-enocarboxilato de bencilo (3,5 g, 17 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se enfrió a 0 °C de nuevo y se inactivó con agua (2 ml) y NaOH acuoso (3*N*, 15 ml). Después, se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno al 30 % (20 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C y se diluyó con agua (20 ml) y EtOAc (50 ml). Las dos capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml x 3), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 1:4) para proporcionar 3-hidrox ciclopentanocarboxilato de bencilo (1,4 g, rendimiento del 37 %).

- 25 Se añadió gota a gota una solución de TBSCl (7,5 g, 50 mmol) en THF (50 ml) a una solución de 3-hidrox ciclopentanocarboxilato de bencilo (10,0 g, 45,0 mmol) e imidazol (3,4 g, 50 mmol) en DMF (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y se añadió agua (300 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con $KHSO_4$ acuoso al 5 % (100 ml x 3), $NaHCO_3$ acuoso saturado (100 ml x 3), y salmuera (100 ml x 1), respectivamente. La solución orgánica se

secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 1:20) para proporcionar 3-(*tert*-butildimetilsililo)ciclopentanocarboxilato de bencilo (15,2 g, cuantitativo) en forma de un aceite.

- 5 Se añadió Pd/C (10 %, 5,0 g) a una solución de 3-(*tert*-butildimetilsililo)ciclopentanocarboxilato de bencilo (15,2 g, 45,5 mmol) en THF (100 ml). La suspensión se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 h. Se retiró por filtración Pd/C y se lavó con THF (50 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron a sequedad para proporcionar el ácido correspondiente.

- 10 El ácido (45,5 mmol) y H-D-Ala-OBn (10,0 g, sal HCl, 45,5 mmol) se disolvieron en DMF (100 ml). Se añadieron HATU (26,5 g, 73,0 mmol) y DIPEA (16,2 ml, 118 mmol) a 0 °C con agitación. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. EtOAc (500 ml) y se añadió agua (500 ml). Las dos capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml x 3), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 1:6) para proporcionar 2-(3-(*tert*-butildimetilsililo)ciclopentanocarboxamido)propanoato de (*R*)-bencilo (13,1 g, rendimiento del 71 %).

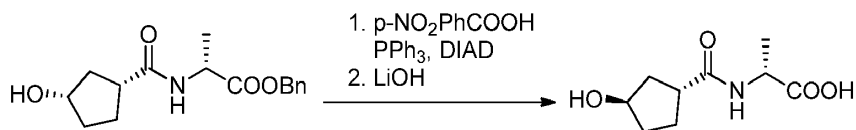
- 15 Se separó 2-(3-(*tert*-butildimetilsililo)ciclopentanocarboxamido)propanoato de (*R*)-bencilo por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 1:10) para proporcionar 2-(3-(*tert*-butildimetilsililo)ciclopentanocarboxamido)propanoato de *cis*-(*R*)-bencilo (3,5 g) y 2-(3-(*tert*-butildimetilsililo)ciclopentanocarboxamido)propanoato de *trans*-(*R*)-bencilo (0,8 g), respectivamente.

- 20 Una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (4,6 g, 17 mmol) en THF (20 ml) se añadió gota a gota a una solución del compuesto 2-(3-(*tert*-butildimetilsililo)ciclopentanocarboxamido)propanoato de *cis*-(*R*)-bencilo (3,5 g, 8,6 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C con agitación. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (100 ml x 3). Los extractos se combinaron y se lavaron con KHSO₄ acuoso al 5 % (100 ml x 3), NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml x 3), y salmuera (100 ml x 1), respectivamente. La solución orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 1:2) para proporcionar 3-hidroxyciclopentanocarboxamido)propanoato de *cis*-(*R*)-bencilo (1,9 g, rendimiento del 76 %). El 2-((1*S*,3*R*)-3-hidroxyciclopentanocarboxamido)propanoato de *trans*-(*R*)-bencilo se preparó de una manera similar.

- 30 Se añadió Pd/C (10 %, 1 g) a una solución del compuesto 2-((1*R*,3*S*)-3-hidroxyciclopentanocarboxamido)propanoato de (*R*)-bencilo (500 mg, 1,7 mmol) en MeOH (20 ml). La suspensión se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. Se retiró por filtración Pd/C y se lavó con MeOH (5 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron a sequedad para proporcionar ácido (*R*)-2-((1*R*,3*S*)-3-hidroxyciclopentanocarboxamido)propanoico (450 mg, cuantitativo). Se obtuvo ácido (*R*)-2-((1*S*,3*R*)-3-hidroxyciclopentanocarboxamido)propanoico de una manera similar.

Ejemplo 45

- 35 Ácido (*R*)-2-((1*R*,3*R*)-3-hidroxyciclopentanocarboxamido)propanoico:

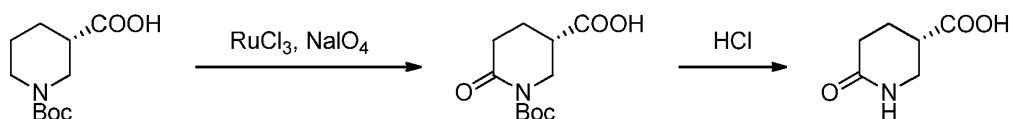


- 40 Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD; 0,53 ml, 2,75 mmol) a una solución de 2-((1*R*,3*S*)-3-hidroxyciclopentanocarboxamido)propanoato de (*R*)-bencilo (500 mg, 1,70 mmol), trifenilfosfina (676 mg, 2,60 mmol) y ácido 4-nitrobenzoico (373 mg, 2,20 mmol) en THF seco (15 ml) durante 0,5 h a 0-5°C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 1 h a 0-5°C y después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Se añadieron EtOAc (50 ml) y agua (50 ml) y las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con KHSO₄ acuoso al 5 % (50 ml x 3), NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml x 3), y salmuera (30 ml x 1), respectivamente. La solución orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/hexano = 1:2) para proporcionar el éster (510 mg, rendimiento del 67 %) en forma de un sólido de color amarillo.

- 45 Una solución de LiOH (185 mg, 4,80 mmol) en agua (5 ml) se añadió a una solución del éster (510 mg, 1,20 mmol) en MeOH (10 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y después se acidificó con HCl acuoso 2 N a pH = 3. El disolvente orgánico se eliminó y la mezcla restante se extrajo con EtOAc/THF (1:1, 20 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml x 3) y salmuera (20 ml x 1), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron para proporcionar ácido (*R*)-2-((1*R*,3*R*)-3-hidroxyciclopentanocarboxamido)propanoico en bruto (350 mg, rendimiento del 80 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 46

Ácido (*S*)-6-oxopiperidin-3-carboxílico:

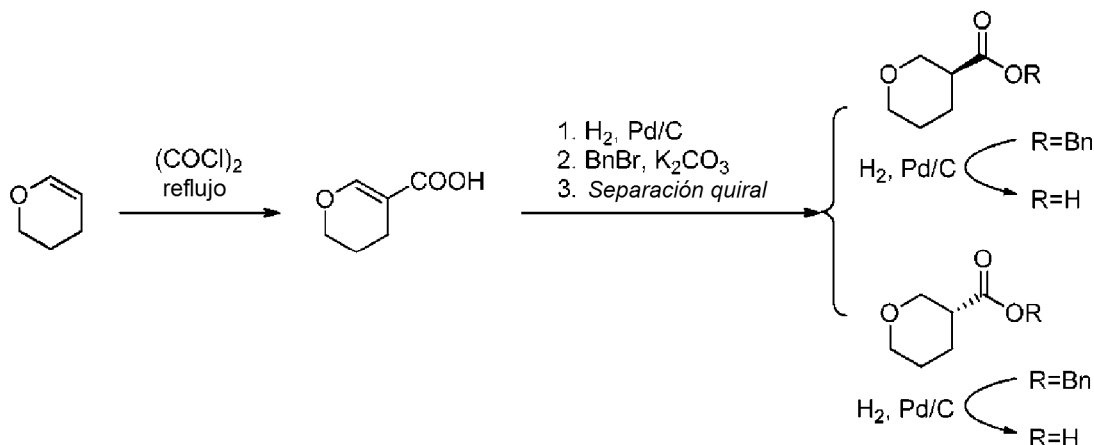


Una solución de NaIO_4 (5,6 g, 26 mmol) en agua (30 ml) y RuCl_3 (14 mg) se añadieron a una solución de ácido Boc-(R)-piperidin-3-carboxílico (1,5 g, 6,6 mmol) en EtOAc (30 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Las dos capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 3), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 20:1$) para proporcionar ácido (S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-6-oxopiperidin-3-carboxílico (790 mg, rendimiento del 49 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Se añadió una solución de HCl en dioxano (6 M, 10 ml) a una solución de ácido (S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-6-oxopiperidin-3-carboxílico (700 mg, 2,90 mmol) en dioxano (5 ml) a 0 °C con agitación. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h y se concentró a sequedad. El residuo se destiló azeotrópicamente tres veces con MeOH (10 ml para cada porción) para proporcionar ácido (S)-6-oxopiperidin-3-carboxílico (600 mg, cuantitativo) en forma de un sólido incoloro. Se preparó ácido (R)-6-oxopiperidin-3-carboxílico de manera similar.

Ejemplo 47

Ácido (S)-tetrahydro-2H-piran-3-carboxílico y ácido (R)-tetrahydro-2H-piran-3-carboxílico:



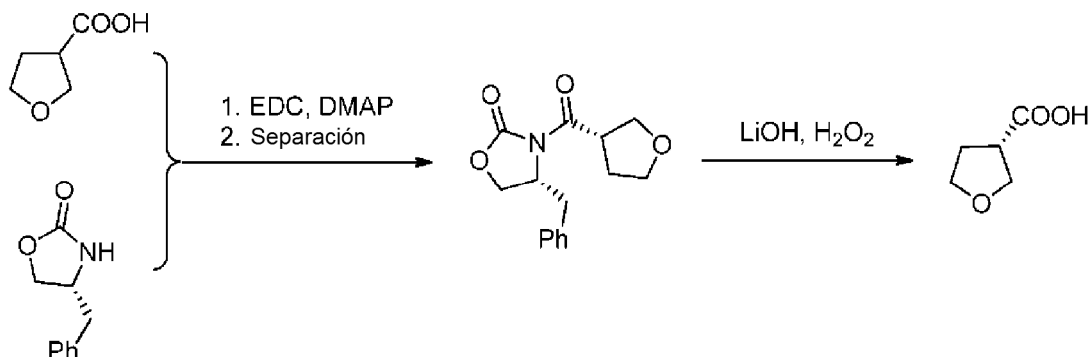
Se enfrió cloruro de oxalilo (20 ml, 0,22 mmol) a 0 °C y se añadió gota a gota 3,4-dihidro-2H-pirano (28 ml, 0,33 mol). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se eliminó un exceso de cloruro de oxalilo al vacío y el residuo se calentó a 120 °C durante 0,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en Na_2CO_3 acuoso al 10 % frío (100 ml). La solución resultante se lavó con cloruro de metileno (50 ml x 3) y después se acidificó con HCl 6 N a pH = 3. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (50 ml x 3) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron para proporcionar ácido 3,4-dihidro-2H-piran-5-carboxílico (9,1 g, rendimiento del 32 %), que se usó directamente sin purificación adicional.

Se añadió Pd/C (10 %, 3 g) a una solución de ácido 3,4-dihidro-2H-piran-5-carboxílico (7,0 g, 55 mmol) en MeOH (100 ml). La suspensión se agitó en una atmósfera de hidrógeno (100 psi) a 40 °C durante 10 h. El catalizador se eliminó por filtración y se lavó con MeOH (50 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron a sequedad para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en acetonitrilo (200 ml) y se añadieron bromuro de bencilo (9,9 g, 58 mmol) y K_2CO_3 (19,0 g, 138 mmol). La suspensión resultante se calentó a 50-60 °C durante 4 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con acetonitrilo (50 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($\text{Hexano}/\text{EtOAc} = 20:1$) para proporcionar una mezcla (7,1 g) de tetrahydro-2H-piran-3-carboxilato de (S)-bencilo y tetrahydro-2H-piran-3-carboxilato de (R)-bencilo, que se separó por HPLC prep. quiral para proporcionar tetrahydro-2H-piran-3-carboxilato de (S)-bencilo (2,1 g, rendimiento del 17 %) y tetrahydro-2H-piran-3-carboxilato de (R)-bencilo (2,0 g, rendimiento del 16 %), respectivamente.

Se añadió Pd/C (10 %, 1 g) a una solución de tetrahydro-2H-piran-3-carboxilato de (S)-bencilo (1,1 g, 5 mmol) en MeOH (10 ml). La suspensión se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. El catalizador se eliminó por filtración y se lavó con MeOH (5 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron a sequedad para proporcionar ácido (S)-tetrahydro-2H-piran-3-carboxílico (0,6 g, rendimiento del 92 %). Se fabricó ácido (R)-tetrahydro-2H-piran-3-carboxílico de una manera similar.

Ejemplo 48

Ácido (S)-tetrahidrofuran-3-carboxílico:

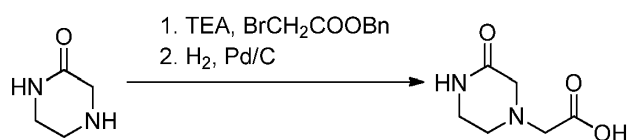


Se añadieron 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI; 362 mg, 1,90 mmol) y DMAP (202 mg, 1,90 mmol) a una solución de (R)-4-bencil-oxazolidin-2-ona (333 mg, 1,90 mmol) y ácido tetrahidrofuran-3- carboxílico (200 mg, 1,70 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y se añadió agua (20 ml). Las dos capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (20 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml x 3), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH₂Cl₂/EtOAc = 100:2) para proporcionar (R)-4-bencil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-carbonil)oxazolidin-2-ona (120 mg, rendimiento del 25 %).

Se añadió gota a gota H₂O₂ (0,44 ml, 30 %, 7,0 mmol) a una solución de (R)-4-bencil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-carbonil)oxazolidin-2-ona (250 mg, 0,900 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C con agitación durante 0,5 h. La mezcla se agitó durante 10 min y se añadió gota a gota una solución de LiOH-H₂O (84 mg, 2,0 mmol) en agua (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 0 °C y después se inactivó con Na₂SO₃ acuoso saturado (10 ml). El disolvente orgánico se eliminó y la solución acuosa residual se lavó con CH₂Cl₂ (20 ml x 3) y se acidificó con HCl 1 N a pH = 3. La solución se concentró a sequedad para proporcionar ácido (S)-tetrahidrofuran-3-carboxílico en bruto en bruto (100 mg, cuantitativo), que se usó directamente sin purificación adicional.

Ejemplo 49

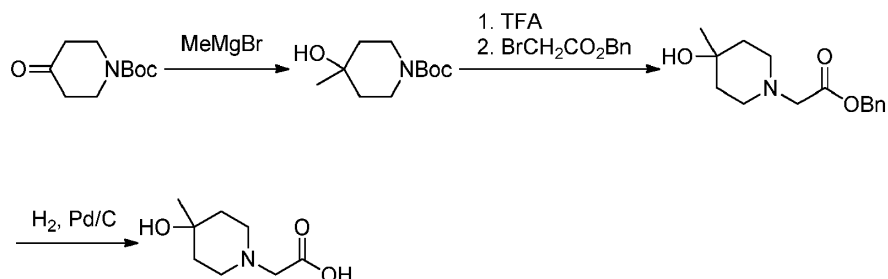
Ácido 2-(3-oxopiperazin-1-il)acético:



Se añadió gota a gota trietilamina (4,13 ml, 30,0 mmol) a una solución de piperazin-2-ona (1,0 g, 10 mmol) y bromoacetato de bencilo (2,3 g, 10 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (20 ml x 3). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol = 100:1 a 50:1) para proporcionar el éster bencilico (1,5 g, rendimiento del 60 %) en forma de un sólido incoloro, que se sometió a hidrogenólisis en presencia de Pd/C (0,2 g) en metanol (10 ml) durante 1 h a temperatura ambiente para proporcionar ácido 2-(3-oxopiperazin-1-il)acético (0,4 g, rendimiento del 42 %).

Ejemplo 50

Ácido 2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)acético:



Una solución de *N*-Boc-piperidin-4-ona (1,0 g, 5,0 mmol) se disolvió en THF (20 ml) y después se enfrió a -40°C. Se añadió lentamente MeMgBr (2,8 M, 7,2 ml, 20 mmol) durante 10 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió NH₄Cl acuoso saturado (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró para proporcionar 4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, rendimiento del 92 %) en forma de un aceite de color amarillo.

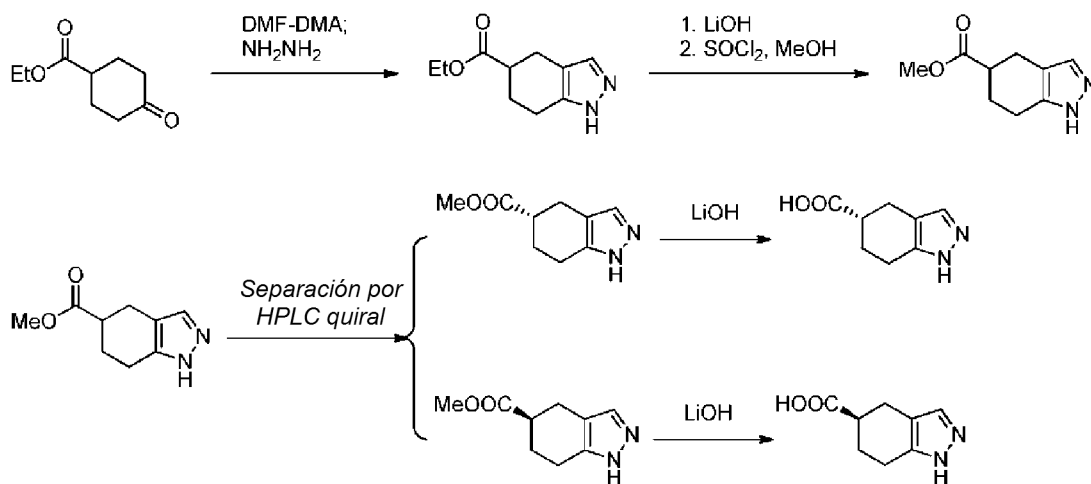
Se añadió TFA (3,0 ml) a una solución de 4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 4,7 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) a 0 °C con agitación. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y después se concentró a sequedad. El residuo se destiló azeotrópicamente tres veces con EtOAc (3 ml para cada porción) para eliminar el TFA residual para proporcionar el compuesto amina (1,0 g, cuantitativo) en forma de su sal.

Se añadió K₂CO₃ (6,9 g, 50 mmol) a una solución de la sal TFA (2,50 g, 16,6 mmol) y 2-bromoacetato de bencilo (4,30 g, 18,8 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se vertió en agua (300 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (300 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (400 ml) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 50:1) para proporcionar (3,0 g, rendimiento del 68 %) en forma de un aceite de color amarillo.

A una solución del compuesto 2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)acetato de bencilo (400 mg, 1,61 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió Pd/C (10 %, 100 mg) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró para proporcionar ácido 2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)acético (250 mg, cuantitativo) en forma de un sólido incoloro, que se usó directamente sin purificación adicional.

Ejemplo 51

Ácido (*S*)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-carboxílico y ácido (*R*)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-carboxílico:



Una solución de 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (50 g, 0,29 mol) en DMF-DMA (275 ml) se calentó a 110°C durante 12 h. La mezcla se concentró y se calentó a reflujo hidrazina hidrato (73,5 g, 1,47 mol) en etanol (1000 ml) durante una noche. La mayor parte del etanol se eliminó y la mezcla restante se trató con agua (400 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (400 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (400 ml) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 30:1) para proporcionar 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-carboxilato de etilo en bruto (18 g) en forma de un sólido incoloro.

A una solución de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-carboxilato de etilo (3,00 g, 15,5 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió agua (10 ml) e hidróxido de litio hidrato (780 mg, 5,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró para eliminar la mayor parte del metanol. La mezcla restante se acidificó con HCl acuoso diluido a pH = 4 y después se concentró. El residuo se secó al vacío para proporcionar el ácido correspondiente (1,7 g, rendimiento del 66 %) en forma de un sólido incoloro, que se usó directamente sin purificación adicional.

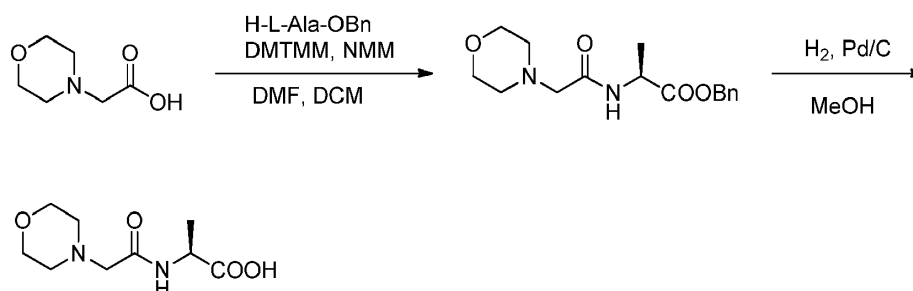
Una mezcla del ácido (1,7 g, 10 mmol) y SOCl₂ (2,5 g, 21 mmol) en metanol (20 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 30:1) para proporcionar el producto en bruto (1,0 g, rendimiento del 55 %) en forma de un sólido de color amarillo claro, que se separó adicionalmente por HPLC quiral preparativa para proporcionar 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-carboxilato de (*S*)-metilo (0,2 g) y 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-

carboxilato de (*R*)-metilo (0,2), respectivamente.

A una solución de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-carboxilato de (*S*)-metilo (500 mg, 2,80 mmol) en metanol (20 ml) se le añadieron agua (10 ml) e hidróxido de litio hidrato (234 mg, 5,57 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró para eliminar la mayor parte del metanol. La mezcla restante se acidificó con HCl acuoso diluido a pH = 4 y después se concentró. El residuo se secó al vacío para proporcionar ácido (*S*)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-carboxílico (380 mg, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido incoloro, que se usó directamente sin purificación adicional. Se sintetizó 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-5-carboxilato de (*R*)-metilo de una manera similar.

Ejemplo 52

10 Ácido (*S*)-2-(2-morfolinoacetamido)propanoico:

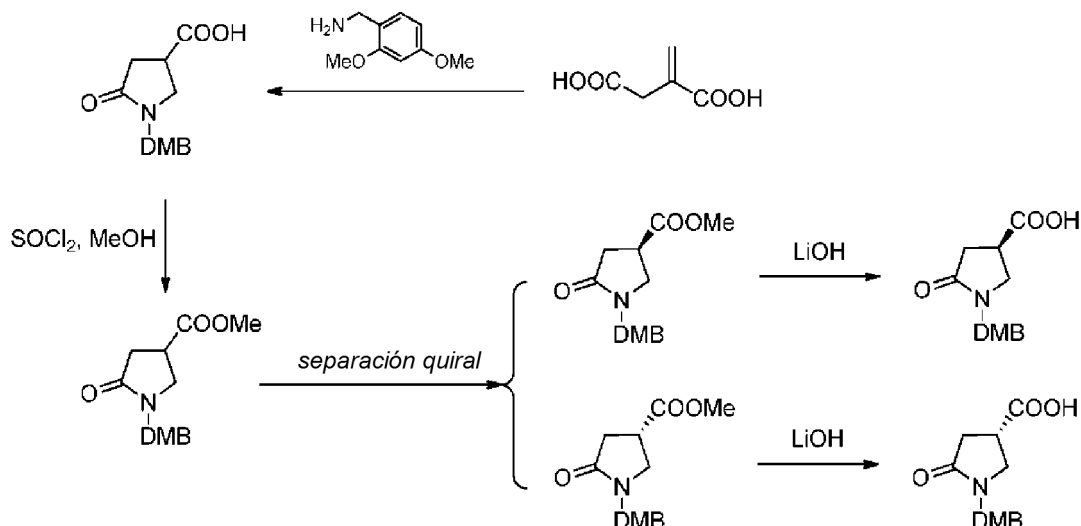


Se añadió DMTMM (76,1 g, 0,276 mol) y N-metilmorfolina (NMM; 32,9 ml, 0,300 mol) a una solución a 0°C de ácido 2-morfolinoacético (20,0 g, 0,138 mmol) y hidrocloreuro de éster bencílico de *L*-alanina (35,7 g, 0,166 mol) en DMF (100 ml) y DCM (200 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y después se concentró. Se añadieron EtOAc (500 ml) y agua (500 ml) al residuo. Las dos capas resultantes se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 500 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/MeOH = 100:3) para proporcionar 2-(2-morfolinoacetamido)propanoato de (*S*)-bencilo (21,1 g, rendimiento del 50 %).

A Pd/C (10 %, 5,0 g) se le añadió una solución de 2-(2-morfolinoacetamido)propanoato de (*S*)-bencilo (20,0 g, 69,0 mmol) en MeOH (200 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 h, después se filtró y se aclaró con MeOH (200 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron a sequedad para proporcionar un producto en bruto que se lavó con EtOAc (2 x 100 ml) y se secó al vacío para proporcionar ácido (*S*)-2-(2-morfolinoacetamido)propanoico (12,8 g, rendimiento del 86 %) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,95 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,70 (m, 4H), 3,08 (d, *J* = 15,4 Hz, 2H), 2,40-2,55 (m, 4H), 1,30 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 53

Ácido (*R*)-1-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico y ácido (*S*)-1-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico:



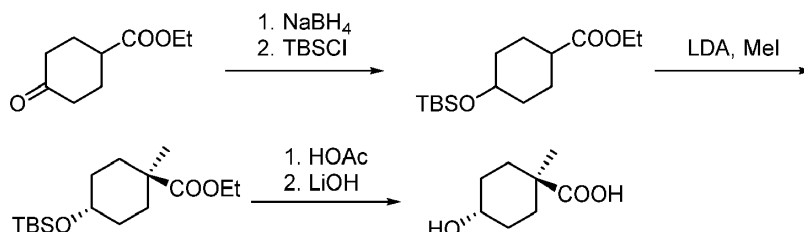
A una solución de ácido itacónico (13,0 g, 100 mmol) en tolueno (50 ml) se le añadió una solución de 2,4-dimetoxibencilamina (17,54 g, 105,0 mmol) en tolueno (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 h a reflujo. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo se trató con éter dietílico (100 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y EtOAc y se secó para proporcionar ácido 1-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (20,0 g, rendimiento del 71 %) en forma de un sólido incoloro.

Se añadió gota a gota SOCl_2 (6,4 g, 54 mmol) a metanol (40 ml) seguido de adición de ácido 1-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (5,0 g, 18 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se calentó a reflujo durante 7 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 6:1 a 2:1) para proporcionar 1-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxopirrolidin-3-carboxilato de metilo (una mezcla de dos enantiómeros, 4,3 g, rendimiento del 81 %) en forma de un aceite incoloro. Los dos enantiómeros se separaron por HPLC prep. quiral.

Se añadió LiOH (1,36 g, 32,5 mmol) a una solución de 1-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxopirrolidin-3-carboxilato de (R)-metilo (3,18 g, 10,9 mmol) en THF/H₂O (1:1, 40 ml) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. El THF se eliminó y la solución acuosa resultante se lavó con éter dietílico (50 ml x 2). La fase acuosa se ajustó a pH = 5 con HCl acuoso 3 N y la mezcla resultante se extrajo con DCM (40 ml x 3). Los extractos combinados se lavaron con agua (100 ml x 3) y salmuera (100 ml x 1), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron para proporcionar el compuesto ácido (R)-1-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico (2,76 g, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido incoloro. Se preparó ácido (S)-1-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxopirrolidin-3-carboxílico usando el mismo método.

Ejemplo 54

Ácido (1*r*,4*r*)-4-hidroxi-1-metilciclo hexanocarboxílico:



Se añadió en porciones NaBH_4 (12,7 g, 0,34 mol) a una solución de 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (52,0 g, 0,31 mol) en etanol (300 ml) a 0°C durante un periodo de 0,5 h con agitación. La suspensión se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se inactivó con HCl acuoso 1N (100 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (500 ml). La solución resultante se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (300 ml x 3) y salmuera (300 ml x 1), se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a sequedad para dar el alcohol correspondiente.

El alcohol se disolvió en DMF (300 ml) y se añadió imidazol (51,4 g, 0,450 mol). Se añadió gota a gota una solución de TBSCl (54,4 g, 0,360 mol) en THF (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió agua (300 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (300 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con KHSO_4 acuoso al 5 % (300 ml x 3), NaHCO_3 acuoso saturado (300 ml x 3), y salmuera (300 ml x 1), respectivamente. La solución orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/Hexano = 1:30) para proporcionar 4-(*tert*-butildimetilsililoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo (48,0 g, rendimiento del 54 % en dos etapas) en forma de un aceite.

Se añadió gota a gota LDA (solución 2 M, 7,70 ml, 15,4 mmol) a una solución de 4-(*tert*-butildimetilsililoxi)ciclohexanocarboxilato de etilo (4,0 g, 14 mmol) en THF (30 ml) a -78°C con agitación. La mezcla se agitó durante 1 h seguido de adición gota a gota de yodometano (2,20 g, 15,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 0,5 h y después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con agua (200 ml) y la mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (200 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml x 1), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano/EtOAc = 100:1) para proporcionar 4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-metilciclohexanocarboxilato de *trans*-etilo (2,3 g, rendimiento del 60 %) en forma de un aceite.

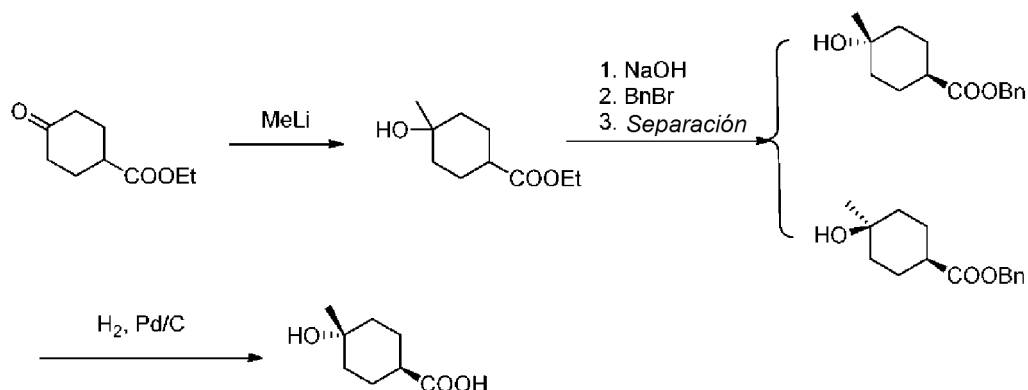
Se añadió gota a gota ácido acético (2,0 ml) a una solución de 4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-metilciclohexanocarboxilato de *trans*-etilo (2,0 g, 7,0 mmol) en THF (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 3 h. La mezcla se concentró y después se diluyó con agua (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (50 ml x 3). Los extractos combinados se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado (50 ml x 3) y salmuera (100 ml x 1), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron para proporcionar el

alcohol.

El alcohol se trató con una solución de hidróxido de litio-H₂O (100 mg, 25 mmol) en agua/THF (10 ml/4 ml) durante 30 min. El THF se eliminó y la solución acuosa se acidificó a pH = 3-4 con HCl acuoso 1 N. La mezcla resultante se concentró a sequedad para proporcionar ácido *trans*-4-hidroxi-1-metilciclo hexanocarboxílico en bruto (150 mg, rendimiento del 13 %), que se usó directamente sin purificación adicional.

Ejemplo 55

Ácido (1*r*,4*r*)-4-hidroxi-4-metilciclohexanocarboxílico:



A una solución de 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (4,00 g, 23,5 mmol) en éter dietílico (80 ml) se le añadió MeLi (37,6 ml, 1 M en éter dietílico) a -60°C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -60°C durante 30 min. Se añadió NH₄Cl acuoso saturado (50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml) y agua (150 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 10: 1) para proporcionar 4-hidroxi-4-metilciclohexanocarboxilato de etilo (1,8 g, rendimiento del 41 %) en forma de un aceite.

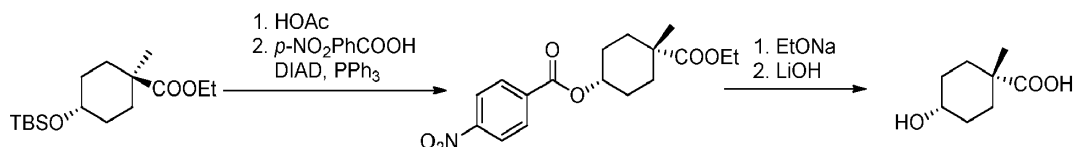
Se añadió NaOH (0,58 g, 14,5 mmol) a una solución de 4-hidroxi-4-metilciclohexanocarboxilato de etilo (1,8 g, 9,7 mmol) en etanol/H₂O (30 ml/15 ml) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 12 h. La mezcla se concentró para proporcionar el ácido correspondiente en forma de su sal sódica.

Se añadió bromuro de bencilo (3,3 g, 19 mmol) a una suspensión del ácido (sal sódica) en DMF (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se añadió agua (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml) y agua (150 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc = 6:1 a 4:1) para proporcionar (507 mg, rendimiento del 21 %) y 4-hidroxi-4-metilciclohexanocarboxilato de *cis*-bencilo (748 mg, rendimiento del 31 %), respectivamente.

A una solución de 4-hidroxi-4-metilciclohexanocarboxilato de (1*r*,4*r*)-bencilo (500 mg, 2,00 mmol) en THF (20 ml) se añadió Pd/C (50 mg, 10 %). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (1*r*,4*r*)-4-hidroxi-4-metilciclo hexanocarboxílico (260 mg, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se sintetizó ácido (1*s*,4*s*)-4-hidroxi-4-metilciclo hexanocarboxílico de una manera similar.

Ejemplo 56

Ácido (1*s*,4*s*)-4-hidroxi-1-metilciclohexanocarboxílico:



Se añadió gota a gota ácido acético (2 ml) a una solución de 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-metilciclohexanocarboxilato de (1*r*,4*r*)-etilo (2,0 g, 7 mmol) en THF (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 3 h. La mezcla se concentró y se añadió agua (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml x 3) y los extractos combinados se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml x 3) y salmuera (100 ml x 1), se secaron sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía

en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc = 3:1) para proporcionar el alcohol correspondiente (1,1 g, rendimiento del 84 %) en forma de un aceite.

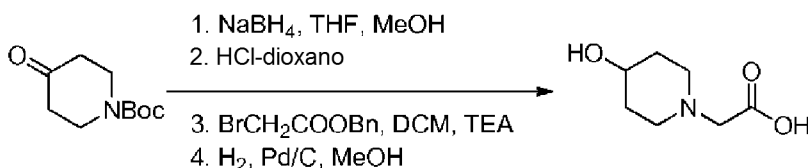
El alcohol (1,0 g, 5,4 mmol), ácido 4-nitrobenzoico (1,2 g, 7,0 mmol) y trifenilfosfina (2,11 g, 8,10 mmol) se disolvieron en THF (40 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C en una atmósfera de N₂ y se añadió gota a gota DIAD (1,74 g, 8,60 mmol) durante 0,5 h. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C y después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Se añadieron EtOAc (100 ml) y agua (100 ml) y las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml x 1), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc = 5:1) para proporcionar 4-nitrobenzoato de *cis*-4-(etoxicarbonil)-4-metilciclohexilo (1,2 g, rendimiento del 66 %).

Se añadió 4-nitrobenzoato de *cis*-4-(etoxicarbonil)-4-metilciclohexilo (970 mg, 2,90 mmol) a una solución recién preparada de NaOEt (14,5 mmol) en EtOH (40 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 6 h a temperatura ambiente y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/EtOAc = 3:1) para proporcionar 4-hidroxi-1-metilciclohexanocarboxilato de (1*s*,4*s*)-etilo (400 mg, rendimiento del 74 %).

Se trató 4-hidroxi-1-metilciclohexanocarboxilato de (1*s*,4*s*)-etilo con una solución de hidróxido de litio-H₂O (361 mg, 8,6 mmol) en agua/THF (10 ml/4 ml) durante 30 min. Se eliminó el THF y la solución acuosa se acidificó a pH = 3-4 con HCl 1*N*. La mezcla se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto en bruto ácido *cis*-4-hidroxi-1-metilciclohexanocarboxílico (cuantitativo), que se usó directamente sin purificación adicional.

Ejemplo 57

Ácido 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acético:



Se añadió en porciones borohidruro sódico (5,7 g, 0,15 mol) a una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (15 g, 75 mmol) en THF/MeOH (150 ml/30 ml) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -10 °C y después se vertió en hielo-agua (300 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (300 ml x 3) y los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron para proporcionar 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (13,2 g, rendimiento del 87 %).

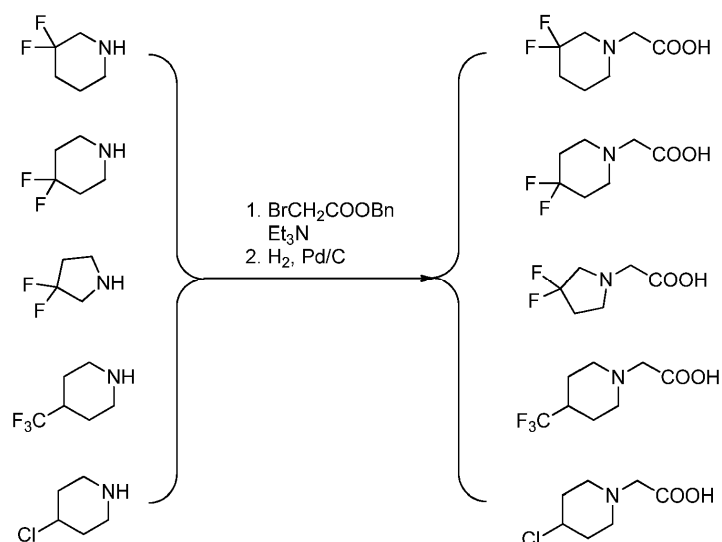
Se trató 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo con una solución de HCl 6 *N*/dioxano (20 ml) y la mezcla se dejó reposar durante 20 min a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó para proporcionar piperidin-4-ol (sal HCl, 9,0 g, cuant.).

A piperidin-4-ol (sal HCl, 9,0 g) se le añadió una solución de 2-bromoacetato de bencilo (15,0 g, 65,7 mmol) en diclorometano (100 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió trietilamina (27,6 ml, 0,200 mol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (100 ml x 3). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol = 20:1 a 10:1) para proporcionar 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetato de bencilo (8,3 g, rendimiento del 51 %).

Una mezcla de 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetato de bencilo (1,0 g, 4,0 mmol) y Pd/C (0,1 g) en metanol (20 ml) se hidrogenó durante 1 h a temperatura ambiente. El Pd/C se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a sequedad para proporcionar ácido 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acético (0,6 g, rendimiento del 94 %).

Ejemplo 58

Ácido 2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)acético, ácido 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)acético, ácido 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)acético, ácido 2-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)acético, y ácido 2-(4-cloropiperidin-1-il)acético:



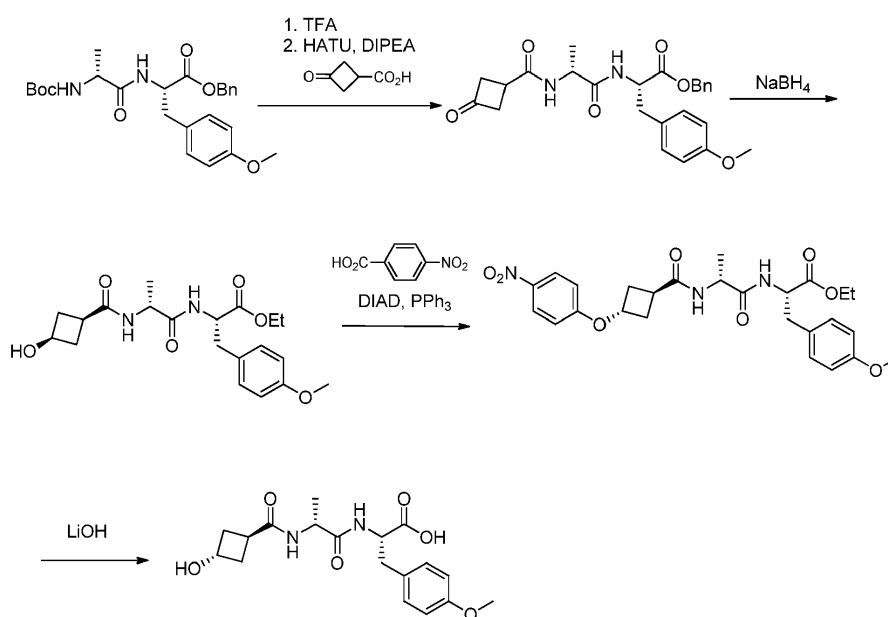
Se añadió trietilamina (0,660 ml, 4,76 mmol) a una solución de 3,3-difluoropiperidin-HCl (500 mg, 3,17 mmol) y 2-bromoacetato de bencilo (763 mg, 3,33 mmol) en cloruro de metileno (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se lavó con hidróxido sódico acuoso 1 N y agua, sucesivamente. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano/EtOAc = 25:1) para proporcionar éster bencilico del ácido 2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)acético (486 mg, rendimiento del 56 %) en forma de un aceite de color amarillo.

A una solución de éster bencilico de ácido 2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)acético (486 mg, 0,850 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió Pd/C (10 %, 100 mg). La suspensión se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 h. El catalizador se eliminó por filtración y se lavó con MeOH (5 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron a sequedad para proporcionar ácido 2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)acético (292 mg, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color verdusco amarillo, que se usó directamente sin purificación adicional.

Los siguientes compuestos se sintetizaron de una manera similar: ácido 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)acético, ácido 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)acético, ácido 2-(4-(trifluorometil)piperidin-1-il)acético, ácido 2-(4-cloropiperidin-1-il)acético

Ejemplo 59

Ácido (S)-2-((R)-2-((1*r*,3*R*)-3-hidroxiciclobutanocarboxamido)propanamido)-3-(4-metoxifenil)propanoico:



A una solución de 2-((R)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanamido)-3-(4-metoxifenil)propanoato de (S)-bencilo (1,2 g, 2,6 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y después se concentró a sequedad para dar la amina en bruto (sal TFA).

A la amine (sal TFA) se suspendió en DCM (20 ml) y se añadieron ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (0,36 g, 3,15 mmol) y HATU (1,09 g, 1,43 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C seguido de adición de DIPEA a pH = 8. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se añadió agua (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc=2:1 a 1:1) para proporcionar 3-(4-metoxifenil)-2-((R)-2-(3-oxociclobutanocarboxamido)propanamido)propanoato de (S)-bencilo (0,99 g, rendimiento del 83 % en dos etapas) en forma de un sólido incoloro.

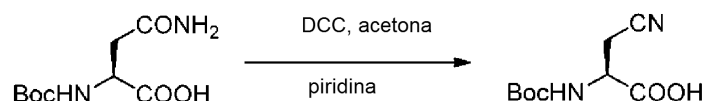
A una solución de 3-(4-metoxifenil)-2-((R)-2-(3-oxociclobutanocarboxamido)propanamido)propanoato de (S)-bencilo (0,99 g, 2,2 mmol) en etanol (20 ml) se le añadió NaBH₄ (0,17 g, 4,4 mmol) en tres porciones durante 20 min. Después de la adición completa, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml). Se eliminó etanol a presión reducida y el residuo se extrajo con DCM (50 ml x 2). Los productos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/metanol = 10:1) para proporcionar 2-((R)-2-((1s,3S)-3-hidroxociclobutanocarboxamido)propanamido)-3-(4-metoxifenil)propanoato de (S)-etilo (0,62 g, rendimiento del 63 %) en forma de un sólido incoloro.

A una solución de 2-((R)-2-((1s,3S)-3-hidroxociclobutanocarboxamido)propanamido)-3-(4-metoxifenil)propanoato de (S)-etilo (0,62 g, 1,6 mmol), ácido 4-nitrobenzoico (0,53 g, 3,2 mmol) y trifenilfosfina (0,88 g, 3,4 mmol) en THF (20 ml) se le añadió DIAD (0,660 ml, 3,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 2 d y se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 ml x 2) y los productos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 3-(4-metoxifenil)-2-((R)-2-((1r,3R)-3-(4-nitrofenoxi)ciclobutano carboxamido)propanamido)propanoato de (S)-etilo (0,59 g, rendimiento del 73 %) en forma de un sólido incoloro.

A una solución de 3-(4-metoxifenil)-2-((R)-2-((1r,3R)-3-(4-nitrofenoxi)ciclobutano carboxamido)propanamido)propanoato de (S)-etilo (0,59 g, 1,1 mmol) en CH₃OH/H₂O (15 ml, 2:1) se le añadió LiOH·H₂O (0,14 g, 3,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró. Se añadió agua (50 ml) al residuo y la mezcla resultante se lavó con DCM (50 ml x 2). La fase acuosa se acidificó con HCl acuoso diluido a pH = 3-4 y después se lavó de nuevo con DCM (50 ml x 2). La fase acuosa se concentró al vacío para proporcionar ácido (S)-2-((R)-2-((1r,3R)-3-hidroxociclobutanocarboxamido)propanamido)-3-(4-metoxifenil)propanoico en bruto (0,46 g, rendimiento del 84%) en forma de un sólido incoloro, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 60

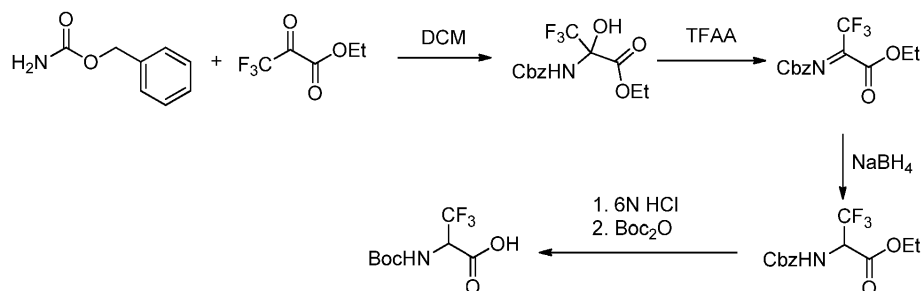
Ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-cianopropanoico:



A una solución de diciclohexilcarbodiimida (DCC, 8,3 g, 40 mmol) en acetona (100 ml) se le añadió gota a gota una suspensión de Boc-asparagina (9,3 g, 40 mmol) en piridina (50 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (400 ml) y la solución se lavó con HCl acuoso 2 N (20 ml x 3) y salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró para proporcionar ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-cianopropanoico (5,5 g, rendimiento del 56 %), que se usó directamente sin purificación adicional.

Ejemplo 61

Ácido 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3,3,3-trifluoropropanoico:



A una solución de 3,3,3-trifluoro-2-oxopropanoato de etilo (30 g, 176 mmol) en diclorometano (1 l) se le añadió carbamato de bencilo (26,6 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para proporcionar 2-(benciloxycarbonilamino)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanoato de etilo (49,0 g, rendimiento del 87 %), que se usó directamente sin purificación adicional.

5 A una solución de 2-(benciloxycarbonilamino)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropanoato de etilo (49,0 g, 153 mmol) en éter dietílico (350 ml) se le añadió gota a gota TFAA (35,3 g, 168 mmol) a 0 °C seguido de adición gota a gota de piridina (26,5 g, 336 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 6 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar 2-(benciloxycarbonilimino)-3,3,3-trifluoropropanoato de etilo (45,0 g, rendimiento del 97 %), que se usó directamente sin purificación adicional.

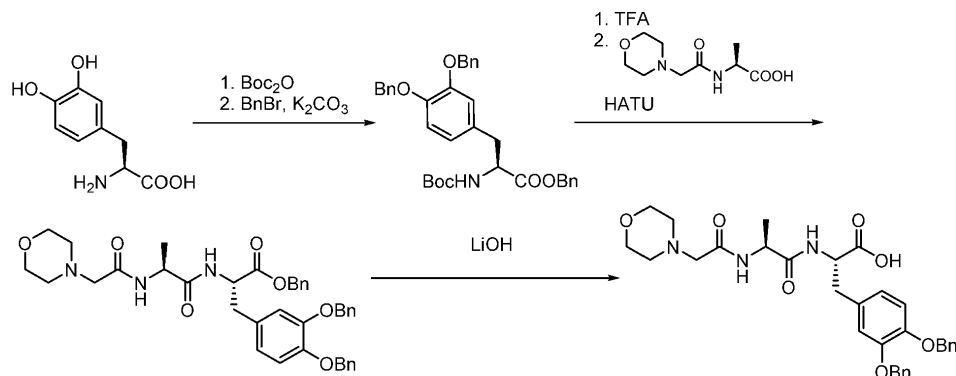
10 A una solución de 2-(benciloxycarbonilimino)-3,3,3-trifluoropropanoato de etilo (45,0 g, 148,5 mmol) en éter dietílico (300 ml) se le añadió en porciones borohidruro sódico (11,3 g 297 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La reacción se interrumpió cuidadosamente con agua (100 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (200 ml x 2), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo = 1:9) para proporcionar 2-(benciloxycarbonilamino)-3,3,3-trifluoropropanoato de etilo (22,0 g, rendimiento del 48 %).

Una suspensión de 2-(benciloxycarbonilamino)-3,3,3-trifluoropropanoato de etilo (5,0 g, 16,4 mmol) en HCl acuoso 6N (200 ml) se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida.

20 El residuo se suspendió en acetonitrilo (100 ml) y se añadieron trietilamina (4,96 ml, 36 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (3,9 g, 18 mmol). La solución de color amarillo pálido se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se diluyó con diclorometano (400 ml). La solución resultante se lavó con HCl acuoso 1N (100 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se lavó con éter de petróleo (100 ml) para proporcionar ácido 2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3,3,3-trifluoropropanoico (3,0 g, rendimiento del 75 %) en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo 62

Ácido (S)-3-(3,4-bis(benciloxi)fenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanoico:



30 Se suspendió L-Dopa (10,0 g, 50 mmol) en agua (100 ml) y acetona (100 ml) y se añadió NaOH acuoso 2N para ajustar el pH = 8. Se añadió Boc₂O (10,5 g, 50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. El disolvente orgánico se eliminó. La solución acuosa se lavó con éter etílico (100 ml x 3) y después se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2N a pH = 3. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (200 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml x 1), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron para proporcionar Boc-L-dopa (15,1 g, cuantitativo), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 Se añadió K₂CO₃ (21,0 g, 150 mmol) a una solución de Boc-L-dopa (10,0 g, 33 mmol) en acetonitrilo (100 ml) seguido de adición de bromuro de bencilo (21,0 g, 123 mmol). La suspensión se calentó a 50-60 °C durante 4 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con acetonitrilo (50 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano/EtOAc = 20:1) para proporcionar 3-(3,4-bis(benciloxi)fenil)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)propanoato de (S)-bencilo (15,3 g, rendimiento del 80 %).

40 Se añadió TFA (2 ml) a una solución de 3-(3,4-bis(benciloxi)fenil)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)propanoato de (S)-bencilo (1,9 g, 3,1 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) a 0 °C con agitación. La mezcla se agitó durante 1 h y se concentró a sequedad. El residuo se destiló azeotrópicamente tres veces con EtOAc (5 ml para cada porción) para eliminar el TFA residual y la amina se obtuvo en forma de su sal, que se usó directamente sin purificación adicional.

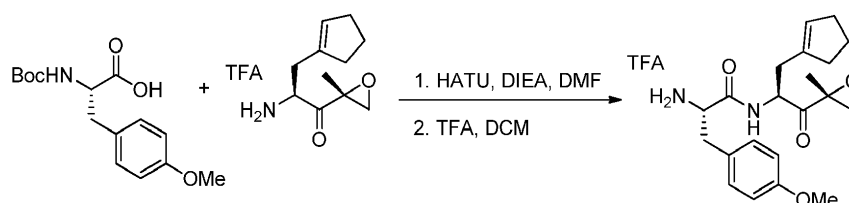
45

Se añadieron HATU (1,9 g, 5,1 mmol) y *N*-metilmorfolina (1,5 g, 15 mmol) a una solución de amine (sal TFA, 3,4 mmol) y ácido (*S*)-2-(2-morfolinoacetamido)propanoico (800 mg, 3,70 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) y DMF (10 ml) a 0 °C con agitación. La suspensión se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno/metanol = 20:1) para proporcionar 3-(3,4-bis(benciloxi)fenil)-2-((*S*)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanoato de (*S*)-bencilo (1,70 g, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido incoloro.

Una solución de LiOH (279 mg, 6,6 mmol) en agua (6 ml) se añadió a una solución de 3-(3,4-bis(benciloxi)fenil)-2-((*S*)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanoato de (*S*)-bencilo (1,1 g, 1,66 mmol) en MeOH (30 ml) a 0 °C con agitación. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h y después se acidificó con HCl acuoso 2 N a pH = 3. La mezcla resultante se concentró y el residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 63

Sal TFA de (*S*)-2-Amino-*N*-((*S*)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(4-metoxifenil)propanamida:



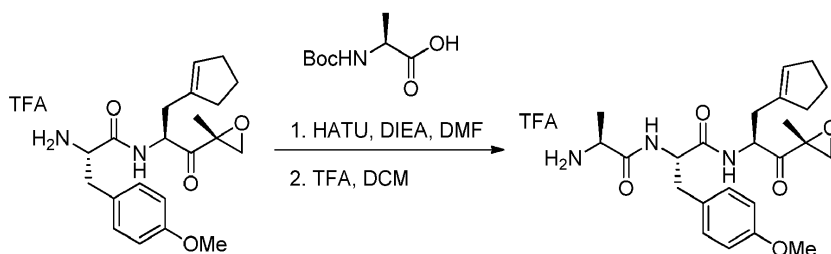
A ácido (*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-metoxifenil)propanoico (2,00 g, 6,78 mmol) y (*S*)-2-amino-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)propan-1-ona (1,98 g, 6,78 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C se le añadió HATU (3,00 g, 8,36 mmol) seguido de DIEA (5,90 ml, 33,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min y después se inactivó con NaHCO₃ (sat., ac.), se extrajo con EtOAc (2 x), se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (1:1 de hexanos/EtOAc) proporcionó ((*S*)-1-(((*S*)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (2,62 g, 82 %) en forma de un aceite incoloro. MS (EI) para C₂₆H₃₆N₂O₆, observado 473,3 (MH)⁺.

A ((*S*)-1-(((*S*)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (0,99 g, 2,1 mmol) se le añadieron DCM (5 ml) y TFA (5 ml). La mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 30 min, después se concentró para proporcionar (*S*)-2-amino-*N*-((*S*)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(4-metoxifenil)propanamida en bruto (cuant.) y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (EI) para C₂₁H₂₈N₂O₄, observado 373,2 (MH)⁺.

Se sintetizó (*S*)-2-amino-*N*-((*S*)-3-ciclohexenil-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(4-(metilsulfonil)fenil)propanamida de una manera similar.

Ejemplo 64

(*S*)-2-((*S*)-2-Aminopropanamido)-*N*-((*S*)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(4-metoxifenil)propanamida (sal TFA):



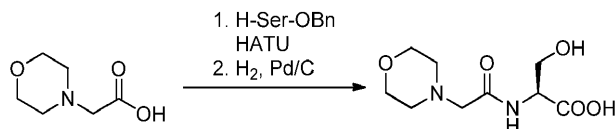
A (*S*)-2-amino-*N*-((*S*)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(4-metoxifenil)propanamida (sal TFA, 2,00 g, 4,26 mmol) y ácido (*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoico (805 mg, 4,26 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C se le añadió HATU (1,94 g, 5,11 mmol) seguido de DIEA (4,37 ml, 25,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min y después se inactivó con NaHCO₃ (sat., ac.), se extrajo con EtOAc (2 x), se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (1:1 de hexanos/EtOAc) proporcionó ((*S*)-1-(((*S*)-1-(((*S*)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (1,94 g, 84 %) en forma de un aceite incoloro. MS (EI) para C₂₉H₄₁N₃O₇, observado 544,3 (MH)⁺.

A ((*S*)-1-(((*S*)-1-(((*S*)-3-(ciclopent-1-en-1-il)-1-((*R*)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (1,94 g, 2,18 mmol) se le añadieron DCM (10 ml) y

TFA (10 ml). La mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 30 min después se concentró para proporcionar ((S)-1-(((S)-1-(((S)-3-(cicloprop-1-en-1-il)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)amino)-3-(4-metoxifenil)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo en bruto (cuant.) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (EI) para $C_{24}H_{33}N_3O_5$, observado 444,2 (MH)⁺.

5 Ejemplo 65

Ácido (S)-3-hidroxi-2-(2-morfolinoacetamido)propanoico:



Se añadieron HATU (25,2 g, 66,0 mmol) y DIPEA (20 ml) a una solución de ácido 2-morfolinoacético (8,00 g, 55,0 mmol) y *L*-serina bencil éster (sal HCl, 12,7 g, 55,0 mmol) en DMF (150 ml) a 0 °C con agitación. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 8 h. EtOAc (500 ml) y se añadió agua (500 ml) y las dos capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (300 ml x 3) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml x 3), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($CH_2Cl_2/MeOH = 20:1$) para proporcionar el éster bencílico (8,1 g, rendimiento del 47 %).

Se añadió Pd/C (3 g, 10 %) a una solución de éster (8,1 g, 25 mmol) en THF (80 ml) y H_2O (20 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante una noche y después se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (S)-3-hidroxi-2-(2-morfolinoacetamido)propanoico (5,5 g, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido incoloro.

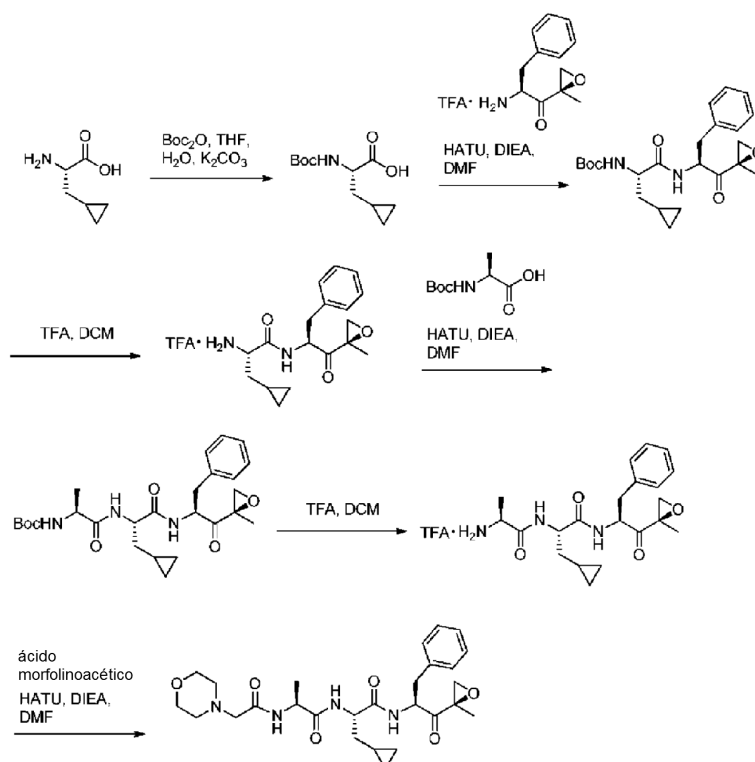
Ejemplo 66

La sal TFA (S)-2-amino-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-3-fenilpropan-1-ona se preparó usando métodos descritos en la siguiente referencia: WO2007/149512A2.

Procedimientos sintéticos generales

Ejemplo 67

(S)-3-ciclopropil-N-((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (C-1224):



A ácido (S)-2-amino-3-ciclopropilpropanoico (600 mg, 4,65 mmol) en THF (3 ml) y agua (3 ml) se le añadieron K₂CO₃ (2,20 g, 16,0 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,31 g, 6,03 mmol). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 12 h, la mezcla se concentró y se lavó con éter dietílico. La capa acuosa se acidificó con ácido cítrico a pH ~3, después se extrajo con DCM (3 x), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-ciclopropilpropanoico en bruto (1,13 g, cuant.) se proporcionó en forma de un aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (EI) para C₁₁H₁₉NO₄, observado 230,1 (MH⁺).

A ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-ciclopropilpropanoico (1,02 g, 4,44 mmol) se le añadieron sal TFA (S)-2-amino-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-3-fenilpropan-1-ona (1,34 g, 4,44 mmol), HATU (2,02 g, 5,33 mmol), y DMF (10 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió DIEA (3,09 ml, 17,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se interrumpió con bicarbonato sódico (sat.), se extrajo con acetato de etilo (2 x), se secó con sulfato sódico, se filtró, y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0-70 %/heptano) proporcionó ((S)-3-ciclopropil-1-(((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (1,33 g, 72 %) en forma de un sólido incoloro. MS (EI) para C₂₃H₃₂N₂O₅, observado 417,3 (MH⁺).

A ((S)-3-ciclopropil-1-(((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (663 mg, 1,59 mmol) se le añadieron DCM (2,5 ml) y TFA (2,5 ml). La mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 30 min antes de concentrarse para proporcionar sal TFA de (S)-2-amino-3-ciclopropil-N-((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)propanamida (657 mg, cuant.) en forma de un aceite de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (EI) para C₂₀H₂₄F₃N₂O₄, observado 317,2 [M-TFA]⁺.

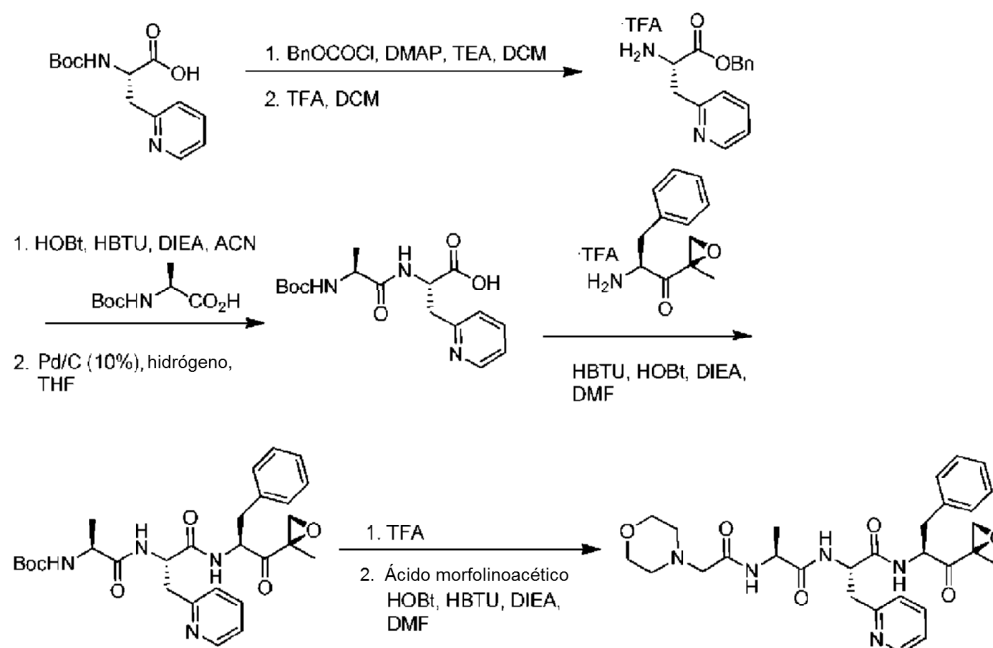
A sal TFA de (S)-2-amino-3-ciclopropil-N-((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)propanamida (657 mg, 1,59 mmol) se le añadieron ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoico (601 mg, 3,18 mmol), HATU (1,40 g, 3,67 mmol), y DMF (5 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió DIEA (1,11 ml, 6,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se interrumpió con bicarbonato sódico (sat.), se extrajo con acetato de etilo (2 x), se secó con sulfato sódico, se filtró, y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0-80 %/heptano) proporcionó ((S)-1-(((S)-3-ciclopropil-1-(((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (380 mg, 49 %) en forma de un sólido incoloro. MS (EI) para C₂₆H₃₇N₃O₆, observado 488,4 (MH⁺).

A ((S)-1-(((S)-3-ciclopropil-1-(((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (380 mg, 0,779 mmol) se le añadieron DCM (2,5 ml) y TFA (2,5 ml). La mezcla se dejó reposar a temperatura ambiente durante 30 min antes de concentrarse para proporcionar sal TFA de (S)-2-((S)-2-aminopropanamido)-3-ciclopropil-N-((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)propanamida (377 mg, cuant.) en forma de un aceite de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (EI) para C₂₃H₂₉F₃N₃O₅, observado 388,3 [M-TFA]⁺.

A sal TFA (S)-2-((S)-2-aminopropanamido)-3-ciclopropil-N-((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)propanamida (377 mg, 0,779 mmol) se le añadieron ácido 2-morfolinoacético (226 mg, 1,56 mmol), HATU (622 mg, 1,64 mmol), y DMF (4 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió DIEA (0,68 ml, 3,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se interrumpió con bicarbonato sódico (sat.), se extrajo con acetato de etilo (2 x), se secó con sulfato sódico, se filtró, y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (3:1 de DCM/acetato de etilo + metanol al 0-10 %) proporcionó (S)-3-ciclopropil-N-((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (320 mg, 80 %) en forma de un sólido incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,5 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,32 - 7,22 (m, 3H), 7,16 - 7,14 (m, 2H), 6,67 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 6,47 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 4,86 - 4,81 (m, 1H), 4,43 (q, J= 6,8 Hz, 2H), 4,34 (dd, J= 14,4, 6,8 Hz, 1H), 3,74 - 3,72 (m, 4H), 3,30 (d, J= 4,8 Hz, 1H), 3,14 (dd, J= 14,0, 5,2 Hz, 1H), 3,04 (d, J= 4,8 Hz, 2H), 2,92 (d, J= 4,8 Hz, 1H), 2,83 (dd, J= 14,0, 7,8 Hz, 1H), 2,54 - 2,52 (m, 4H), 1,56 (t, J= 6,8 Hz, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,35 (d, J= 7,2 Hz, 3H), 0,41 - 0,36 (m, 2H), 0,05 - 0,00 (m, 2H). MS (EI) para C₂₇H₃₈N₄O₆, observado 515,4 (MH⁺).

Ejemplo 68

(S)-N-((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)-3-(piridin-2-il)propanamida (C-1505):



A ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(piridin-2-il)propanoico (1,00 g, 3,76 mmol) en DCM (10 ml) se le añadieron TEA (0,974 ml, 7,52 mmol) y DMAP (23 mg, 0,188 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió BnCOCl (635 ml, 4,51 mmol) a través de un embudo de adición durante 20 min. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche, momento en el que se inactivó con bicarbonato sódico (sat.), se extrajo con acetato de etilo (2 x), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0-50 %/hexanos + TEA al 1 %) proporcionó 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(piridin-2-il)propanoato de (S)-bencilo (0,558 g, 42 %) en forma de un sólido de color pardo claro. MS (EI) para $C_{20}H_{24}N_2O_4$, observado 257,2 $[M-Boc]^+$.

A 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(piridin-2-il)propanoato de (S)-bencilo (0,558 g, 1,57 mmol) se le añadió DCM (2 ml) seguido de TFA (2 ml). La mezcla de reacción se dejó reposar durante 1 h, momento en el que se concentró para proporcionar sal TFA de 2-amino-3-(piridin-2-il)propanoato de (S)-bencilo (rendimiento cuant.) en forma de un aceite de color amarillo. MS (EI) para $C_{17}H_{16}F_3N_2O_3$, observado 257,2 $[M-TFA]^+$.

A ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoico (495 mg, 2,62 mmol) se le añadieron sal TFA de 2-amino-3-(piridin-2-il)propanoato de (S)-bencilo (0,82 g, 2,22 mmol), HOBt (482 mg, 3,57 mmol), HBTU (1,35 g, 3,57 mmol), y ACN (10 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió DIEA (1,46 ml, 8,88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se inactivó con bicarbonato sódico (sat.), se extrajo con acetato de etilo (2 x), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar 2-((S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanamido)-3-(piridin-2-il)propanoato de (S)-bencilo en bruto en forma de un sólido incoloro (0,46 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (EI) para $C_{23}H_{29}N_3O_5$, observado 428,3 (MH^+) .

A 2-((S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanamido)-3-(piridin-2-il)propanoato de (S)-bencilo (0,460 g, 1,08 mmol) en THF (10 ml) se le añadió Pd/C (10 %, 500 mg) y se estableció una atmósfera de hidrógeno (globo). Después de 4 h, la reacción se filtró a través de Celite y se concentró para proporcionar ácido (S)-3-(4-metoxifenil)-2-(2-metil-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanoico (0,310 g) en forma de un sólido incoloro. MS (EI) para $C_{16}H_{23}N_3O_5$, observado 337,2 (M^+) .

A ácido (S)-3-(4-metoxifenil)-2-(2-metil-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanoico (0,310 g, 0,920 mmol) se le añadieron sal TFA de (S)-2-amino-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-3-fenilpropan-1-ona (278 mg, 0,920 mmol), HOBt (199 mg, 1,47 mmol), HBTU (558 mg, 1,47 mmol) y DMF (3 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió DIEA (0,607 ml, 3,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se interrumpió con bicarbonato sódico (sat.), se extrajo con acetato de etilo (2 x), se secó con sulfato sódico, se filtró, y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 50-100 %/heptano) proporcionó ((S)-1-(((S)-1-(((S)-1-((S)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)-1-oxo-3-(piridin-2-il)propan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (315 mg, 65 %) en forma de un sólido amorfo incoloro. MS (EI) para $C_{28}H_{36}N_4O_6$, observado 525,3 (M^+) .

A ((S)-1-(((S)-1-(((S)-1-((S)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)-1-oxo-3-(piridin-2-il)propan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (315 mg, 0,600 mmol) se le añadió DCM (4 ml) seguido de TFA (2 ml). La

mezcla de reacción se dejó reposar durante 2 h momento en el que se concentró para proporcionar sal TFA de (S)-2-((S)-2-aminopropanamido)-N-((S)-1-((S)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-3-(piridin-2-il)propanamida en forma de un aceite de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (EI) para $C_{25}H_{28}F_3N_4O_5$, observado 425.3 $[M-TFA]^+$.

5 A sal TFA de (S)-2-((S)-2-aminopropanamido)-N-((S)-1-((S)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-3-(piridin-2-il)propanamida (0,601 mmol asumidos) se le añadió ácido morfolinoacético (174 mg, 1,20 mmol), HOBt (130 mg, 0,962 mmol), HBTU (365 mg, 0,962 mmol) y DMF (3 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió DIEA (0,627 ml, 3,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se interrumpió con bicarbonato sódico (sat.), se extrajo con acetato de etilo (2 x), se secó con sulfato sódico, se filtró, y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (3:1 de DCM/acetato de etilo + metanol al 0-15 %) proporcionó (S)-N-((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)-3-(piridin-2-il)propanamida (121 mg, 37 %) en forma de un sólido incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (ddd, J = 4,9, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,60 (ddt, J = 7,7, 5,6, 1,8, 1,8 Hz, 2H), 7,25 - 7,09 (m, 5H), 7,09 - 6,99 (m, 2H), 4,88 - 4,65 (m, 2H), 4,47 (p, J = 7,1, 7,1, 7,0, 7,0 Hz, 1H), 3,88 - 3,61 (m, 4H), 3,34 - 3,23 (m, 2H), 3,14 (dd, J = 15,2, 6,3 Hz, 1H), 3,08 - 2,94 (m, 3H), 2,88 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 2,76 (dd, J = 14,1, 7,9 Hz, 1H), 2,66 - 2,42 (m, 4H), 1,45 (s, 3H), 1,35 (d, J = 7,1 Hz, 3H). MS (EI) para C₂₉H₃₇N₅O₆, observado 552,4 (MH⁺).

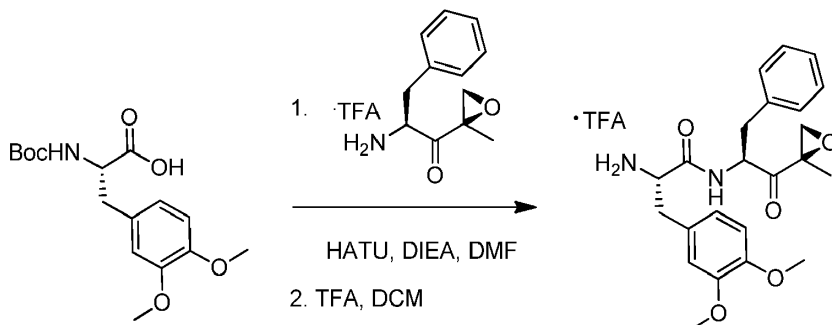
El siguiente compuesto se sintetizó de una manera similar:

(S)-3-(4-metoxifenil)-N-((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-2-(2-(2-morfolinoacetamido)acetamido)propanamida (C-1153):

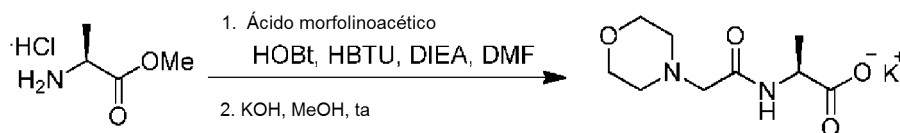
20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (t, J= 5,8, 5,8 Hz, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 3H), 7,07 (s, 2H), 7,00 (s, 2H), 6,86 - 6,76 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 6,19 (d, J= 7,4 Hz, 1H), 4,71 (td, J= 7,8, 7,7, 4,9 Hz, 1H), 4,50 (q, J= 6,9, 6,9, 6,8 Hz, 1H), 3,86 (dd, J= 5,7, 4,0 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,76 - 3,67 (m, 4H), 3,24 (d, J= 5,0 Hz, 1H), 3,07 (dd, J= 14,0, 4,9 Hz, 1H), 2,99 (d, J= 2,9 Hz, 2H), 2,95 (d, J= 6,3 Hz, 1H), 2,93 - 2,83 (m, 2H), 2,68 (dd, J= 14,0, 8,3 Hz, 1H), 2,60 - 2,43 (m, 4H), 1,48 (s, 3H). MS (EI) para C₃₀H₃₅N₄O₇, observado 567,4 (MH⁺).

25 Ejemplo 69

(S)-3-(3,4-dimetoxifenil)-N-((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (C-1160):



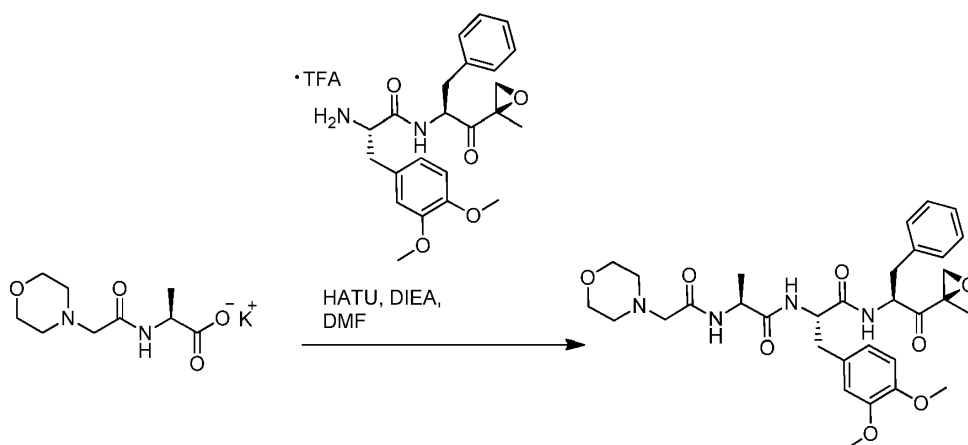
La síntesis de ((S)-3-(3,4-dimetoxifenil)-1-(((S)-1-((S)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo se realizó de forma similar a la síntesis de (S)-3-ciclopropil-N-((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida.



35 A sal HCl 2-aminopropanoato de (S)-metilo (5,0 g, 35,8 mmol) en DMF (30 ml) a 0°C se le añadieron ácido morfolinoacético (5,19 g, 35,8 mmol), HOBt (7,74 g, 57,3 mmol), HBTU (21,7 g, 57,3 mmol), seguido de DIEA (24,9 ml, 0,143 mol). La mezcla se dejó agitar durante 15 min, momento en el que se inactivó con bicarbonato sódico (sat.), se extrajo con acetato de etilo (2 x), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar 2-(2-morfolinoacetamido)propanoato de (S)-metilo (rendimiento cuant.) en forma de un sólido incoloro. MS (EI) para $C_{10}H_{18}N_2O_4$, observado 231,2 (MH⁺).

Se disolvió 2-(2-morfolinoacetamido)propanoato de (S)-metilo en bruto en metanol (10 ml) y KOH (20 ml de una solución 1 N, 0.020 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h. después se concentró, se disolvió en

metanol, y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar (S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanoato potásico (8,38 g, 92 % en 2 etapas) en forma de un aceite incoloro. MS (EI) para $C_9H_{15}KN_2O_4$, observado 217,2 $[M-K]^+$.



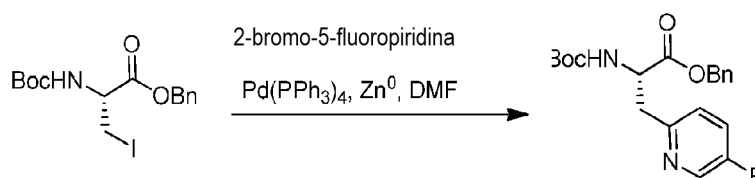
A la sal TFA de (S)-2-amino-3-(3,4-dimetoxifenil)-N-((S)-1-((S)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)propanamida (784 mg, 1,54 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron (S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanoato potásico (470 mg, 1,85 mmol), HATU (702 mg, 1,85 mmol), DIEA (1,02 ml, 6,16 mmol). La mezcla se dejó agita durante 15 min, momento en el que se inactivó con bicarbonato sódico (sat.), se extrajo con acetato de etilo (2 x), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (3:1 de DCM/acetato de etilo + metanol al 0-10 %) seguido de trituración de acetato de etilo/heptano (1:1) proporcionó (S)-3-(3,4-dimetoxifenil)-N-((S)-1-((S)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-2-((R)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (322 mg, 34 %) en forma de un sólido amorfo incoloro. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 6,99 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 2H), 6,86 - 6,68 (m, 3H), 6,64 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,78 - 4,64 (m, 1H), 4,48 (q, J = 7,1, 7,1, 7,0 Hz, 1H), 4,42 - 4,28 (m, 1H), 3,86 (d, J = 4,0 Hz, 6H), 3,69 (t, J = 4,6, 4,6 Hz, 4H), 3,27 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,08 (dd, J = 14,0, 4,9 Hz, 1H), 3,02 - 2,79 (m, 5H), 2,64 (dd, J = 14,0, 8,3 Hz, 1H), 2,45 (q, J = 4,0, 3,9, 3,9 Hz, 4H), 1,49 (s, 2H), 1,30 (d, J = 7,1 Hz, 3H). MS (EI) para $C_{32}H_{42}N_4O_8$, observado 611,3 (MH^+).

El siguiente compuesto se sintetizó de una manera similar:

(S)-3-(4-(dimetilamino)fenil)-N-((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1161**):

^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 3H), 7,06 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,03 - 6,91 (m, 2H), 6,67 - 6,60 (m, 2H), 6,52 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,71 (ddd, J = 8,1, 7,2, 4,9 Hz, 1H), 4,45 (q, J = 6,9, 6,9, 6,9 Hz, 1H), 4,43 - 4,31 (m, 1H), 3,82 - 3,63 (m, 4H), 3,28 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,15 - 3,02 (m, 1H), 3,02 - 2,88 (m, 9H), 2,83 (dd, J = 14,1, 7,0 Hz, 2H), 2,66 (dd, J = 14,0, 8,2 Hz, 1H), 2,57 - 2,37 (m, 4H), 1,49 (s, 3H), 1,29 (d, J = 7,0 Hz, 3H). MS (EI) para $C_{32}H_{43}N_5O_6$, observado 594,3 (MH^+).

(S)-3-(5-fluoropiridin-2-il)-N-((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (C-1154):



A 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-yodopropanoato de (*R*)-*bencilo* (1 g, 2,47 mmol) y cinc (355 mg, 5,45 mmol) se le añadió DMF (2,5 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min en una atmósfera de N_2 a temperatura ambiente y después se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (175 mg, 0,247 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h más en una atmósfera de N_2 , después se diluyó con agua y acetato de etilo, se extrajo con acetato de etilo (2 x), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(5-fluoropiridin-2-il)propanoato de (*S*)-*bencilo* (1,108 g, rendimiento cuant.) en forma de un aceite de color naranja que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (EI) para $C_{20}H_{23}FN_2O_4$, observado 375,2 (MH^+).

El resto de la síntesis de (S)-3-(5-fluoropiridin-2-il)-N-((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**8**) se realizó de manera similar a (S)-N-((S)-3-ciclohexil-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**4**). ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,49 - 8,37 (m, 2H), 8,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,58 (td, J = 8,8,

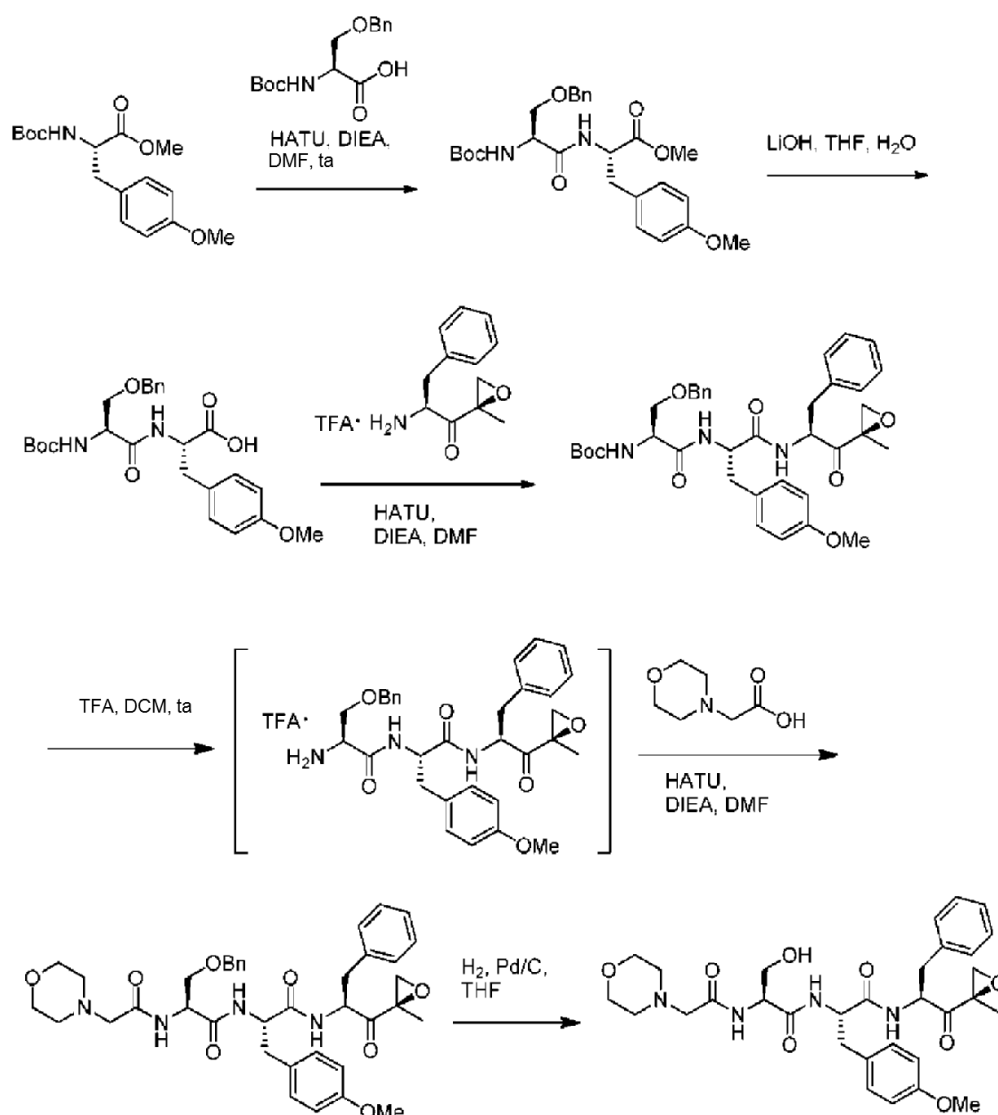
8,8, 3,0 Hz, 1H), 7,40 - 7,08 (m, 6H), 4,66 (td, $J = 9,0, 8,7, 5,0$ Hz, 1H), 4,54 (ddd, $J = 9,3, 7,4, 4,2$ Hz, 1H), 4,28 - 4,14 (m, 1H), 3,65 - 3,48 (m, 4H), 3,19 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,09 (dd, $J = 13,9, 4,8$ Hz, 1H), 3,00 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 2,98 - 2,79 (m, 4H), 2,70 (dd, $J = 13,9, 9,3$ Hz, 1H), 2,44 - 2,28 (m, 4H), 1,36 (s, 3H), 1,09 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{29}H_{36}F_5O_6$, observado 568,1 (MH^+).

- 5 (S)-N-((S)-3-(4-hidroxifenil)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxopropan-2-il)-3-(4-metoxifenil)-2-((S)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamido)propanamida (**C-1162**):

Se sintetizó siguiendo los métodos usados en la síntesis de **C-1003**. ^1H RMN (400 MHz,) δ 7,43 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,11 - 7,01 (m, 2H), 6,91 - 6,83 (m, 2H), 6,83 - 6,75 (m, 2H), 6,75 - 6,66 (m, 2H), 6,57 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,22 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,70 (dt, $J = 7,8, 4,1, 4,1$ Hz, 1H), 4,48 (q, $J = 7,2, 7,2, 7,1$ Hz, 1H), 4,38 (p, $J = 7,0, 7,0, 6,9, 6,9$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,69 (t, $J = 4,6, 4,6$ Hz, 4H), 3,22 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 3,03 (dd, $J = 14,4, 5,0$ Hz, 1H), 2,99 - 2,82 (m, 5H), 2,58 (dd, $J = 14,1, 8,3$ Hz, 1H), 2,54 - 2,38 (m, 4H), 1,51 (s, 3H), 1,30 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H). MS (EI) para $C_{31}H_{40}N_4O_8$, observado 597,3 (MH^+).

Ejemplo 70

15 (S)-3-hidroxi-N-((S)-3-(4-metoxifenil)-1-(((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamida (**C-1159**):



A ácido (S)-3-(benciloxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico (1,00 g, 3,39 mmol) en DMF (10 ml) a 0°C se le añadió HATU (1,42 g, 3,73 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min para disolver los sólidos, momento en el que se añadieron 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(4-metoxifenil)propanoato de (S)-metilo (0,708 g, 3,39 mmol) y DIEA (1,77 ml, 10,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se inactivó con

bicarbonato sódico (sat.), se extrajo con acetato de etilo (2 x), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar 2-((S)-3-(benciloxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanamido)-3-(4-metoxifenil)propanoato de (S)-metilo en bruto en forma de un aceite de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (EI) para $C_{26}H_{34}N_2O_7$, observado 387,1 (M-Boc).

- 5 A 2-((S)-3-(benciloxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanamido)-3-(4-metoxifenil)propanoato de (S)-metilo en bruto (3,39 mmol asumidos) se le añadieron hidróxido de litio acuoso (5 ml de una solución 2 N) y metanol (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h, después se diluyó con acetato de etilo y agua, se lavó con acetato de etilo (1 x), se acidificó con ácido cítrico, se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar ácido (S)-2-((S)-3-(benciloxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanamido)-3-(4-metoxifenil)propanoico en forma de un sólido amorfo de color blanquecino. MS (EI) para $C_{25}H_{32}N_2O_7$, observado 471,1 (MH⁺).

- 15 A ácido (S)-2-((S)-3-(benciloxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanamido)-3-(4-metoxifenil)propanoico (3,39 mmol asumidos) y HATU (1,45 g, 3,82 mmol) en DMF (10 ml) a 0°C se le añadió sal TFA de (S)-2-amino-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-3-fenilpropan-1-ona (1,05 g, 3,47 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min para disolver los sólidos y se añadió DIEA (2,41 ml, 13,88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 15 min, después se inactivó con bicarbonato sódico (sat.), se extrajo con acetato de etilo (2 x), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar ((S)-3-(benciloxi)-1-(((S)-3-(4-metoxifenil)-1-(((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo en bruto (cuant.) en forma de un aceite de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (EI) para $C_{37}H_{45}N_3O_8$, observado 660,4 (MH⁺).

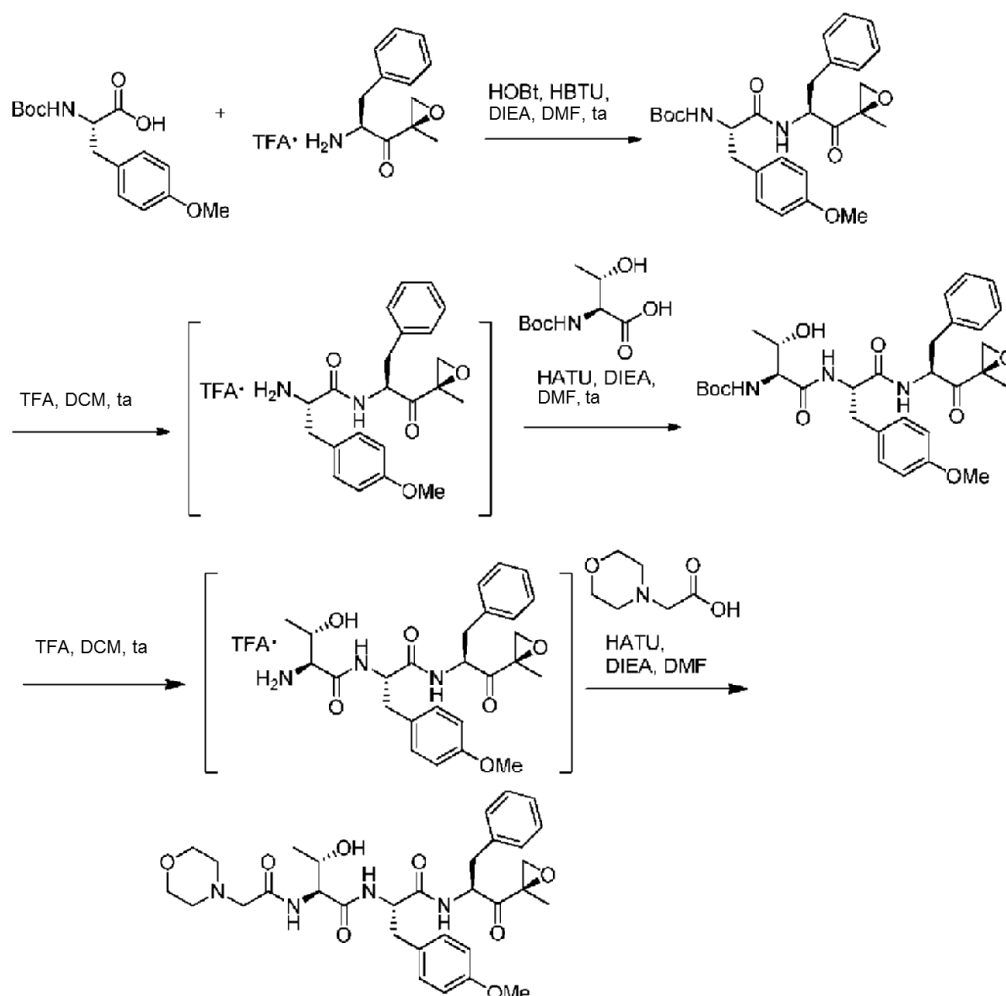
- 20 A ((S)-3-(benciloxi)-1-(((S)-3-(4-metoxifenil)-1-(((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (2,94 mmol asumidos) se le añadieron DCM (10 ml) y TFA (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, momento en el que se concentró y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (EI) para $C_{32}H_{37}N_3O_6$, observado 559,7 (M-TFA).

- 25 A la sal TFA de (S)-2-amino-3-(benciloxi)-N-((S)-3-(4-metoxifenil)-1-(((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)propanamida (2,94 mmol asumidos) se le añadieron ácido 2-morfolinoacético (647 mg, 4,46 mmol), HATU (1,86 g, 4,91 mmol), y DMF (5 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió DIEA (3,10 ml, 17,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se interrumpió con bicarbonato sódico (sat.), se extrajo con acetato de etilo (2 x), se secó con sulfato sódico, se filtró, y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (3:1 de DCM/acetato de etilo + metanol al 0-10 %) proporcionó (S)-3-(benciloxi)-N-((S)-3-(4-metoxifenil)-1-(((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamida (660 mg, 28 % en 5 etapas) en forma de un sólido incoloro amorfo. MS (EI) para $C_{38}H_{46}N_4O_8$, observado 687,4 (MH⁺).

- 35 A (S)-3-(benciloxi)-N-((S)-3-(4-metoxifenil)-1-(((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamida (330 mg, 0,480 μmol) se le añadió metanol (20 ml) y Pd/C (10 %, 500 mg). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 16 h a 40°C antes de enfriarse a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. La purificación por cromatografía en columna (3:1 de DCM/acetato de etilo + metanol al 0-10 %) proporcionó (S)-3-hidroxi-N-((S)-3-(4-metoxifenil)-1-(((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-2-(2-morfolinoacetamido)propanamida (119 mg, 42 %) en forma de un sólido amorfo incoloro. ¹H RMN (400 MHz,) δ 7,89 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 3H), 7,10-7,06 (m, 2H), 7,01-6,96 (m, 2H), 6,82-6,79 (m, 2H), 6,73 (d, J= 8,0 Hz 1H), 6,50 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 4,80 (td, J= 7,7, 7,7, 5,4 Hz, 1H), 4,64 - 4,48 (m, 1H), 4,45 - 4,31 (m, 1H), 3,92 (dd, J = 11,0, 3,9 Hz, 1H), 3,79-3,74 (m, 5H), 3,73 - 3,67 (m, 3H), 3,54 (dd, J= 11,0, 6,7 Hz, 1H), 3,27 (d, J= 4,9 Hz, 1H), 3,15 - 2,84 (m, 6H), 2,72 (dd, J= 14,0, 7,8 Hz, 1H), 2,55 - 2,39 (m, 4H), 1,48 (s, 3H). MS (EI) para $C_{31}H_{40}N_4O_8$, observado 597,1 (MH⁺).

Ejemplo 71

(2S,3S)-3-hidroxi-N-((S)-3-(4-metoxifenil)-1-(((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-2-((3-morfolinoprop-1-en-2-il)amino)butanamida (**C-1174**):



A ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-metoxifenil)propanoico (10,0 g, 33,9 mmol) en DMF (10 ml) a 0°C se le añadieron HOBT (4,81 g, 37,3 mmol) y HBTU (14,1 g, 37,3 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min para disolver los sólidos, momento en el que se añadieron la sal TFA de (S)-2-amino-1-((R)-2-metilofoxiran-2-il)-3-fenilpropan-1-ona (10,2 g, 33,9 mmol) y DIEA (17,4 ml, 0,101 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se interrumpió con bicarbonato sódico (sat.), se extrajo con acetato de etilo (2 x), se secó con sulfato sódico, se filtró, y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0-60 %/heptano) proporcionó ((S)-3-(4-metoxifenil)-1-(((S)-1-((R)-2-metilofoxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (13,4 g, 82 %) en forma de un sólido amorfo incoloro. MS (EI) para C₂₇H₃₄N₂O₆, observado 483,3 (MH⁺).

a ((S)-3-(4-metoxifenil)-1-(((S)-1-((R)-2-metilofoxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (1,00 g, 2,07 mmol) se le añadieron DCM (5 ml) y TFA (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, momento en el que se concentró y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. La sal TFA de (S)-2-amino-3-(4-metoxifenil)-N-((S)-1-((R)-2-metilofoxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)propanamida se usó inmediatamente en la etapa posterior (rendimiento cuant.). MS (EI) para C₂₂H₂₆N₂O₄, observado 383,2 (MH⁺).

A ácido (2S,3S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-butanoico (453 mg, 2,07 mmol) en DMF (10 ml) a 0°C se le añadió HATU (865 mg, 2,28 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min para disolver los sólidos, momento en el que la sal TFA de (S)-2-amino-3-(4-metoxifenil)-N-((S)-1-((R)-2-metilofoxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)propanamida (2,07 mmol asumidos) y se añadió DIEA (1,71 ml, 10,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se inactivó con bicarbonato sódico (sat.), se extrajo con acetato de etilo (2 x), se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar ((2S,3S)-3-hidroxi-1-(((S)-3-(4-metoxifenil)-1-(((S)-1-((R)-2-metilofoxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxobutan-2-il)carbamato de *tert*-butilo en bruto en forma de un aceite de color amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

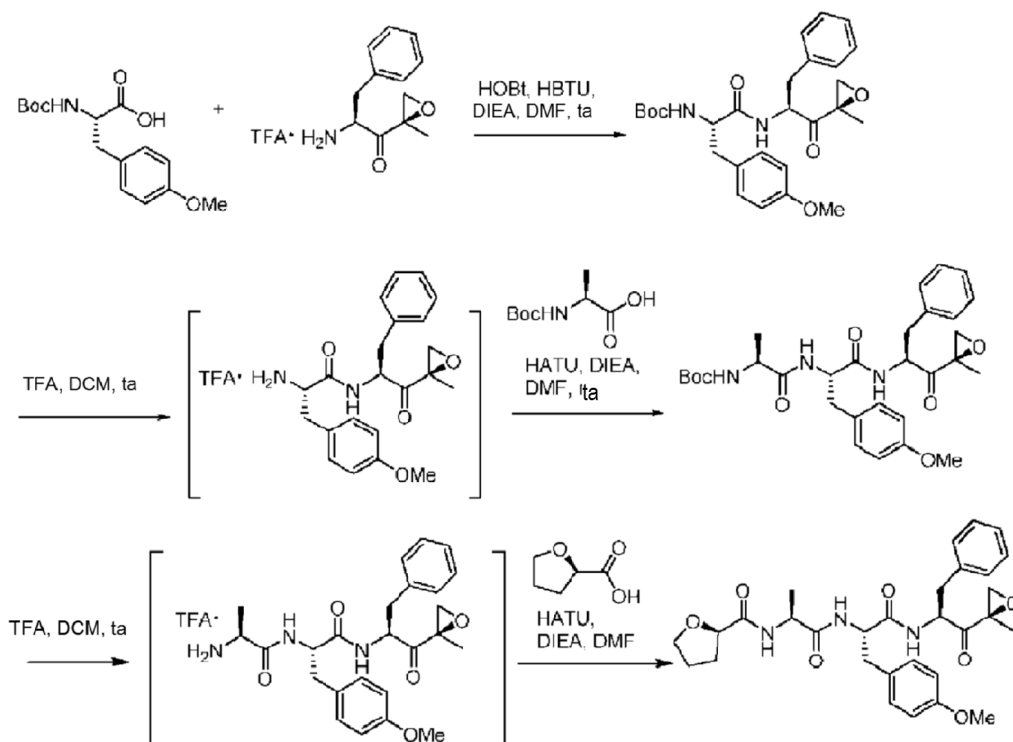
A ((2S,3S)-3-hidroxi-1-(((S)-3-(4-metoxifenil)-1-(((S)-1-((R)-2-metilofoxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxobutan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (2,07 mmol asumidos) se le añadieron DCM (2,5 ml)

y TFA (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, momento en el que se concentró y se usó la sal TFA de (2S,3S)-2-amino-3-hidroxi-N-((S)-3-(4-metoxifenil)-1-(((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)butanamida en bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A la sal TFA de (2S,3S)-2-amino-3-hidroxi-N-((S)-3-(4-metoxifenil)-1-(((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)butanamida (0,207 mmol asumidos) se le añadieron ácido 2-morfolinoacético (48,0 mg, 0,331 mmol), HATU (0,126 g, 0,331 mmol), y DMF (1 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió DIEA (0,177 ml, 0,104 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se interrumpió con bicarbonato sódico (sat.), se extrajo con acetato de etilo (2 x), se secó con sulfato sódico, se filtró, y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (3:1 de DCM/acetato de etilo + metanol al 0-10 %) proporcionó (2S,3S)-3-hidroxi-N-((S)-3-(4-metoxifenil)-1-(((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-2-(2-morfolinoacetamido)butanamida (80 mg, 63 %) en forma de un sólido incoloro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,32-7,21 (m, 4 H), 7,09 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,57-4,56 (m, 1H), 4,31-4,23 (m, 1H), 4,26-4,22 (m, 1H), 3,77-3,74 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,34-3,30 (m, 4H), 3,19-3,18 (m, 1H), 2,99-2,84 (m, 6H), 2,72-2,64 (m, 2H), 2,40-2,33 (m, 4H), 1,34 (s, 3H), 0,95 (d, J = 6,4 Hz, 3H). MS (EI) para C₃₂H₄₂N₄O₈, observado 611,6 (MH⁺).

Ejemplo 72

Síntesis de (R)-N-((S)-1-(((S)-3-(4-metoxifenil)-1-(((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)tetrahidrofuran-2-carboxamida (**C-1166**)



A ácido (S)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-(4-metoxifenil)propanoico (10,0 g, 33,9 mmol) en DMF (10 ml) a 0°C se le añadieron HOBt (4,81 g, 37,3 mmol) y HBTU ((14,1 g, 37,3 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min para disolver los sólidos, momento en el que se añadieron la sal TFA de (S)-2-amino-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-3-fenilpropan-1-ona (10,2 g, 33,9 mmol) y DIEA (17,4 ml, 0,101 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se interrumpió con bicarbonato sódico (sat.), se extrajo con acetato de etilo (2 x), se secó con sulfato sódico, se filtró, y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0-60 %/heptano) proporcionó ((S)-3-(4-metoxifenil)-1-(((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (13,4 g, 82 %) en forma de un sólido amorfo incoloro. MS (EI) para C₂₇H₃₄N₂O₆, observado 483,3 (MH⁺).

a ((S)-3-(4-metoxifenil)-1-(((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (1,00 g, 2,07 mmol) se le añadieron DCM (5 ml) y TFA (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante

15 min a temperatura ambiente, momento en el que se concentró y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. La sal TFA de (S)-2-amino-3-(4-metoxifenil)-N-((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)propanamida se usó inmediatamente en la etapa posterior (rendimiento cuant.). MS (EI) para $C_{22}H_{26}N_2O_4$, observado 383,2 (MH^+).

- 5 A la sal TFA de (S)-2-amino-3-(4-metoxifenil)-N-((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)propanamida (2,07 mmol) se le añadieron ácido (S)-2-((*terc-butoxicarbonil*)amino)propanoico (782 mg, 4,14 mmol), HATU (1,82 g, 4,77 mmol), y DMF (7 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió DIEA (3,54 ml, 20,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se interrumpió con bicarbonato sódico (sat.), se extrajo con acetato de etilo (2 x), se secó con sulfato sódico, se filtró, y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0-80 %/heptano) proporcionó ((S)-1-(((S)-3-(4-metoxifenil)-1-(((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (897 mg, 89 %) en forma de un sólido incoloro. MS (EI) para $C_{26}H_{37}N_3O_6$, observado 488,4 (MH^+).

- 15 A ((S)-1-(((S)-3-(4-metoxifenil)-1-(((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (190 mg, 0,412 mmol) se le añadieron DCM (2 ml) y TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, momento en el que se concentró y se usó sal TFA de (S)-2-((S)-2-aminopropanamido)-3-(4-metoxifenil)-N-((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)propanamida en bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (EI) para $C_{27}H_{31}F_3N_3O_7$, observado 470,3 (MH^+).

- 20 A (S)-2-((S)-2-aminopropanamido)-3-(4-metoxifenil)-N-((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)propanamida (0,412 mmol sumidos) se le añadió una mezcla de ácido (R)-tetrahydrofuran-2-carboxílico (57 mg, 0,494 mmol), HATU (187 mg, 0,494 mmol), y DMF (3 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió DIEA (0,352 ml, 2,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, después se interrumpió con bicarbonato sódico (sat.), se extrajo con acetato de etilo (2 x), se secó con sulfato sódico, se filtró, y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (3:1 de DCM/acetato de etilo + metanol al 0-10 %) proporcionó (R)-N-((S)-1-(((S)-3-(4-metoxifenil)-1-(((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)tetrahydrofuran-2-carboxamida (130 mg, 57 %) en forma de un sólido amorfo incoloro. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 - 7,20 (m, 5H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,59 - 4,54 (m, 1H), 4,48 - 4,42 (m, 1H), 4,21 - 4,16 (m, 2H), 3,80 - 3,69 (m, 5H), 3,18 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,98 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 2,95 - 2,86 (m, 2H), 2,73 - 2,59 (m, 2H), 2,05 - 1,99 (m, 1H), 1,80 - 1,66 (m, 3H), 1,11 (d, J = 7,2 Hz, 3H). MS (EI) para $C_{30}H_{37}N_3O_7$, observado 552,3 (MH^+).

Caracterización de (S)-N-((S)-1-(((S)-3-(4-metoxifenil)-1-(((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)tetrahydrofuran-2-carboxamida (**C-1167**)

- 35 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,46 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,31 - 7,20 (m, 5H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,58 - 4,56 (m, 1H), 4,51 - 4,42 (m, 1H), 4,22 - 4,15 (m, 2H), 3,84 - 3,67 (m, 5H), 3,18 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,99 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,95 - 2,87 (m, 2H), 2,72 - 2,62 (m, 2H), 2,08 - 2,05 (m, 1H), 1,78 - 1,74 (m, 3H), 1,09 (d, J = 7,2 Hz, 3H). MS (EI) para $C_{30}H_{37}N_3O_7$, observado 552,3 (MH^+).

Caracterización de N-((S)-1-(((S)-3-(4-metoxifenil)-1-(((S)-1-((R)-2-metiloxiran-2-il)-1-oxo-3-fenilpropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)-1-metilazetidín-3-carboxamida (**C-1172**)

- 40 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,31 - 7,10 (m, 5H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,59 - 4,48 (m, 2H), 3,94 - 3,91 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,20 - 3,02 (m, 1H), 3,03 - 2,95 (m, 2H), 2,85 - 2,82 (m, 6H), 2,73 - 2,67 (m, 1H), 2,46 - 2,36 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 3H). MS (EI) para $C_{30}H_{38}N_4O_6$, observado 550,6 (M^+).

Ensayos

Ejemplo 73 - ELISA de sitio activo de proteasoma

- 45 Una técnica basada en ELISA, el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas de subunidad constitutiva/inmunoproteasoma de proteasoma (ProCISE), se utilizó para la evaluación cuantitativa de la actividad de la subunidad específica, como se ha descrito previamente Parlato F, Lee SJ, Aujay M, et al. Blood (2009) 114: 3439-3447. Los compuestos de ensayo se diluyeron en serie en DMSO a una concentración 100X, después se diluyeron 10 veces en tampón de lisis hipotónica acuoso. El lisado de la cepa de células de leucemia linfoblástica aguda humana, MOLT-4, se trató durante 1 hora a 25 °C con el compuesto a una concentración final de 1X. El lisado de células tratadas se incubó después con una sonda de unión de sitio activo de proteasoma biotinilado durante 2 horas a 25 °C. Después, el lisado se desnaturalizó en hidrócloruro de guanidina, y las subunidades unidas a la sonda se aislaron con perlas de sepharose conjugadas con estreptavidina. Las subunidades individuales (p. ej., $\beta 5$, LMP7, LMP2, MECL-1) se sondearon con anticuerpos primarios específicos para subunidades, seguido por anticuerpos secundarios conjugados con HRP. Se utilizó un sustrato quimioluminiscente para generar la señal asociada con la unión de HRP, que se detectó en un lector de placas. La señal luminiscente se normalizó con respecto al contenido de proteína, y a continuación, se calculó el porcentaje de actividad referido a los controles tratados con DMSO para generar curvas de CI_{50} .

Los resultados para seleccionar los compuestos proporcionados en el presente documento se muestran en la siguiente tabla:

Comp.	ProCISE beta5 MOLT4 lisado Hu 1h CONT: CI ₅₀ (nM)	ProCISE LMP7 MOLT4 lisado Hu 1h CONT: CI ₅₀ (nM)	Solubilidad pH 7 (µg/mg)	Comp.	ProCISE beta5 MOLT4 lisado Hu 1h CONT: CI ₅₀ (nM)	ProCISE LMP7 MOLT4 lisado Hu 1h CONT: CI ₅₀ (nM)	Solubilidad pH 7 (µg/mg)
C-1001	NT	NT	2635,1	C-1093	NT	NT	6110,5
C-1002	NT	NT	3187,2	C-1094	NT	NT	1669,6
C-1003	4199,91	254,21	629	C-1095	NT	NT	NT
C-1004	1867,2	540,63	2499,9	C-1096	867,54	25,2	916,6
C-1005	1942,38	184,61	1764,6	C-1097	322,28	21,64	256,5
C-1006	5242,51	5146,61	2589,5	C-1098	NT	NT	7833,2
C-1007	2361,73	314,34	877,5	C-1099	NT	NT	7310,5
C-1008	NT	NT	1431,1	C-1100	NT	NT	4571,7
C-1009	926,25	83,09	2730,8	C-1101	NT	NT	4091,2
C-1010	695,18	99,6	185,3	C-1102	NT	NT	3408,7
C-1011	6965,7	556,06	1115,3	C-1103	1964,34	38,7	2145,5
C-1012	1275,1	166,74	1724,65	C-1104	2206,35	72,38	3266,5
C-1013	NT	NT	911	C-1105	3230,39	49,51	5694,7
C-1014	NT	NT	1017,9	C-1106	284,33	49,77	960,2
C-1015	1136,99	498,13	212,2	C-1107	NT	NT	199,9
C-1016	NT	NT	6886,3	C-1108	NT	NT	4730,9
C-1017	21738,87	1089,99	11716,4	C-1109	4087,5	181,18	3824,5
C-1018	1731,06	183,61	5835	C-1110	4337,92	217,31	8380,3
C-1019	9333,32	299,33	1757,15	C-1111	NT	NT	1072,4
C-1020	45029,73	1164,16	6435,7	C-1112	NT	NT	1113,6
C-1021	1901,31	113,02	19,3	C-1113	NT	NT	3785,2
C-1022	1114,54	85,06	4047,5	C-1114	NT	NT	792,9
C-1023	NT	NT	3866,2	C-1115	NT	NT	495,8

Comp.	ProCISE beta5 MOLT4 lisado Hu 1h CONT: CI ₅₀ (nM)	ProCISE LMP7 MOLT4 lisado Hu 1h CONT: CI ₅₀ (nM)	Solubilidad pH 7 (µg/mg)
C-1024	NT	NT	4762,55
C-1025	NT	NT	> 10
C-1027	1045,6	165,41	5750,9
C-1028	807,08	52,61	214,9
C-1029	3790,84	303,09	822,5
C-1030	496,51	11,25	220,1
C-1031	NT	NT	462
C-1032	NT	NT	251,4
C-1033	NT	NT	3211,9
C-1034	NT	NT	2780,2
C-1035	NT	NT	> 10
C-1036	NT	NT	277,3
C-1037	NT	NT	1326
C-1038	289,27	9,07	230,5
C-1039	NT	NT	7014,8
C-1040	NT	NT	12339,3
C-1041	12535,15	439,53	1826,7
C-1042	NT	NT	8775,5
C-1043	NT	NT	79,2
C-1044	NT	NT	1899,6
C-1045	NT	NT	50,2
C-1046	198,23	37,88	151,9
C-1047	NT	NT	24,1
C-1048	NT	NT	152,9
C-1049	796,47	153,49	3510,1
C-1050	764,71	115,86	1277,5
C-1051	705,31	90,8	702
C-1052	511,92	101,3	705,6
C-1053	4543,31	269,9	647,6

Comp.	ProCISE beta5 MOLT4 lisado Hu 1h CONT: CI ₅₀ (nM)	ProCISE LMP7 MOLT4 lisado Hu 1h CONT: CI ₅₀ (nM)	Solubilidad pH 7 (µg/mg)
C-1116	2935,85	50,56	8225,7
C-1117	1104,4	100,52	1564,2
C-1118	406,61	43,82	6257,4
C-1119	1386,93	833,1	10558,7
C-1120	NT	NT	8002,4
C-1121	NT	NT	286,9
C-1122	NT	NT	1825,6
C-1123	NT	NT	1465,7
C-1124	NT	NT	56,5
C-1125	566,21	97,63	7717,2
C-1126	NT	NT	7275,7
C-1127	4167,71	315,04	1517,7
C-1128	NT	NT	1367,6
C-1129	793,2	76,45	1757,6
C-1130	NT	NT	1138,4
C-1131	NT	NT	1700,8
C-1132	NT	NT	158,9
C-1133	NT	NT	182,5
C-1135	288,66	30,95	1864,4
C-1136	401,86	46,16	54,4
C-1137	NT	NT	> 10000
C-1138	408,87	45,29	2350,5
C-1139	NT	NT	172,1
C-1140	NT	NT	> 10000
C-1141	NT	NT	9011,2
C-1142	NT	NT	2341,3
C-1144	266,19	20,11	>10000
C-1153	4166,35	208,5	3273
C-1154	NT	NT	1909,3

Comp.	ProCISE beta5 MOLT4 lisado Hu 1h CONT: Cl ₅₀ (nM)	ProCISE LMP7 MOLT4 lisado Hu 1h CONT: Cl ₅₀ (nM)	Solubilidad pH 7 (µg/mg)
C-1054	805,42	131,37	2859,6
C-1055	7147,69	953,3	1296,5
C-1056	17,44	2,72	298,1
C-1057	2550,39	34,02	491,3
C-1058	NT	NT	3009,8
C-1059	NT	NT	6005,3
C-1060	422,61	12,37	1375,3
C-1061	978,49	70,76	2052,5
C-1062	388,46	38,39	139,8
C-1063	443,45	90,69	1310,35
C-1064	4050,97	60,5	NT
C-1065	1482,63	34,635	2662,6
C-1066	335,37	47,12	3196,85
C-1067	NT	NT	4592,5

Comp.	ProCISE beta5 MOLT4 lisado Hu 1h CONT: Cl ₅₀ (nM)	ProCISE LMP7 MOLT4 lisado Hu 1h CONT: Cl ₅₀ (nM)	Solubilidad pH 7 (µg/mg)
C-1155	NT	NT	2090,4
C-1156	175,35	50,84	NT
C-1158	873,57	161,48	3033,3
C-1159	454,38	43,12	1914,7
C-1160	660,32	156,97	1527,7
C-1161	408,55	51,17	2114,5
C-1162	595,14	43,43	1273,6
C-1163	NT	NT	2460,5
C-1164	581,35	82,125	2667,6
C-1165	NT	NT	2146,1
C-1166	961,3	359,92	535,8
C-1167	526,2	154,83	790,5
C-1168	NT	NT	212,7
C-1171	251,82	50,97	1681,9

Comp.	ProCISE beta5 MOLT4 lisado Hu 1h CONT: Cl ₅₀ (nM)	ProCISE LMP7 MOLT4 lisado Hu 1h CONT: Cl ₅₀ (nM)	Solubilidad pH 7 (µg/mg)
C-1068	NT	NT	4409,5
C-1069	NT	NT	3541,65
C-1070	1813,48	209,12	2140,35
C-1071	3889,49	105,52	4295,55
C-1072	3391,44	39,71	4742,65
C-1073	NT	NT	2175,85
C-1074	777,73	26,24	1153
C-1075	787,62	92,14	1647,3
C-1076	NT	NT	1041,1
C-1077	NT	NT	1536
C-1078	NT	NT	873
C-1079	2227,99	34,575	2050,7
C-1080	1181,45	25,155	NT

Comp.	ProCISE beta5 MOLT4 lisado Hu 1h CONT: Cl ₅₀ (nM)	ProCISE LMP7 MOLT4 lisado Hu 1h CONT: Cl ₅₀ (nM)	Solubilidad pH 7 (µg/mg)
C-1172			1902,9
C-1173	113,82	28,91	2343,7
C-1174	149,53	22,93	1781,5
C-1175	440,95	107,14	2476,1
C-1176			1890,6
C-1178	3835,17	510,43	1189,7
C-1179	525,81	119,31	1299
C-1180	312,21	21	1380,2
C-1181	120,38	13,54	937,6
C-1183	101,4	17,14	4537,9
C-1184	63,9	19,5	2732,1
C-1185	283,17	30,35	150,5
C-1186	781,81	23,2	240

C-1081	NT	NT	2759,7	C-1187	43,41	10,5	130,4
C-1082	3531,94	86,63	6130,4	C-1188	185,07	29,23	12,1
C-1083	561,17	40,325	7072,1	C-1189	476,27	58,55	22,7
C-1084	NT	NT	125,3	C-1190	204,98	16,78	456,6
C-1085	1841,14	157,67	8193,5	C-1191	678,01	24,71	4245,5
C-1086	NT	NT	3864,7	C-1224	NT	NT	257,1
C-1087	1745,09	59,89	1126,5	C-1225	204,8	49,52	3446,9
C-1088	2249,42	132,04	1414,6	C-1226	NT	NT	3821,8
C-1089	8970,55	57,58	984,9	C-1227	NT	NT	1976,35
C-1090	6627,39	261,88	979,1	C-1228	NT	NT	682,3
C-1091	NT	NT	230,5	C-1229	NT	NT	3623,1
C-1092	2043,07	29,29	3068,2				
NT - No ensayado							

Ejemplo 74 - Ensayos de proteasoma 20S

5 Se determinaron las actividades de tipo quimotripsina de proteasoma, de tipo caspasa, y de tipo tripsina para diversos compuestos provistos en el presente documento usando succinil-Leu-Leu-Val-Tyr-AMC (10 Amol/l), Z-Leu-Leu-Glu-AMC (10 Amol/l), y Boc-Leu-Arg-Arg-AMC (50 Amol/l), respectivamente, con proteasoma 20S humano purificado (2, 4, y 8,0 nmol/l, respectivamente) o lisado de células HT-29 (0,125, 0,25, y 0,25 Ag proteína/ml, respectivamente). El tampón de ensayo consistió en tampón TE [20 mmol/l Tris (pH 8,0), 0,5 mmol/l de EDTA] con (20S) o sin (lisado celular) 0,03 % de SDS. Las reacciones se iniciaron mediante adición de enzima o lisado y se supervisó la formación del producto AMC a 27°C con un espectrofluorómetro basado en placa (Tecan). Los valores de Cl_{50} se determinaron sobre la base de la velocidad de reacción medida entre 60 y 75 min. Véase también Demo, S. D. et al., Cancer Res. 2007, 67, 6383-6391.

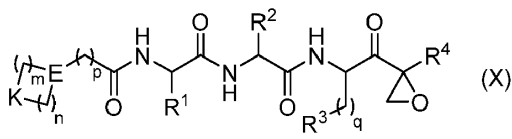
10 Los resultados para seleccionar los compuestos proporcionados en el presente documento se muestran en la siguiente tabla:

Compuesto	LLVY i20S Hu 1h CONT: Cl ₅₀ (nM)	LLVY c20S Hu 1h CONT: Cl ₅₀ (nM)
C-1001	3230	>10000
C-1003	463	3800
C-1235	390	195
C-1153	278	2430
C-1154	113	301
C-1155	252	495
C-1160	246	909
C-1161	146	807
C-1171	63,1	338,9
C-1162	27,9	1610
C-1159	43	473
C-1220	11	44
C-1174	23	161
C-1234	1498	1648
C-1173	33,6	152
C-1005	70,4	519
C-1007	106	440
C-1008	2500	3380
C-1009	46,2	351
C-1010	24,4	119
C-1011	98,8	1550
C-1012	92,5	470
C-1013	445	548
C-1014	289	806
C-1015	167	506
C-1018	170.	656
C-1021	144	3540
C-1022	115	729
C-1024	707	715
C-1027	108	775
C-1028	53,8	1010
C-1029	214	4110
C-1030	7,93	201
C-1031	2980	>250000

C-1033	3104	121000
C-1034	1050	25400
C-1036	480	16500
C-1039	202	694
C-1041	232	7030
C-1032	436	24800
C-1043	251	404
C-1044	2580	9090
C-1045	308	470
C-1046	63,5	361
C-1047	438	707
C-1048	549	2630
C-1037	356	5860
C-1049	66,8	305
C-1050	53,5	277
C-1051	45,1	978
C-1052	44,5	515
C-1053	98,9	3770
C-1054	76,5	667
C-1055	149	4440
C-1056	4,7	46,8
C-1057	5,3	595
C-1058	1610	54800
C-1023	322	1880
C-1059	1650	38400
C-1061	15,4	756
C-1062	20,2	232
C-1063	14,9	169
C-1175	129	501
C-1178	241	3830
C-1180	25,9	374
C-1181	13,5	160.
C-1225	18,6	59,3
C-1227	649	1030
C-1183	21,5	63,8
C-1184	10,5	57,3

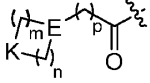
REIVINDICACIONES

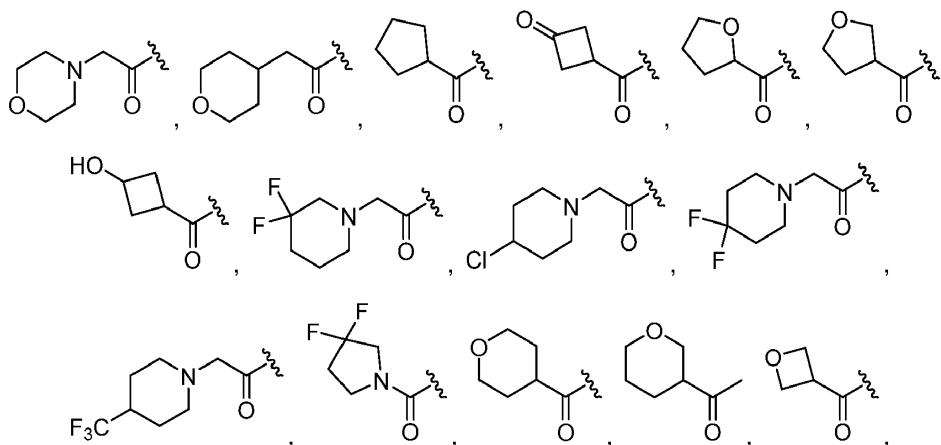
1. Un compuesto de Fórmula (X):

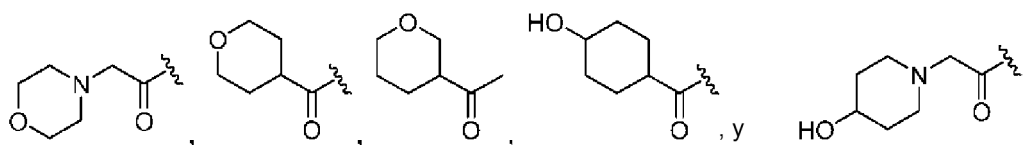
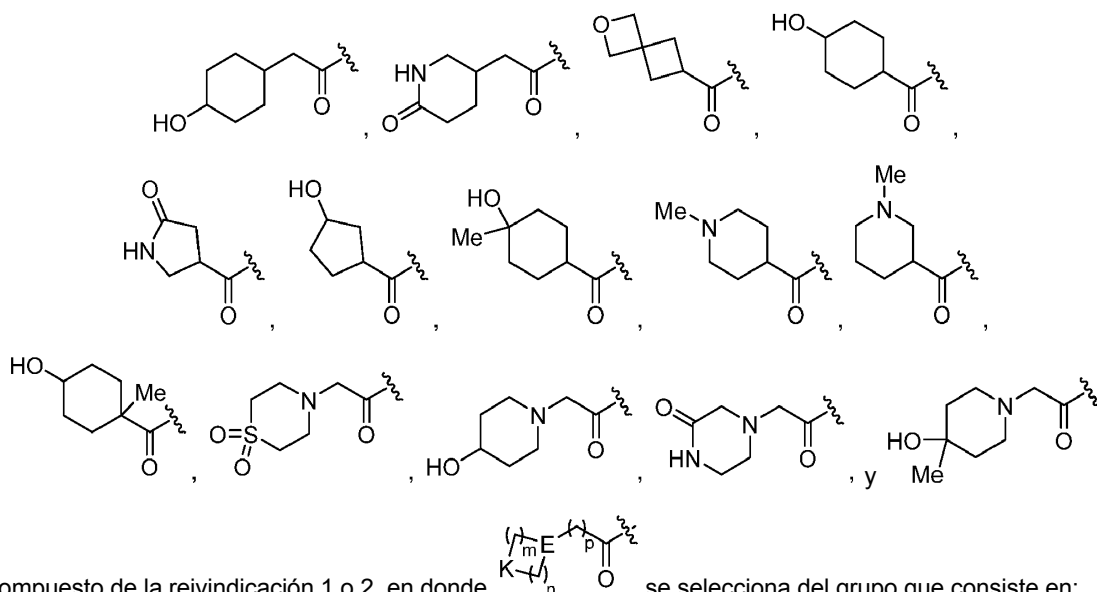


en donde:

- 5 cada uno de m y n es independientemente 0, 1 o 2, y m + n = 2, 3, o 4;
 p es 0 o 1;
 q es 0, 1, o 2;
 K se selecciona del grupo que consiste en CR⁵R⁶, NR⁷, N(C=O)OR⁷, -NH-(C=O)-, O, S, SO, y SO₂;
 E es N o CR⁷;
- 10 R¹ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, y heterocicloalquilo de 3-6 miembros, en donde R¹ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, OR⁷, SR⁷, N(R⁷)₂, CN, y (C=O)N(R⁷)₂;
- 15 R² es alqueno C₁₋₂-G o (C=O)-G; en donde G se selecciona del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, y piridinona, con la condición de que cuando R² sea CH₂fenilo, el fenilo esté sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en OR⁷, halo, alquilo C₁₋₃, OCF₃, SO₂R⁷, (C=O)N(R⁷)₂, CN, y SO₂N(R⁷)₂;
- 20 R³ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₃₋₇, un heterocicloalquilo de 3-7 miembros, y un heterocicloalqueno de 3-7 miembros, en donde R³ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, =O, OR⁷, SR⁷, N(R⁷)₂, O(C=O)N(R⁷)₂, y alquilo C₁₋₆;
- R⁴ es H o alquilo C₁₋₃;
- cada uno de R⁵ y R⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, OH, halo, alquilo C₁₋₃, y CF₃, o R⁵ y R⁶ junto con el carbono al que están unidos forman C=O o $\begin{matrix} \text{W} \\ | \\ \text{C} \end{matrix}$, en donde W es O o NR⁷, y r es 1, 2 o 3; y cada uno de R⁷ es independientemente H o alquilo C₁₋₆,
- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde  se selecciona del grupo que consiste en:





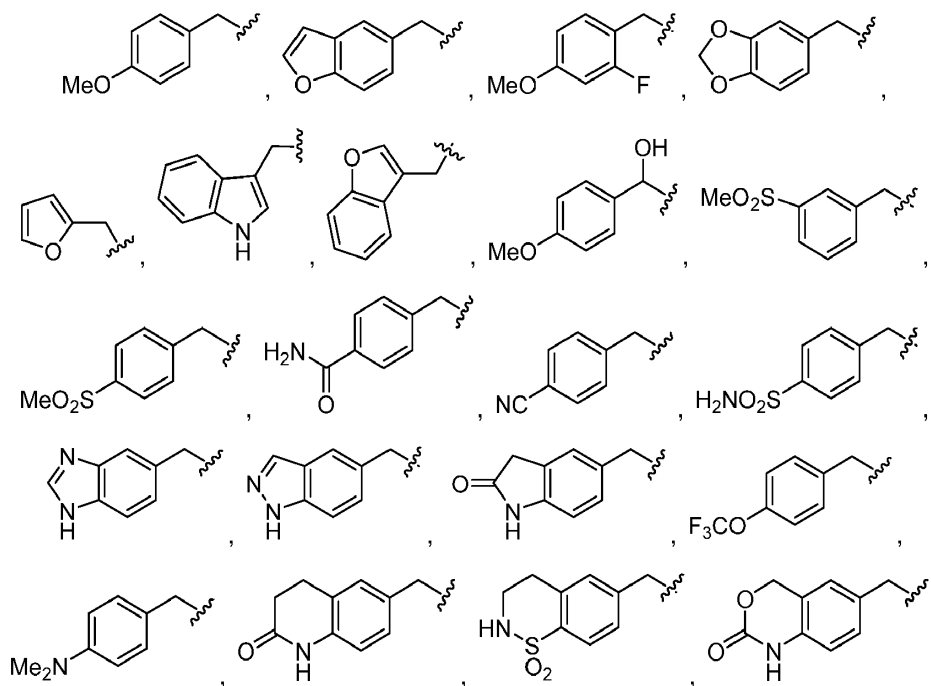
5

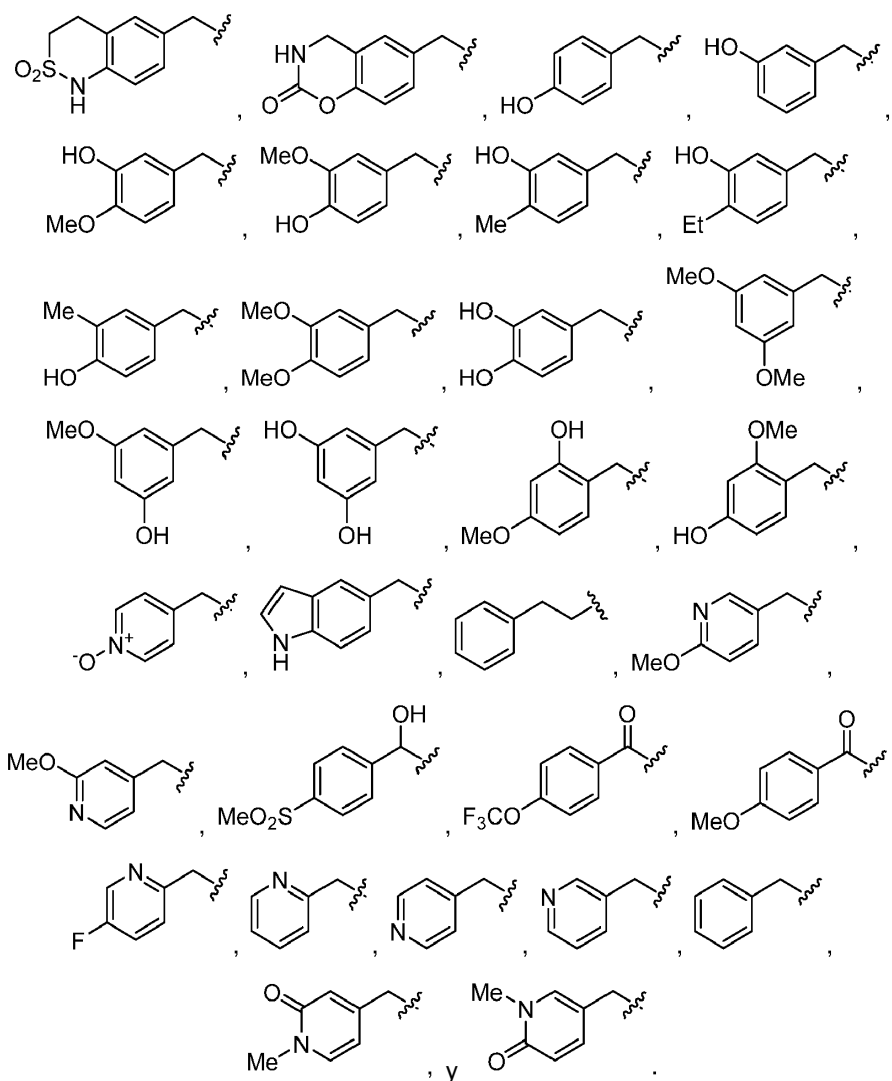
4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^1 es alquilo C_{1-3} o se selecciona del grupo que consiste en CH_3 , CH_2OH , $CH(OH)CH_3$, CH_2CN .

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^2 es CH_2 -heteroarilo o CH_2 -arilo.

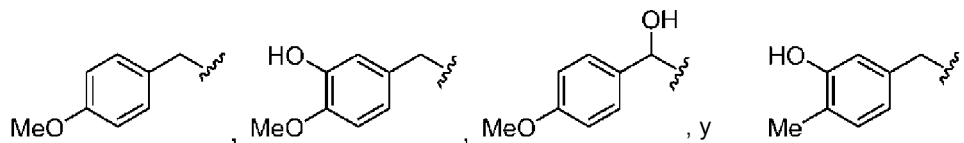
10

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste en





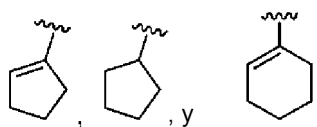
10 7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste en:



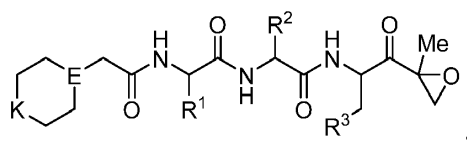
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R^3 es

(i) ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, tetrahydrofurano, tetrahidropirano, pirrolidinilo, pirrolidinonilo, dihidropirano o dihidrofuranilo, o

15 (ii) seleccionado del grupo que consiste en



9. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



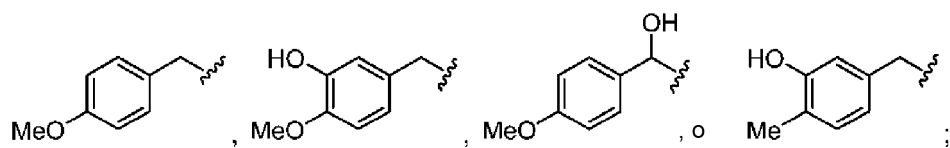
en donde:

K es CH(OH) u O;

E es N o CR⁷;

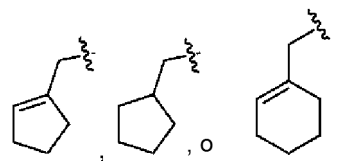
5 R¹ es CH₃, CH₂O, CH(OH)CH₃, o CH₂CN;

R² es



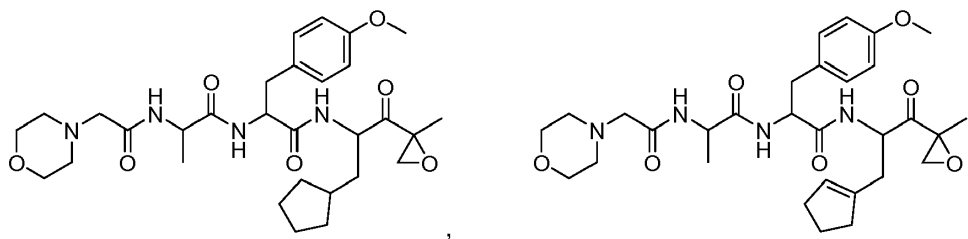
y

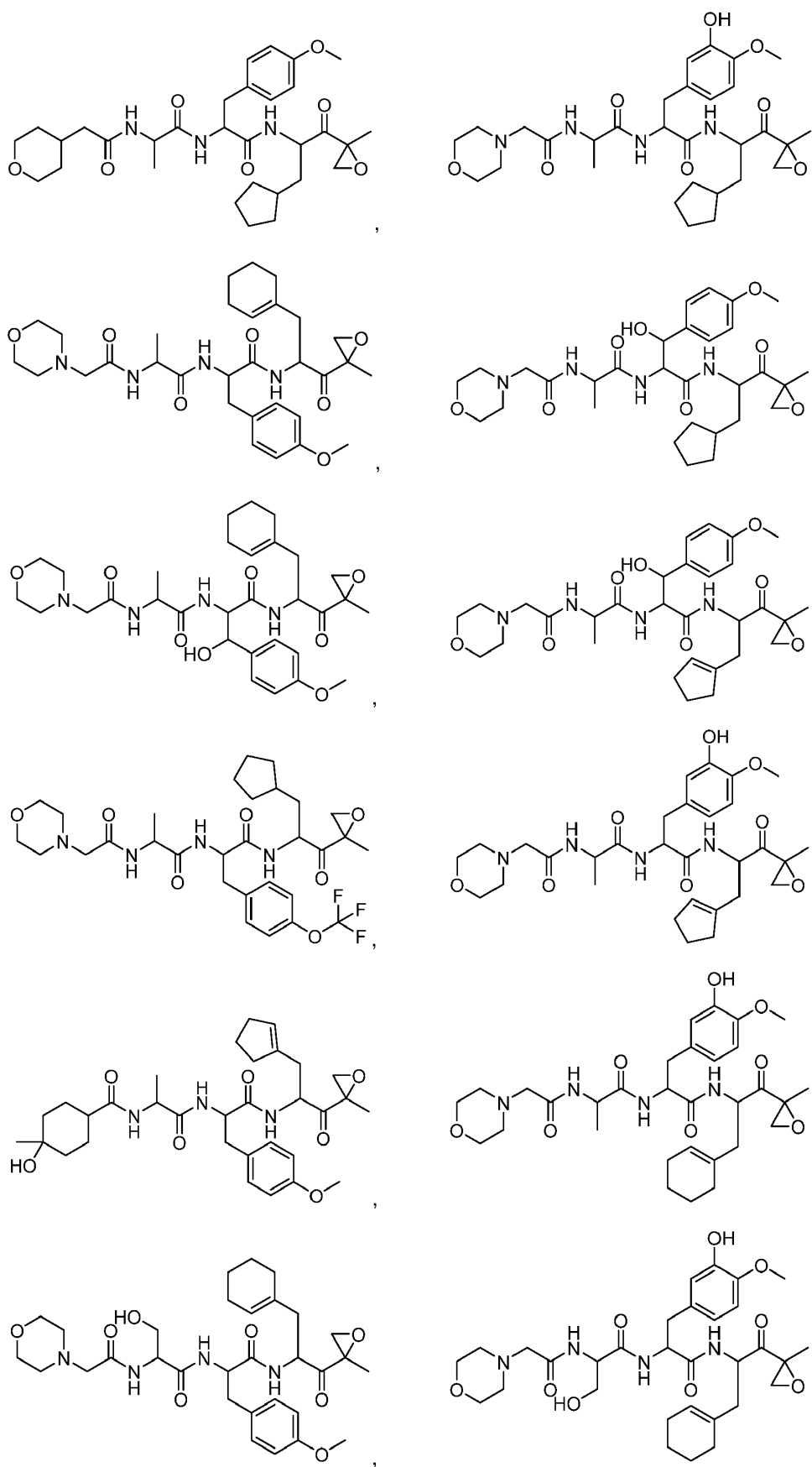
R³ es

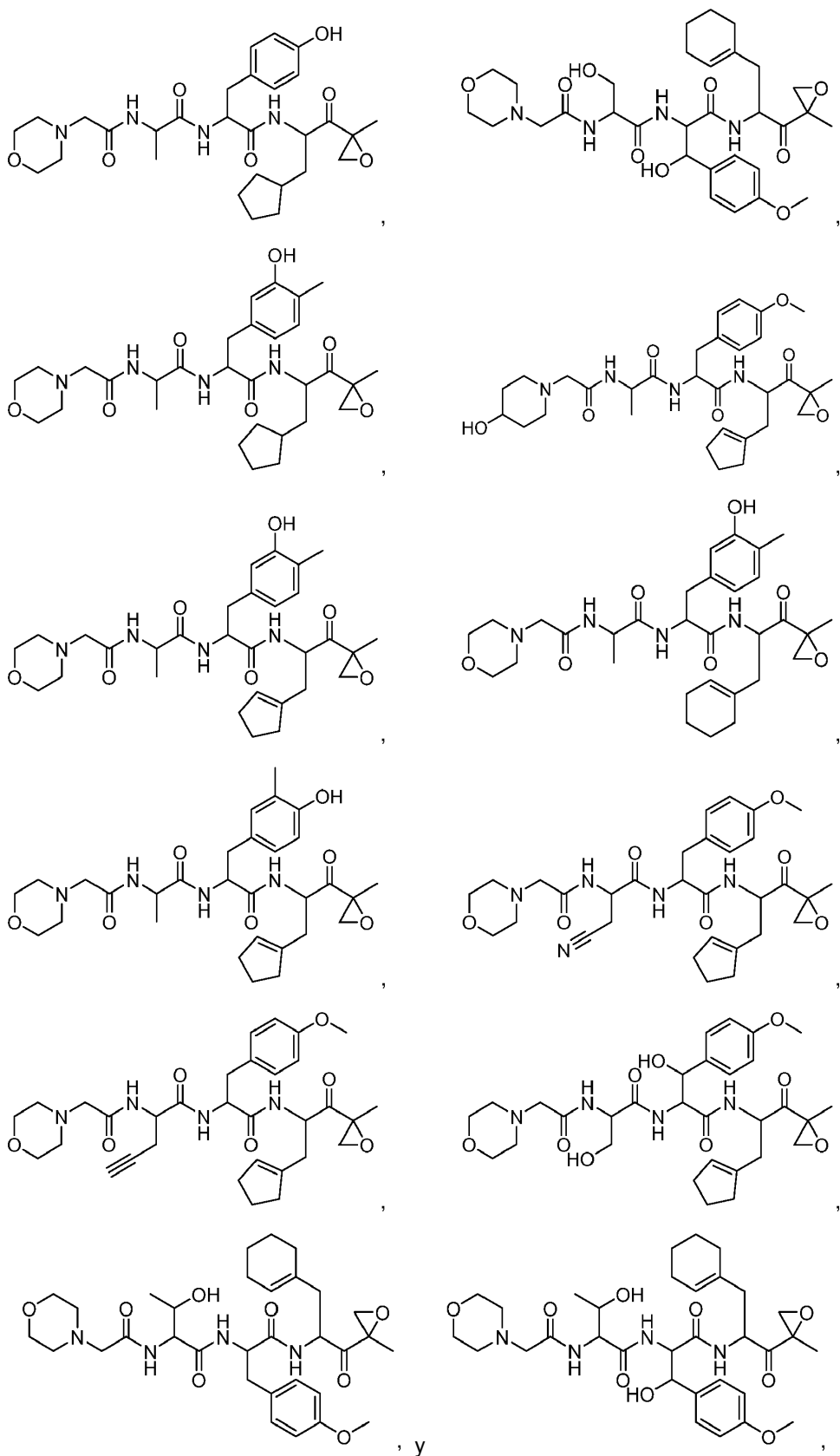


10

10. El compuesto de la reivindicación 9 que tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en:

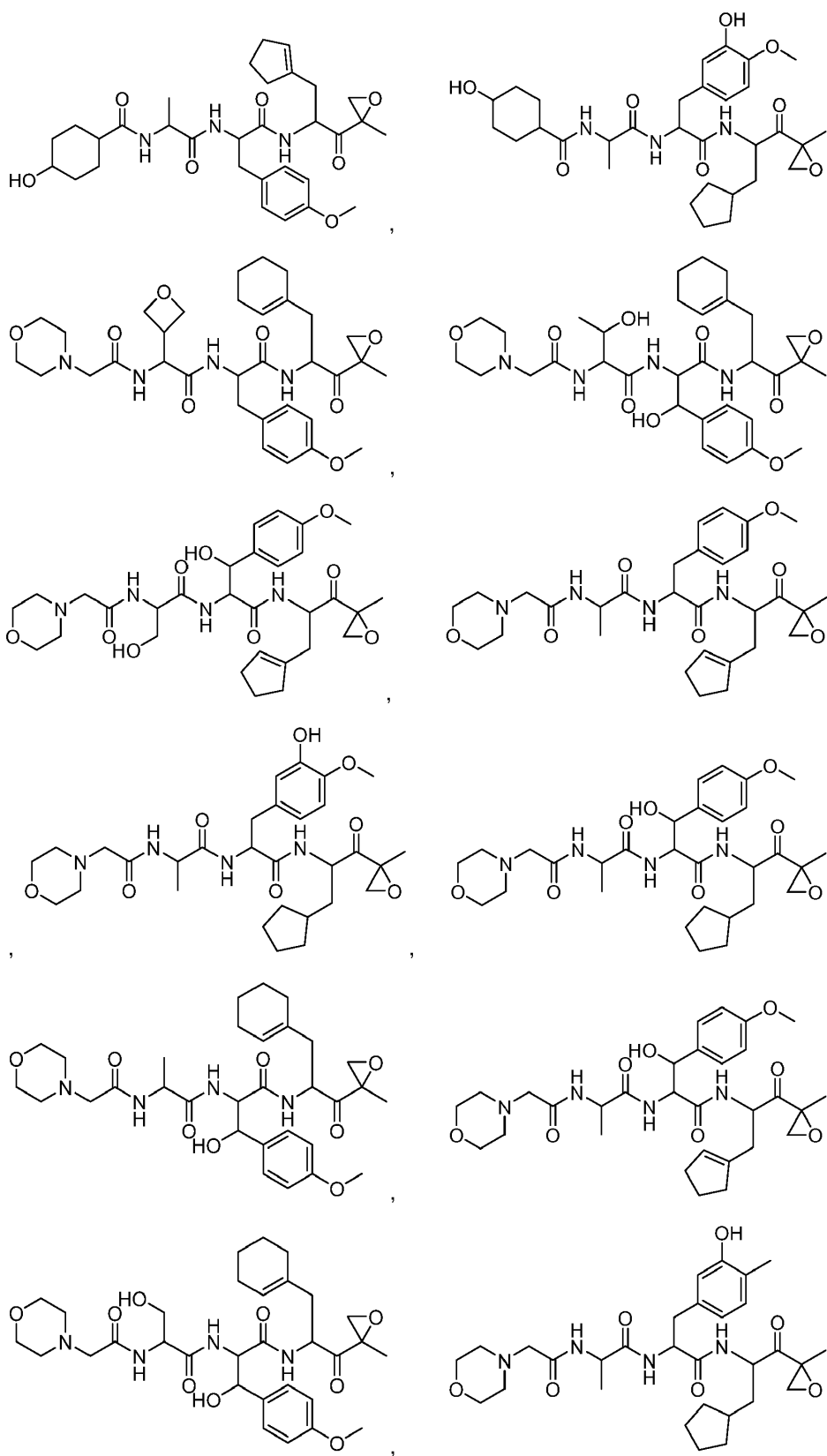


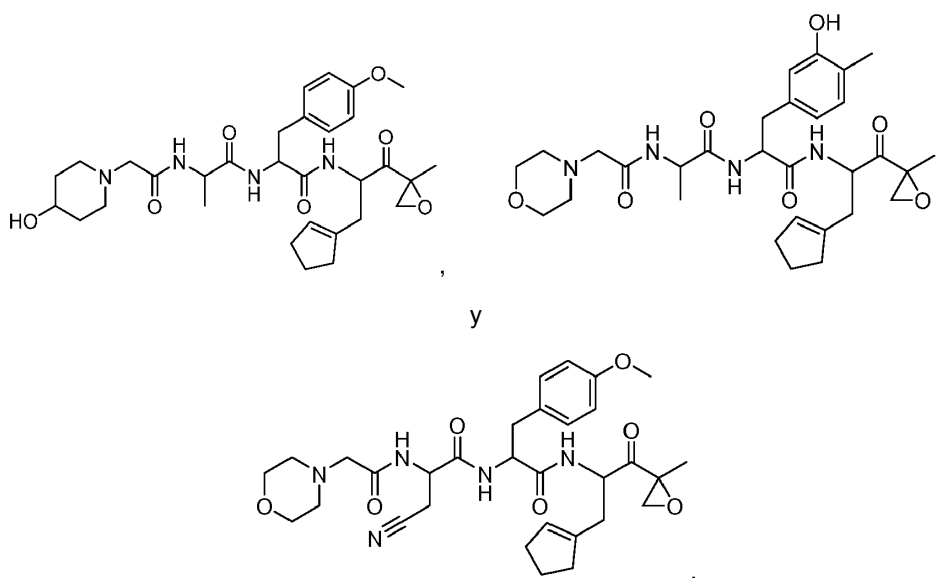




o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

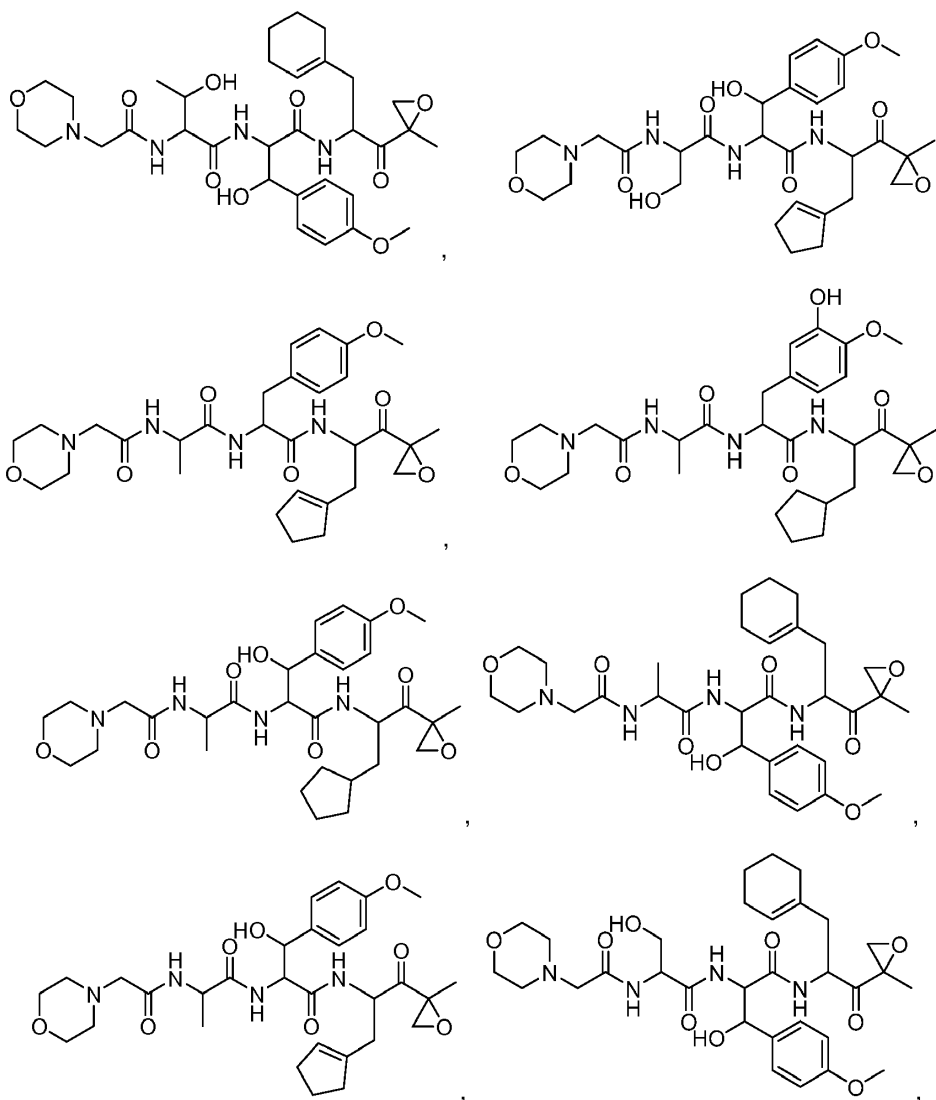
11. El compuesto de la reivindicación 10 que tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en:

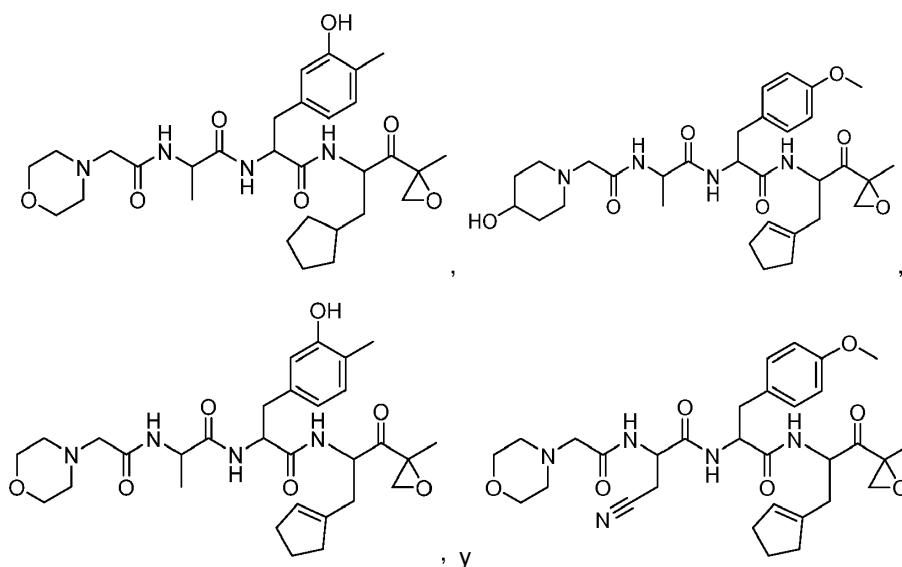




o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 12. El compuesto de la reivindicación 10 que tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en:





o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o la composición de la reivindicación 13, para su uso en un método de inhibición de inmunoproteasoma de una célula, comprendiendo el método poner en contacto la célula con el compuesto o composición en una cantidad eficaz para inhibir el inmunoproteasoma en la célula.

15. El compuesto o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el compuesto inhibe $\beta 5i$ (LMP7), y opcionalmente inhibe adicionalmente uno o ambos de LMP2 y MECL-1.