



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 295 068**

51 Int. Cl.:

C07D 491/048 (2006.01) **C07D 405/14** (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01) **C07D 401/06** (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01) **C07D 405/12** (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01) **C07D 413/14** (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) **A61K 31/495** (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00980679 .5**

86 Fecha de presentación : **21.11.2000**

87 Número de publicación de la solicitud: **1242426**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **25.09.2002**

54 Título: **γ -hidroxi-2-(fluoroalquilaminocarbonil)-1-piperazinpentanamidas como inhibidores de la proteasa del VIH.**

30 Prioridad: **24.11.1999 US 167478 P**
20.01.2000 US 177053 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2008

73 Titular/es: **Merck & Co., Inc.**
126 East Lincoln Avenue
Rahway, New Jersey 07065-0907, US

72 Inventor/es: **Tata, James, R.;**
Chapman, Kevin, T.;
Duffy, Joseph, Leslie;
Kevin, Nancy, J.;
Cheng, Yuan;
Rano, Thomas, A.;
Zhang, Fengqi;
Huening, Tracy;
Kirk, Brian, Anthony;
Lu, Zhijian;
Raghavan, Subharekha;
Fleitz, Fred, J.;
Petrillo, Daniel, E.;
Armstrong, Joseph, D., III;
Varsolona, Richard, J.;
Askin, David;
Hoerrner, R., Scott y
Purick, Robert

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

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

γ -hidroxi-2-(fluoroalquilaminocarbonil)-1-piperazinpentanamidas como inhibidores de la proteasa del VIH.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos de γ -hidroxi-2-(fluoroalquilaminocarbonil)-1-piperazinpentanamida, sus sales farmacéuticamente aceptables, su síntesis, y su uso como inhibidores de proteasa de VIH. Los compuestos de la presente invención son útiles para prevenir o tratar infección por VIH y para tratar SIDA.

Se hacen referencias por toda esta solicitud a diversas publicaciones con el fin de describir más plenamente el estado de la técnica al que pertenece esta invención. Las descripciones de estas referencias se incorporan por la presente mediante referencia en sus totalidades para todos los propósitos.

15 **Antecedentes de la invención**

Un retrovirus denominado virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es el agente etiológico de la enfermedad compleja que incluye destrucción progresiva del sistema inmune (síndrome de inmunodeficiencia adquirida; SIDA) y degeneración del sistema nervioso central y periférico. Este virus se conoció previamente como LAV, HTLV-III, o ARV. Una característica común de la replicación de retrovirus es el procesamiento postraduccional extenso de las poliproteínas precursoras mediante una proteasa codificada viralmente para generar proteínas virales maduras requeridas para ensamblaje y función de virus. La inhibición de este procedimiento previene la producción de virus normalmente infecciosos. Por ejemplo, Kohl y col., Proc. Nat'l. Acad. Sci. 1988, 85: 4686, demostró que la inactivación genética de la proteasa codificada por el VIH dio como resultado la producción de partículas virales no infecciosas, inmaduras. Estos resultados indicaron que la inhibición de la proteasa del VIH representa un procedimiento viable para el tratamiento de SIDA y la prevención y tratamiento de la infección por VIH.

La secuenciación de nucleótidos de VIH muestra la presencia de un gen *pol* en una fase de lectura abierta [Ratner y col., Nature 1985, 313: 277]. La homología de secuencia de aminoácidos proporciona evidencia de que la secuencia *pol* codifica transcriptasa inversa, una endonucleasa y una proteasa de VIH [Toh y col., EMBO J. 1985, 4: 1267; Power y col., Science 1986, 231: 1567; Pearl y col., Nature 1987, 329: 351].

Varios inhibidores de proteasa VIH del están actualmente en uso clínico para el tratamiento de SIDA e infección con VIH, incluyendo indinavir (véase el documento US 5413999), nelfinavir (documento US 5484926), saquinavir (documento US 5196438), y rotonavir (documento US 5484801). Cada uno de estos inhibidores de proteasa es un peptidomimético, inhibidor competitivo de la proteasa viral que previene escisión del precursor de poliproteína *gag-pol* del VIH. Indinavir, por ejemplo, se ha encontrado que es altamente efectivo en reducir las cargas virales de VIH e incrementar las cuentas de células CD4 en pacientes infectados con el VIH, cuando se usaron en combinación con inhibidores de transcriptasa inversa nucleosídicos. Véase, por ejemplo, Hammer y col., New England J. Med, 1997, 337: 725-733 y Gulick y col., New England J. Med. 1997, 337: 734-739.

Un problema sustancial y persistente en el tratamiento de SIDA ha sido la capacidad del virus VIH para desarrollar resistencia a los agentes terapéuticos empleados para tratar la enfermedad. La resistencia a inhibidores de proteasa de VIH-1 se ha asociado con 25 ó más sustituciones de aminoácidos tanto en la proteasa como en los sitios de escisión. Muchas de estas variantes virales son resistentes a todos los inhibidores de proteasa del VIH actualmente en uso clínico. Véase Condra y col., Drug Resistance Updates 1998, 1: 1-7, Condra y col., Nature 1995, 374: 569-571; Condra y col., J. Virol, 1996, 70: 8270-8276; Patrick y col., Antiviral Ther. 1996, supl. 1: 17-18; y Tisdale y col., Antimicrob. Agents Chemother. 1995, 39: 1704-1710.

Los intentos de tratar la aparición de resistencia con "terapia de salvamento" constituido de altas dosis de inhibidores de proteasa múltiples solo han sido moderadamente exitosos debido al alto nivel de resistencia cruzada y toxicidades asociadas con estos inhibidores de proteasa. De acuerdo con ello, permanece una necesidad de inhibidores de proteasa nuevos que tenga efectividad mejorada contra las variantes virales.

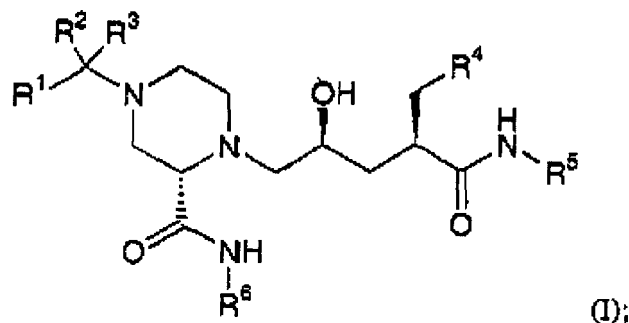
El documento WO-A-9426717 (Merck & Co., Inc.) describe derivados de pentanoamida como inhibidores de proteasa del VIH. El documento US-B-5455531 (Abbott Laboratories) describe derivados de piperazina como inhibidores de proteasa del VIH. El documento WO-A-9933795 (Vertex Pharmaceuticals Inc.) describe profármacos de inhibidores de aspartilproteasa del VIH. El documento WO-A-9854178 (Merck & Co., Inc.) describe la sal de sulfato de un inhibidor de proteasa del VIH particular que tiene absorción oral y biodisponibilidad incrementadas.

La presente invención se refiere a inhibidores de proteasa novedosos que son mucho más potentes contra mutantes virales del VIH que los inhibidores de proteasas conocidos.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un grupo novedoso de compuestos de γ -hidroxi-2-(fluoroalquilaminocarbonil)-1-piperazinpentanamida que son potentes inhibidores de proteasa del VIH incluyendo formas mutantes del mismo que son resistentes a los inhibidores de proteasa del VIH conocidos. Estos compuestos son útiles en la inhibición de

proteasa del VIH, la prevención de la infección por VIH, el tratamiento de infección por VIH y en el tratamiento de SIDA y/o ARC, cuando se emplean como compuestos o sales o hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos (cuando es apropiado), opcionalmente como ingredientes de composición farmacéutica, y opcionalmente en combinación con otros antivirales, anti-infectivos, inmunomoduladores, antibióticos o vacunas. Más particularmente, la presente invención incluye un compuesto de fórmula (I):



en la que

R^1 es alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido; en los que

(i) cada uno de los sustituyentes en arilo sustituido es independientemente

(a) halógeno,

(b) ciano,

(c) hidroxilo,

(d) alquilo C_1-C_6 ,

(e) alquenilo C_2-C_6 ,

(f) alquinilo C_2-C_6 ,

(g) alquilo C_1-C_6 fluorado,

(h) alcoxi C_1-C_6 ,

(i) alcoxi C_1-C_6 fluorado,

(j) S-(alquilo C_1-C_6),

(k) heterociclo, o

(l) heterociclo sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alquilo C_1-C_6 fluorado, alcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 fluorado, S-(alquilo C_1-C_6), y NR^aR^b ;

(ii) cada uno de los sustituyentes en heteroarilo sustituido es independientemente

(a) halógeno,

(b) ciano,

(c) hidroxilo,

(d) NR^aR^b ,

(e) alquilo C_1-C_6 ,

(f) alquenilo C_2-C_6 ,

(g) alquinilo C_2-C_6 ,

(h) alquilo C₁-C₆ fluorado,

(i) alcoxi C₁-C₆,

5 (j) alcoxi C₁-C₆ fluorado,

(k) S-(alquilo C₁-C₆),

(l) fenilo,

10 (m) fenilo sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ fluorado y S-(alquilo C₁-C₆),

15 (l) heterociclo, o

(m) heterociclo sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ fluorado, S-(alquilo C₁-C₆), y NR^aR^b, y un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros constituido por átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

20 R² y R³ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄; o R² y R³ conjuntamente con el carbono al que están unidos formando cicloalquilo C₃-C₆;

25 R⁴ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido; en el que cada uno de los sustituyentes en el arilo sustituido es independientemente halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado, alcoxi C₁-C₆, o heteroarilo; y cada uno de los sustituyentes en heteroarilo sustituido es independientemente halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado, alcoxi C₁-C₆, o arilo;

30 R⁵ es carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido, en el que cada uno de los sustituyentes en carbocíclico sustituido o heterocíclico sustituido es independientemente halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado, o alcoxi C₁-C₆;

R⁶ es alquilo C₁-C₆ fluorado; y

35 R^a y R^b son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄; o R^a y R^b conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos forman azacicloalquilo C₃-C₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 La presente invención también comprende composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la presente invención y procedimientos de preparar tales composiciones farmacéuticas. La presente invención incluye adicionalmente procedimientos de tratar SIDA, procedimientos de prevenir infección por VIH, y procedimientos de tratar infección por VIH. La presente invención incluye también procedimientos para fabricar compuestos de la presente invención y procedimientos para fabricar intermedios útiles en la preparación de compuestos de la presente invención.

45 Estas y otras realizaciones, aspectos y características de la presente invención se describen adicionalmente en o serán patentes a partir de la consiguiente descripción, ejemplos, y reivindicaciones adjuntas.

50 Descripción detallada de la invención

La presente invención incluye los compuestos de la fórmula (I) anterior. Estos compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables son inhibidores de proteasa del VIH.

55 Una primera realización de la presente invención es un compuesto de fórmula (I), en la que

R¹ es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido; en los que

60 (i) cada uno de los sustituyentes en arilo sustituido es independientemente

(a) halógeno,

(b) ciano,

65 (c) hidroxilo,

(d) alquilo C₁-C₆,

(e) alqueno C₂-C₆,

(f) alquino C₂-C₆,

5 (g) alquilo C₁-C₆ fluorado,

(h) alcoxi C₁-C₆,

(i) heterociclo, o

10 (j) heterociclo sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado, alcoxi C₁-C₆, y NR^aR^b;

(ii) cada uno de los sustituyentes en heteroarilo sustituido es independientemente

15 (a) halógeno,

(b) ciano,

20 (c) hidroxilo,

(d) NR^aR^b,

(e) alquilo C₁-C₆,

25 (f) alqueno C₂-C₆,

(g) alquino C₂-C₆,

(h) alquilo C₁-C₆ fluorado,

30 (i) alcoxi C₁-C₆,

(j) fenilo,

35 (k) fenilo sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado, y alcoxi C₁-C₆,

(l) heterociclo, o

40 (m) heterociclo sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado, alcoxi C₁-C₆, y NR^aR^b;

y todas las otras variables son como se definen originalmente anteriormente;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 Una segunda realización de la presente invención es un compuesto de fórmula (I), en la que

50 R⁴ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, fenilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido, en los que heteroarilo se selecciona de piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, tiofenilo, tiazolilo, piridofuranilo, pirimidofuranilo, piridotienilo, piridazotienilo, piridooxazolilo, piridazooxazolilo, pirimidooxazolilo, piridotiazolilo, y piridazotiazolilo; y en el que cada uno de los sustituyentes en fenilo sustituido o heteroarilo sustituido es independientemente halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado, o alcoxi C₁-C₆;

y todas las otras variables son como se definen originalmente anteriormente;

55 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una tercera realización de la presente invención es un compuesto de fórmula (I), en la que

60 R⁴ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, fenilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido, en el que heteroarilo se selecciona de piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, y tiofenilo; y en el que cada uno de los sustituyentes en fenilo sustituido es independientemente halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado, o alcoxi C₁-C₆;

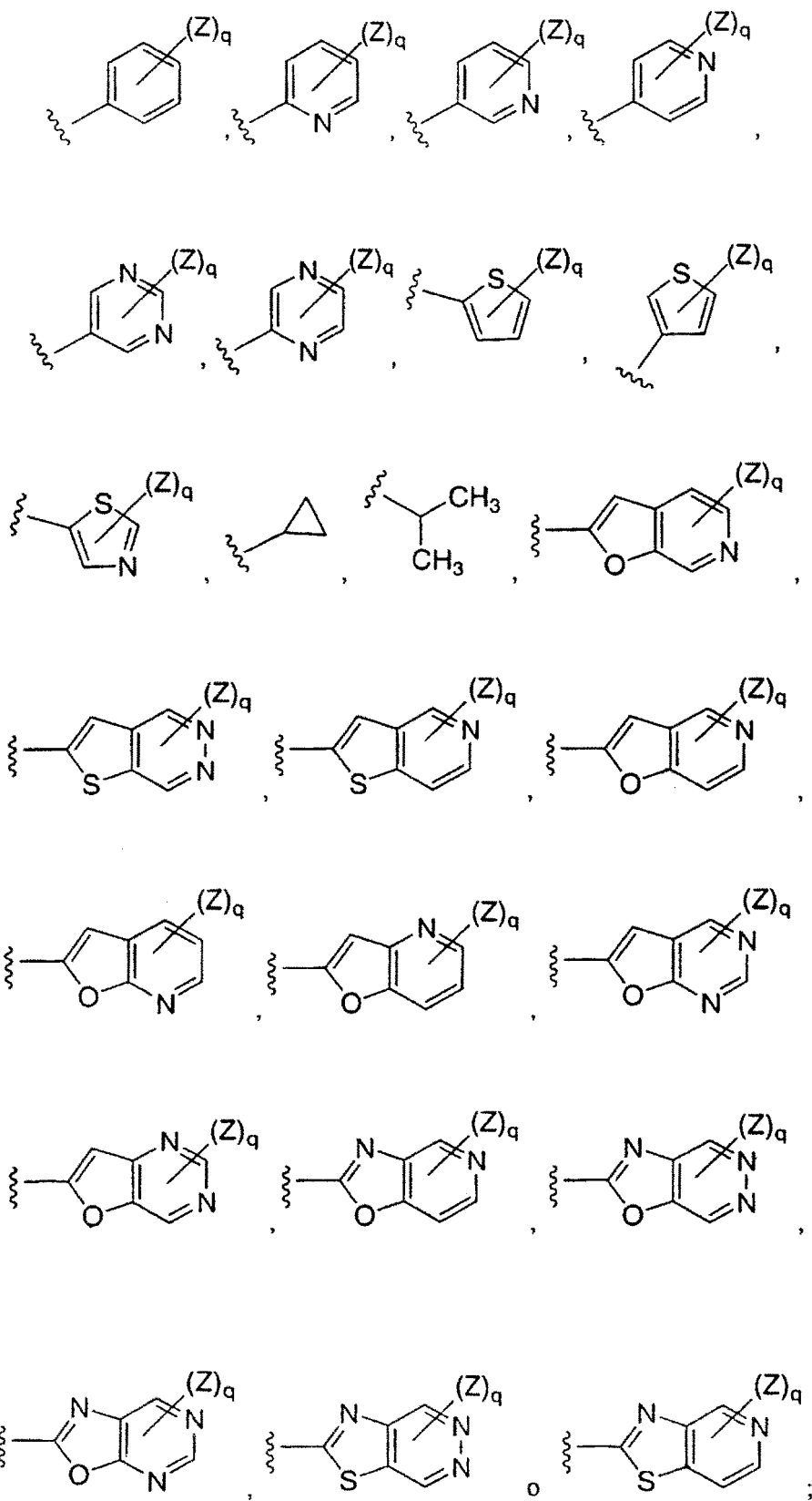
y todas las otras variables son como se definen en la primera realización;

65 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una primera clase de la presente invención es un compuesto de fórmula (I),

en la que

R⁴ es:



cada Z es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆; y

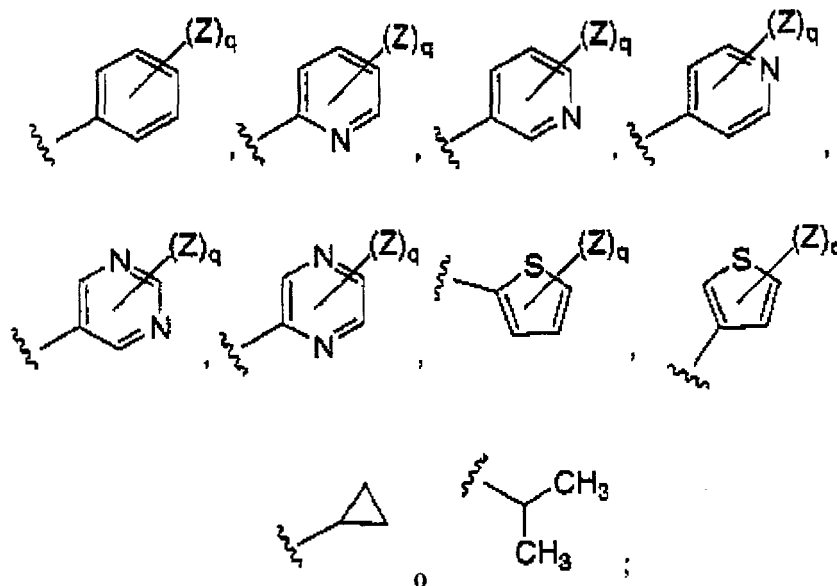
q es un número entero de 0 a 2;

y todas las otras variables son como se definen en la segunda realización;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una segunda clase de la presente invención es un compuesto de fórmula (I), en la que

R⁴ es



cada Z es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆

q es un número entero de 0 a 2;

y todas las otras variables son como se definen en la tercera realización;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una cuarta realización de la presente invención es un compuesto de fórmula (I), en la que

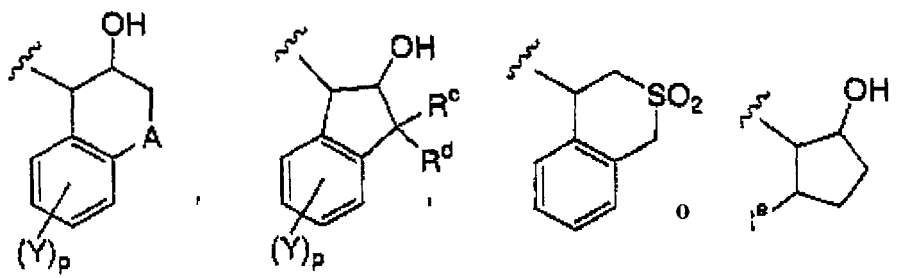
R⁵ es carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido, en el que carbocíclico es ciclo-pentilo, indanilo, o tetralina, y heterocíclico es cromano, tiocromano, o dioxoisotiocromano; en los que cada uno de los sustituyentes en carbocíclico sustituido o heterocíclico sustituido es independientemente halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado, o alcoxi C₁-C₆;

y todas las otras variables son como se definen originalmente en una cualquiera de las realizaciones o clases precedentes;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una tercera clase de la presente invención es un compuesto de fórmula (I), en la que

R⁵ es



en las que

A es $\text{CR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$, O, o S;

cada Y es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ fluorado, o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R^{c} y R^{d} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, o R^{c} y R^{d} conjuntamente con el carbono al que están unidos de cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$;

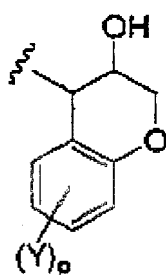
R^{e} es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ fluorado, o fenilo;

p es un número entero de 0 a 2;

y todas las otras variables son como se definen en la cuarta realización;

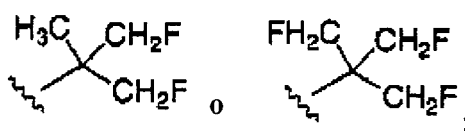
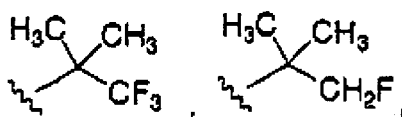
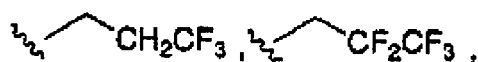
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto preferido de la tercera clase de la presente invención, R^5 es



Una quinta realización de la presente invención es un compuesto de fórmula (I), en la que,

R^6 es

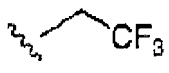


y todas las otras variables son como se definen originalmente o como se definen en cualesquiera de las realizaciones o clases precedentes;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto preferido de la quinta realización, R⁶ es

5



10

Una sexta realización de la presente invención es un compuesto de fórmula (I), en la que

R¹ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido, en el que heteroarilo es (i) un anillo aromático de 5 ó 6 miembros constituido por átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, S, y O o (ii) un sistema de anillo bicíclico de 8 a 10 miembros constituido por átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, S, y O, en los que al menos uno de los anillos en el sistema bicíclico es un anillo aromático; en el que

(i) cada uno de los sustituyentes en arilo sustituido es independientemente

20

(a) halógeno,

(b) ciano,

25

(c) hidroxilo,

(d) alquilo C₁-C₆,

(e) alqueno C₂-C₆,

30

(f) alquino C₂-C₆,

(g) alquilo C₁-C₆ fluorado,

35

(h) alcoxi C₁-C₆,

(i) alcoxi C₁-C₆ fluorado,

(j) S-(alquilo C₁-C₆),

40

(k) heterociclo, o

(l) heterociclo sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ fluorado, S-(alquilo C₁-C₆), y NR^aR^b;

45

(ii) cada uno de los sustituyentes del heteroarilo sustituido es independientemente

50

(a) halógeno,

(b) ciano,

(c) hidroxilo,

55

(d) NR^aR^b,

(e) alquilo C₁-C₆,

(f) alqueno C₂-C₆,

60

(g) alquino C₂-C₆,

(h) alquilo C₁-C₆ fluorado,

65

(i) alcoxi C₁-C₆,

(j) alcoxi C₁-C₆ fluorado,

(k) S-(alquilo C₁-C₆),

(l) fenilo,

5 (m) fenilo sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ fluorado, y S-(alquilo C₁-C₆),

(1) heterociclo, o

10

(m) heterociclo sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ fluorado, S-(alquilo C₁-C₆), NR^aR^b, y un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros constituido por átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

15

y todas las otras variables son como se definen originalmente o como se definen en cualquiera de las realizaciones o clases precedentes;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

Una séptima realización de la presente invención es un compuesto de fórmula (I), en el que

R¹ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido, en el que heteroarilo es (i) un anillo aromático de 5 ó 6 miembros constituido por átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, S, y O o (ii) un sistema de anillo bicíclico de 8 a 10 miembros constituido por átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, S, y O, en el que al menos uno de los anillos en el sistema bicíclico es un anillo aromático; en el que

25

(i) cada uno de los sustituyentes en arilo sustituido es independientemente

30

(a) halógeno,

(b) ciano,

35

(c) hidroxilo,

(d) alquilo C₁-C₆,

(e) alqueno C₂-C₆,

40

(f) alquino C₂-C₆,

(g) alquilo C₁-C₆ fluorado,

45

(h) alcoxi C₁-C₆,

(i) heterociclo, o

(j) heterociclo sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionado de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado, alcoxi C₁-C₆, y NR^aR^b;

50

(ii) cada uno de los sustituyentes en heteroarilo sustituido es independientemente

(a) halógeno,

55

(b) ciano,

(c) hidroxilo,

(d) NR^aR^b,

60

(e) alquilo C₁-C₆,

(f) alqueno C₂-C₆,

65

(g) alquino C₂-C₆,

(h) alquilo C₁-C₆ fluorado,

(i) alcoxi C₁-C₆,

5 (j) fenilo,

(k) fenilo sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, hidroxí, alquilo C₁-C₆, alquénilo C₂-C₆, alquínilo C₂-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado, y alcoxi C₁-C₆

10 (l) heterociclo, o

(m) heterociclo sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, hidroxí, alquilo C₁-C₆, alquénilo C₂-C₆, alquínilo C₂-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado, alcoxi C₁-C₆, y NR^aR^b;

15 y todas las otras variables son como se definen originalmente o como se definen en cualesquiera de las realizaciones o clases precedentes;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Una cuarta clase de la presente invención es un compuesto de fórmula (I), en la que

R¹ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₁-C₆, fenilo, fenilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido, en los que heteroarilo es piridilo, metilonedioxifenilo, furanilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, azabenzotiazolilo, azabenzoxazolilo, azabenzofuranilo, azabenzotiofuranilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, indazolilo, pirrolilo, pirazolilo, tiofenilo, o tienotiofenilo; y en el que

(i) cada uno de los sustituyentes en fenilo sustituido es independientemente

30 (a) halógeno,

(b) ciano,

(c) hidroxí,

35 (d) alquilo C₁-C₄,

(e) alquilo C₁-C₄ fluorado,

(f) alcoxi C₁-C₄,

40 (g) alcoxi C₁-C₄ fluorado,

(h) S-(alquilo C₁-C₄),

45 (i) heterociclo el cual es un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros insaturado constituido por átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o

50 (j) heterociclo sustituido el cual es un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros insaturado como se define en (i) sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, hidroxí, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ fluorado, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ fluorado, S-(alquilo C₁-C₄) y NR^aR^b; y

(ii) cada uno de los sustituyentes en heteroarilo sustituido es independientemente

55 (a) halógeno,

(b) ciano,

(c) hidroxí,

60 (d) NR^aR^b, si y sólo si el heteroarilo es piridilo,

(e) alquilo C₁-C₄,

(f) alquilo C₁-C₄ fluorado,

65 (g) alcoxi C₁-C₄,

(h) alcoxi C₁-C₄ fluorado,

(i) S-(alquilo C₁-C₄),

(j) fenilo,

5 (k) fenilo sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ fluorado, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ fluorado, y S-(alquilo C₁-C₄),

(l) heterociclo el cual es un anillo monocíclico insaturado de 5 ó 6 miembros constituido por átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

10 (m) heterociclo sustituido el cual es un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros insaturado como se define en (1) sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionado de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ fluorado, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ fluorado, S-(alquilo C₁-C₄), NR^aR^b, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, isoxazolilo, e isotiazolilo;

15 y todas las otras variables son como se definen en la sexta realización;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Una quinta clase de la presente invención es un compuesto de fórmula (I), en el que

R¹ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₁-C₆, fenilo, fenilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido, en el que heteroarilo es piridilo, metilenodioxifenilo, furanilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, azabenzotiazolilo, azabenzoxazolilo, azabenzofuranilo, azabenzotiofuranilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, indazolilo, pirrolilo, pirazolilo, tiofenilo, o tienotiofenilo; y en el que

(i) cada uno de los sustituyentes en fenilo sustituido es independientemente

30 (a) halógeno,

(b) ciano,

(c) hidroxilo,

35 (d) alquilo C₁-C₄,

(e) alquilo C₁-C₄ fluorado,

40 (f) alcoxi C₁-C₄,

(g) heterociclo que es un anillo monocíclico insaturado de 5 ó 6 miembros que consta de átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o

45 (h) heterociclo sustituido que es un anillo monocíclico insaturado de 5 ó 6 miembros como se define en (g) sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionado de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ fluorado, alcoxi C₁-C₄ y NR^aR^b; y

(ii) cada uno de los sustituyentes en heteroarilo sustituido es independientemente

50 (a) halógeno,

(b) ciano,

(c) hidroxilo,

55 (d) NR^aR^b, si y sólo si el heteroarilo es piridilo,

(e) alquilo C₁-C₄,

60 (f) alquilo C₁-C₄ fluorado,

(g) alcoxi C₁-C₄,

(h) fenilo,

65 (i) fenilo sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ fluorado, y alcoxi C₁-C₄,

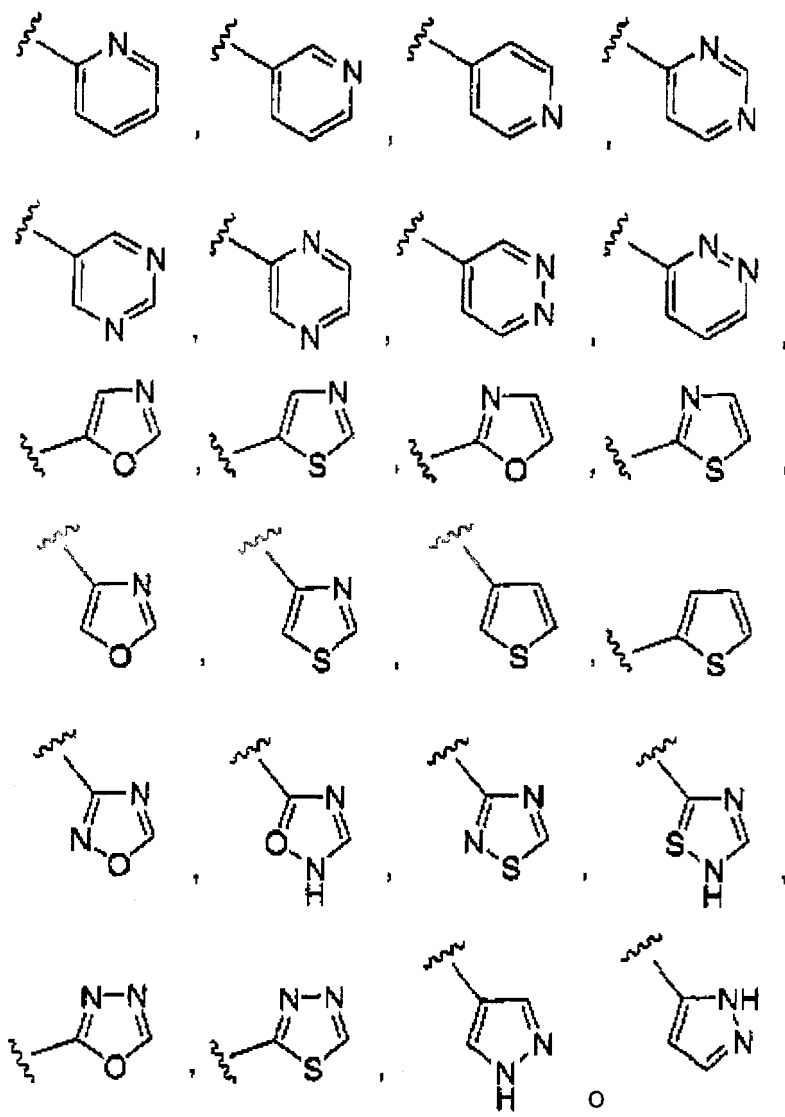
(j) heterociclo que es un anillo monocíclico insaturado de 5 ó 6 miembros constituido por átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

(k) heterociclo sustituido el cual es un anillo monocíclico insaturado de 5 ó 6 miembros como se definen en (j) sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ fluorado, alcoxi C₁-C₄ y NR^aR^b.

y todas las otras variables son como se definen en la decimoséptima realización;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

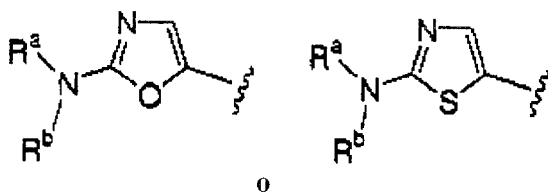
En un aspecto preferido de la cuarta clase, heterociclo en (i)(i) y en (ii)(l) son cada uno independientemente



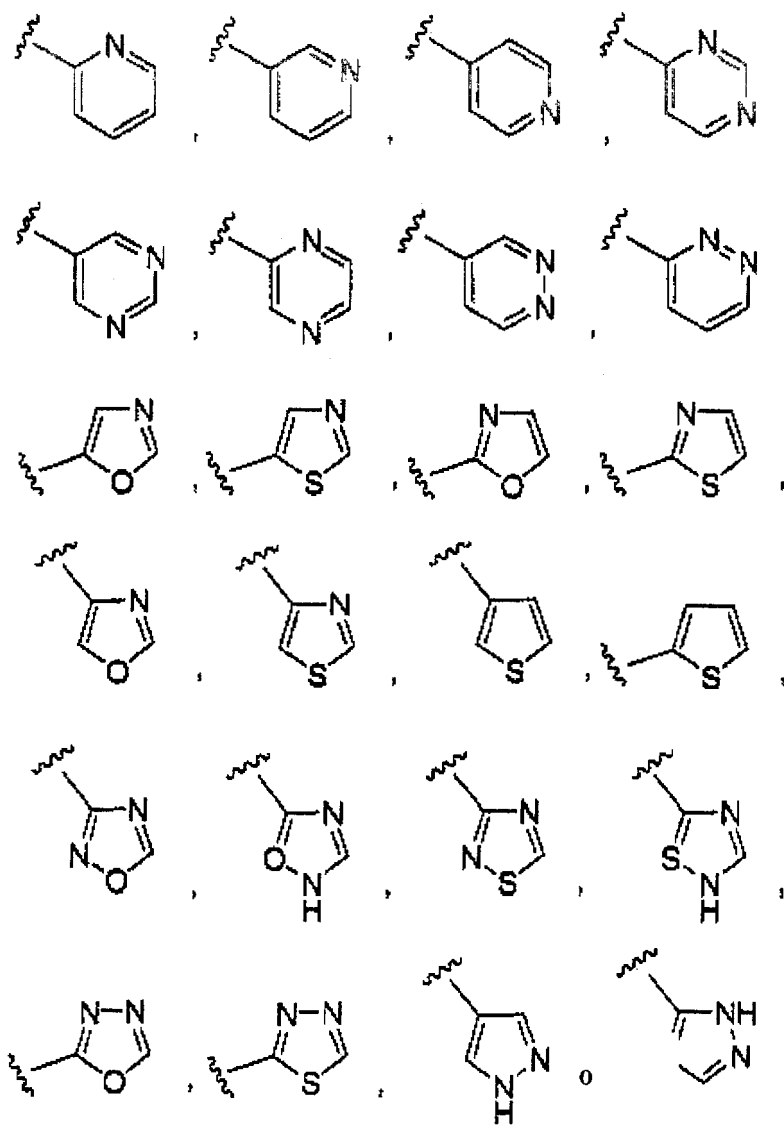
y en los que

heterociclo sustituido en (i)(j) es heterociclo como se define anteriormente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ fluorado, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ fluorado, y S-(alquilo C₁-C₄); y heterociclo sustituido en (ii)(m) es heterociclo como se define anteriormente con

uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ fluorado, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ fluorado, S-(alquilo C₁-C₄), NR^aR^b, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, pirrolilo, isoxazolilo, e isotiazolilo; o es



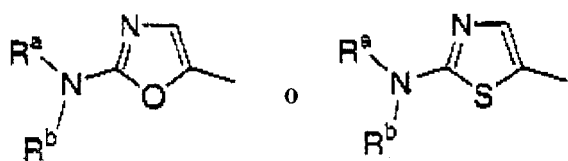
En un aspecto preferido de la quinta clase, heterociclo en (i)(g) y en (ii)(j) son cada uno independientemente



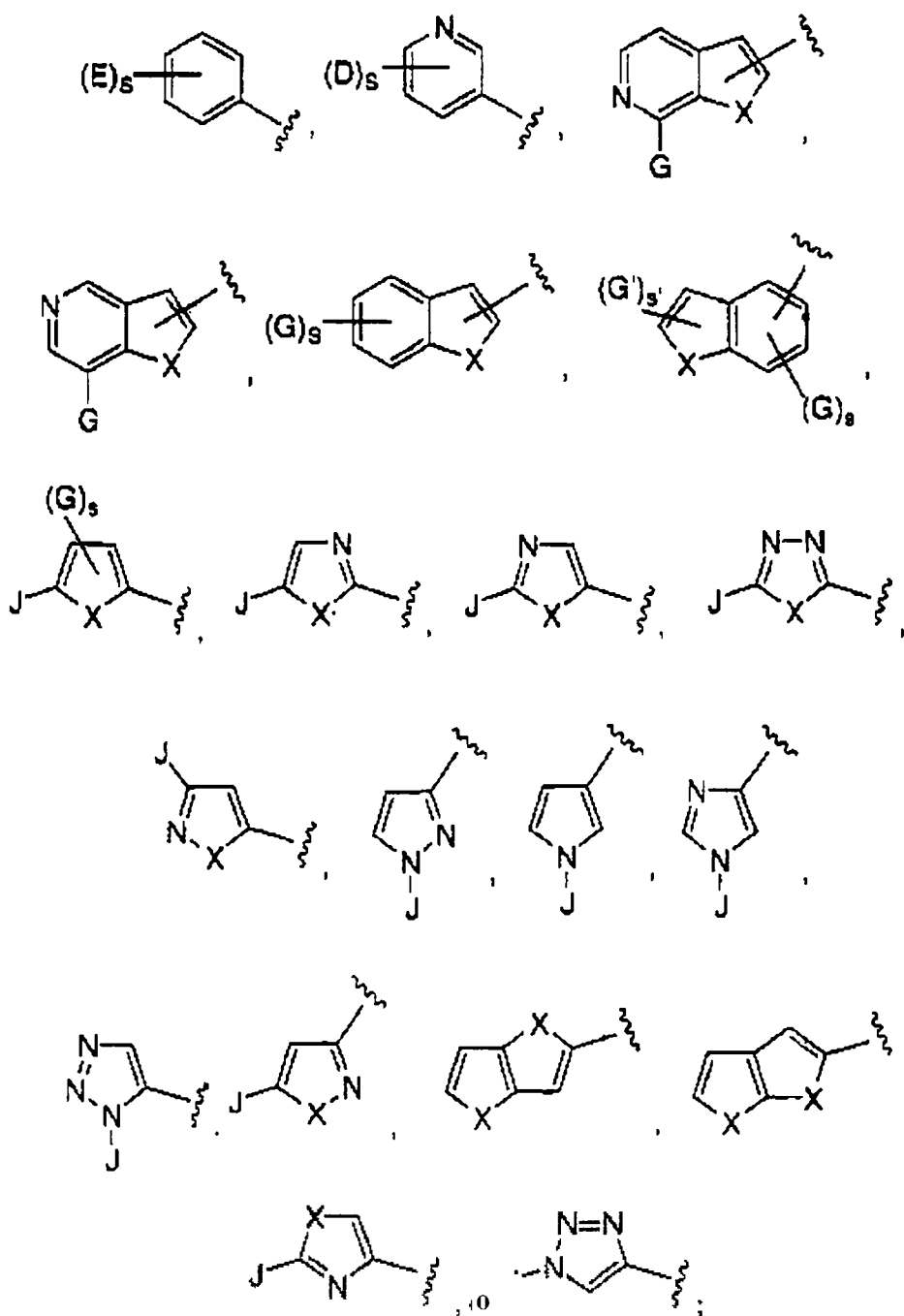
y en los que

heterociclo sustituido en (i)(h) es heterociclo como se define anteriormente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ fluorado, y alcoxi C₁-C₄; y

heterociclo sustituido en (ii)(k) es heterociclo como se define anteriormente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ fluorado, y alcoxi C₁-C₄; o es



Una octava realización de la presente invención es un compuesto de fórmula (I), en el que R¹ es



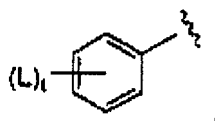
5 cada D es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxí, NR^aR^b , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ fluorado, S-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), fenilo, fenilo sustituido, heterociclo, o heterociclo sustituido; en el que fenilo sustituido es fenilo con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxí, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, y alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$; y en el que heterociclo sustituido es heterociclo con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxí, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ fluorado, y S-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$);

cada E es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxí, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, heterociclo, o heterociclo sustituido;

10 G y G' están cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxí, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ fluorado, y alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$;

J es

15



20

heterociclo, o heterociclo sustituido;

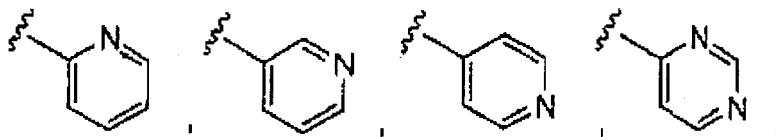
25 cada L es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxí, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ fluorado, o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$;

X es O o S;

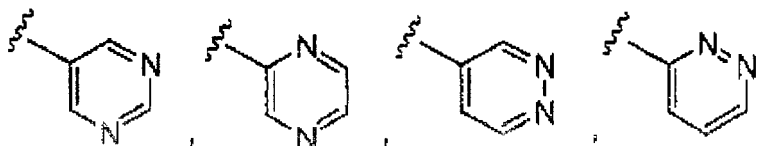
30

heterociclo en cada uno de D, E y J es independientemente

35



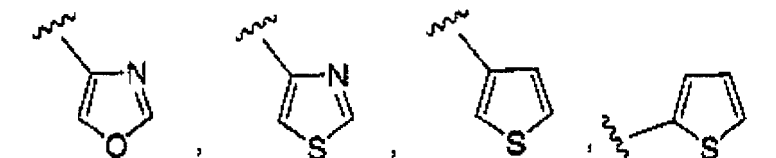
40



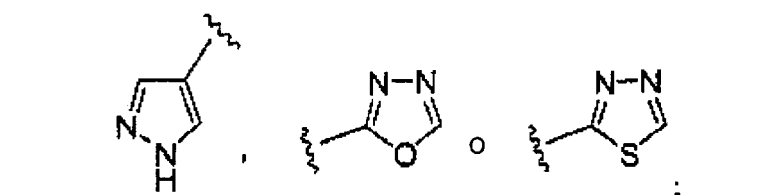
45



50



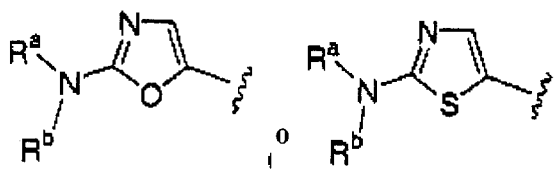
55



60

65

heterociclo sustituido en cada uno de E y J es independientemente heterociclo como se define anteriormente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ fluorado, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ fluorado, S-(alquilo C₁-C₄), NR^aR^b, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, pirrolilo, isoxazolilo, e isotiazolilo, o es



y

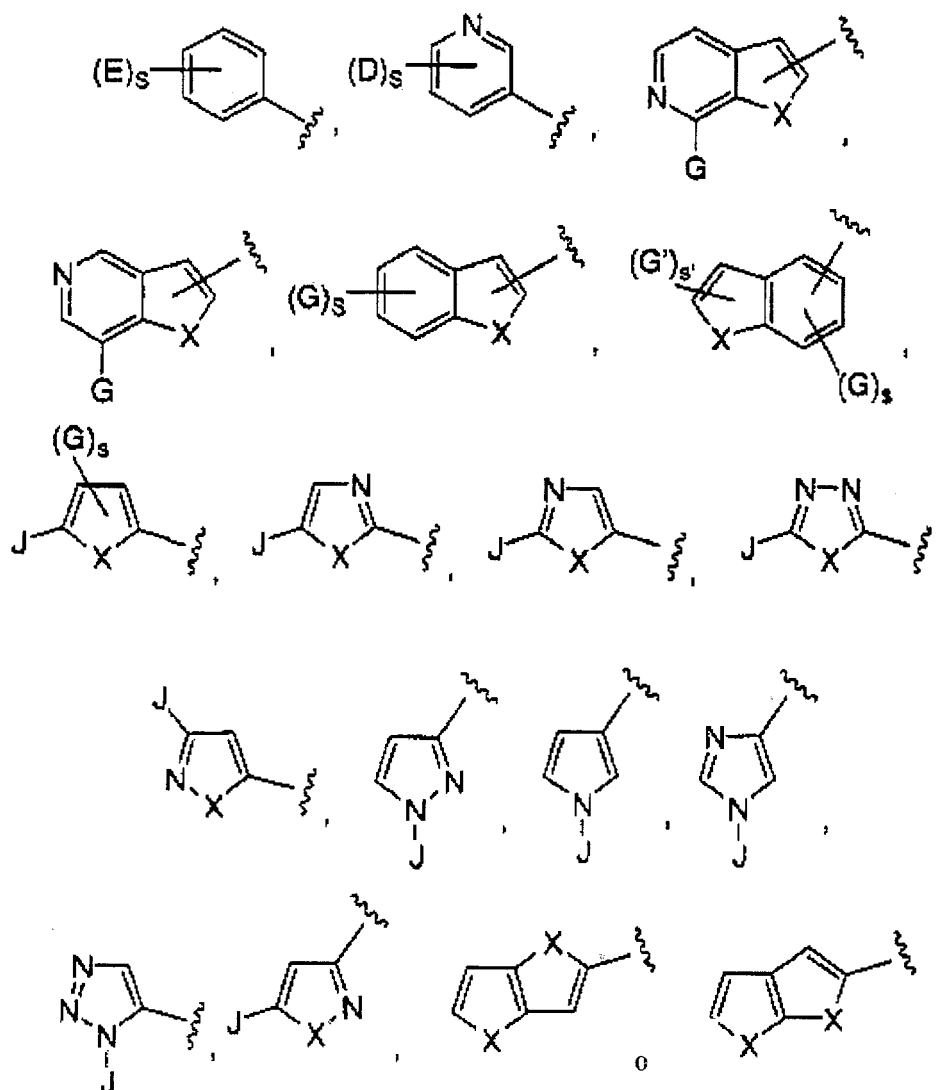
s, s', y t son cada uno independientemente número enteros de 0 a 2;

y todas las otras variables son como se definen adicionalmente o como se definen en cualquiera de las realizaciones o clases precedentes;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una novena realización de la presente invención es un compuesto de fórmula (I), en la que

R¹ es

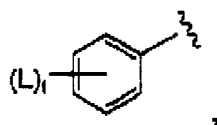


cada D es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxí, NR^aR^b , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, fenilo, fenilo sustituido, heterociclo, o heterociclo sustituido; en el que fenilo sustituido es fenilo con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxí, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, y alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$; y en el que heterociclo sustituido es heterociclo con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxí, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, y alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$;

cada E es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxí, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, heterociclo, o heterociclo sustituido;

G y G' se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxí, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ fluorado, y alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$;

J es

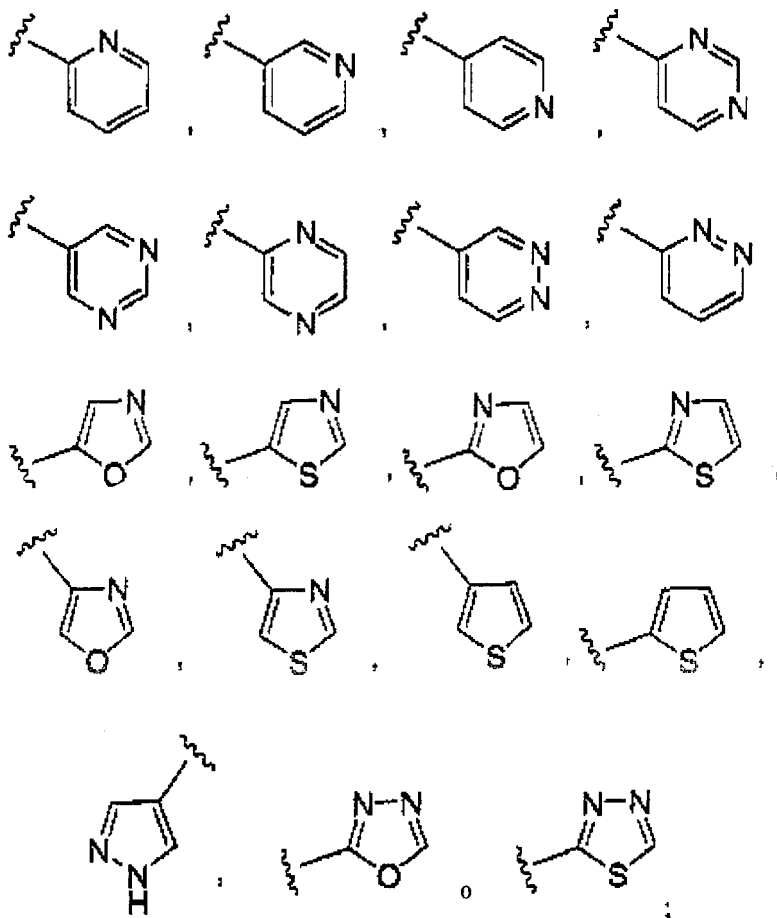


heterociclo, o heterociclo sustituido;

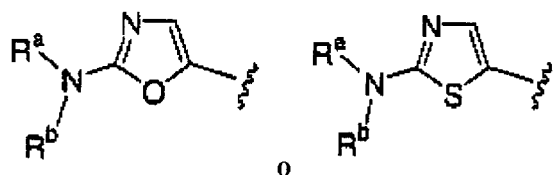
cada L es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxí, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ fluorado, o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$;

X es O o S;

heterociclo en cada uno de D, E y J es independientemente



heterociclo sustituido en cada uno de E y J es independientemente heterociclo como se define anteriormente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄ fluorado y alcoxi C₁-C₄; o es



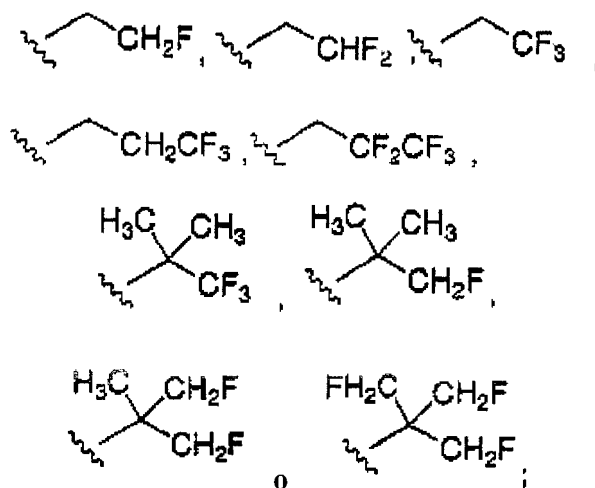
s, s', y t son cada uno independientemente números enteros de 0 a 2;

y todas las otras variables son como se definen originalmente o como se definen en cualquiera de las realizaciones o clases precedentes;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una sexta clase de la presente invención es un compuesto de fórmula (I), en la que

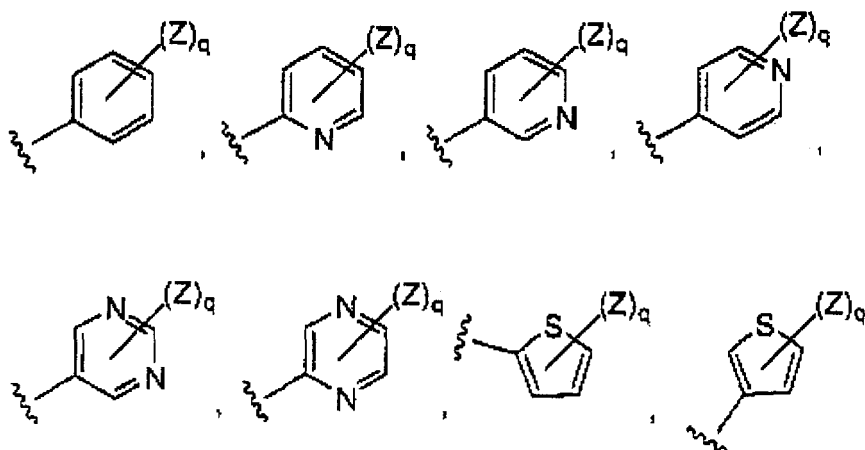
R⁶ es

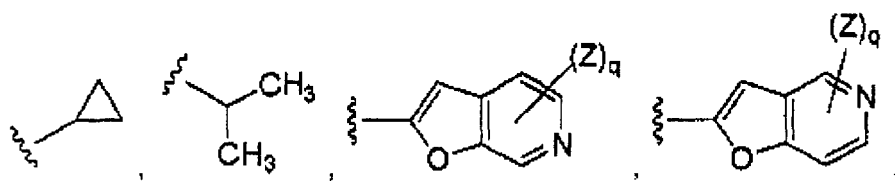


y todas las otras variables son como se definen en la octava o la novena realizaciones.

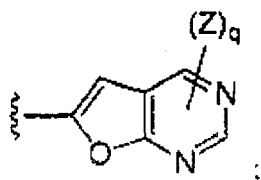
Una decimoséptima clase de la presente invención es un compuesto de fórmula (I), en el que

R⁴ es





O



cada Z es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆;

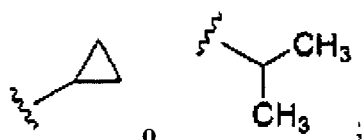
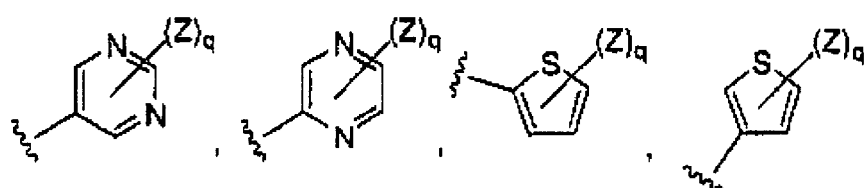
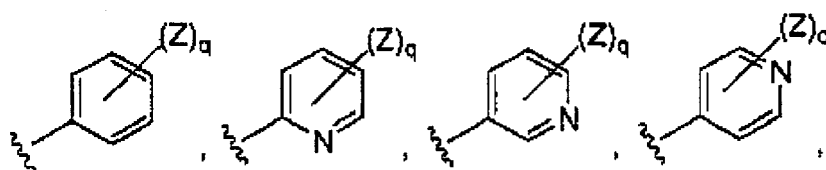
q es un número entero de 0 a 2;

y todas las otras variables son como se definen en la sexta clase;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una octava clase de la presente invención es un compuesto de fórmula (I), en el que

R⁴ es



en los que

cada Z es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆;

q es un número entero de 0 a 2;

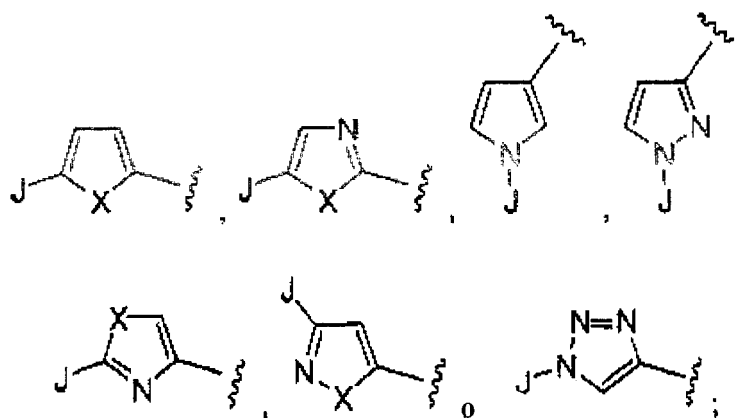
y todas las otras variables son como se definen en la sexta clase;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

ES 2 295 068 T3

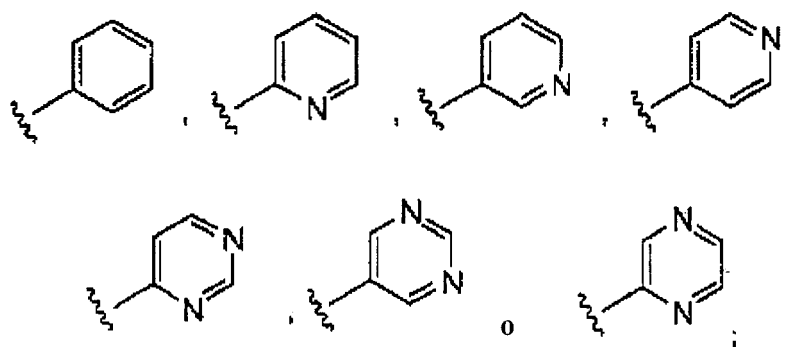
Una novena clase de la presente invención es un compuesto de fórmula (I), en el que

R¹ es

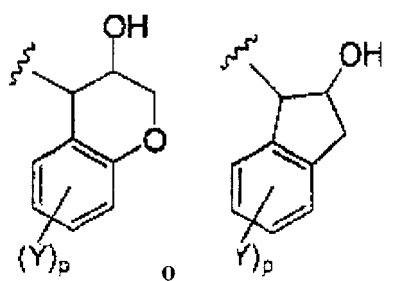


R² y R³ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄; o R² y R³ conjuntamente con el carbono al que están unidos forman cicloalquilo C₃-C₆;

R⁴ es



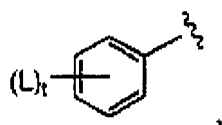
R⁵ es



R⁶ es

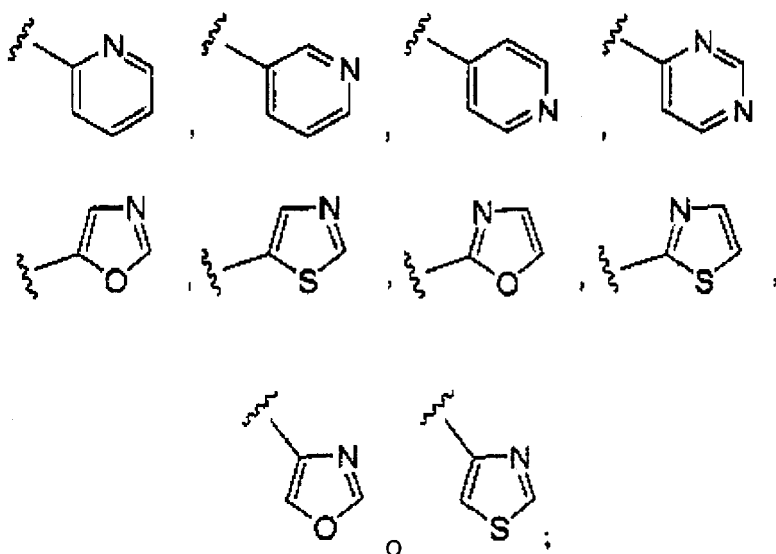


J es



heterociclo, o heterociclo sustituido;

heterociclo es



heterociclo sustituido es heterociclo como se define anteriormente que tienen uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ fluorado, alquilo C₁-C₄ fluorado, -S-CH₃, -N(CH₃)₂, tiazolilo, y oxazolilo;

cada L es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ fluorado, o alcoxi C₁-C₄;

X es O o S;

cada Y es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado, o alcoxi C₁-C₄;

p es un número entero de 0 a 2; y

t es un número entero de 0 a 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto preferido de la novena clase, R² y R³ son cada una independientemente hidrógeno o metilo;

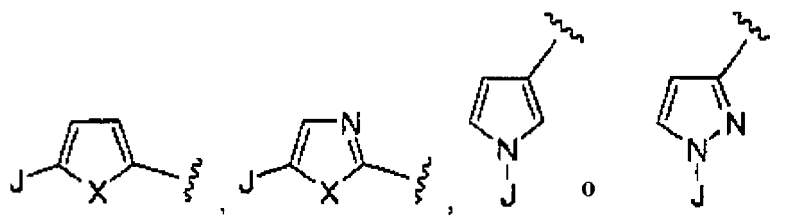
cada L es independientemente hidrógeno, cloro, o flúor;

cada Y es independientemente hidrógeno, cloro, o flúor; y

cada uno de los sustituyentes en heterociclo sustituido es independientemente cloro, flúor, metoxi, etoxi, -OCF₃, -OCHF₂, metilo, etilo, n-propilo, -S-CH₃, -N(CH₃)₂, y tiazolilo.

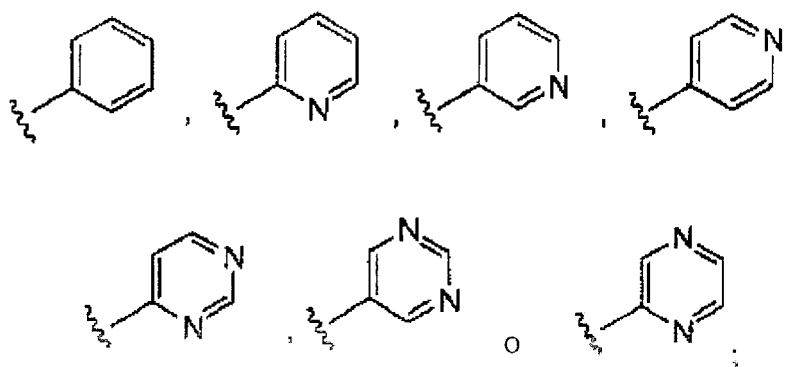
Una décima clase de la presente invención es un compuesto de fórmula (I), en el que

R¹ es

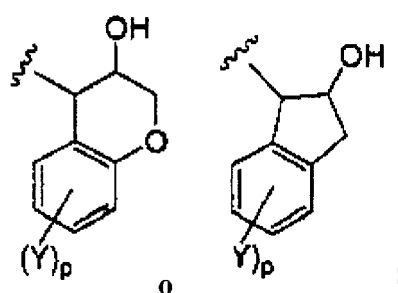


R² y R³ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄; o R² y R³ conjuntamente con el carbono al que están unidos forman cicloalquilo C₃-C₆;

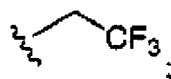
R⁴ es



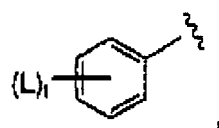
R⁵ es



R⁶ es

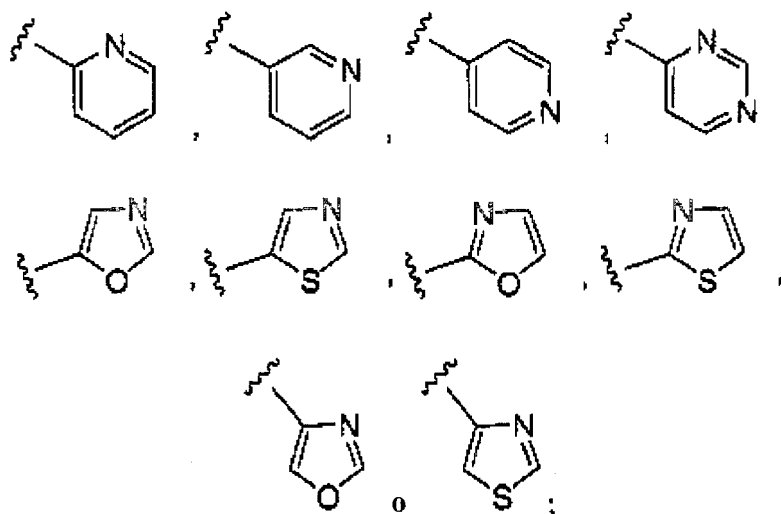


J es



heterociclo, o heterociclo sustituido;

heterociclo es



heterociclo sustituido es heterociclo como se define anteriormente que tiene uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno y alcoxi C_1-C_4 ;

cada L es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C_1-C_4 , alquilo C_1-C_4 fluorado, o alcoxi C_1-C_4 ;

X es O o S;

cada Y es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 fluorado, o alcoxi C_1-C_4 ;

p es un número entero de 0 a 2; y

t es un número entero de 0 a 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto preferido de la décima clase, R^2 y R^3 son cada uno independientemente hidrógeno o metilo;

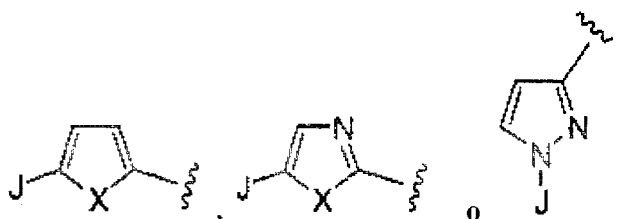
cada L es independientemente hidrógeno, cloro, o flúor;

cada Y es independientemente hidrógeno, cloro, o flúor; y

cada uno de los sustituyentes en heterociclo sustituido es independientemente cloro, flúor, o metoxi.

Una undécima clase de la presente invención es un compuesto de fórmula (I), en el que

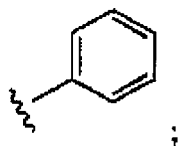
R^1 es



R^2 y R^3 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ; o R^2 y R^3 conjuntamente con el carbón al que están unidos forman cicloalquilo C_3-C_6 ;

R⁴ es

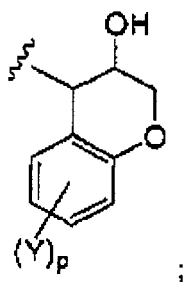
5



10

R⁵ es

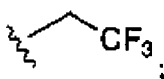
15



20

25

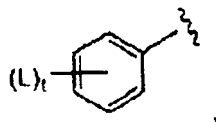
R⁶ es



30

J es

35

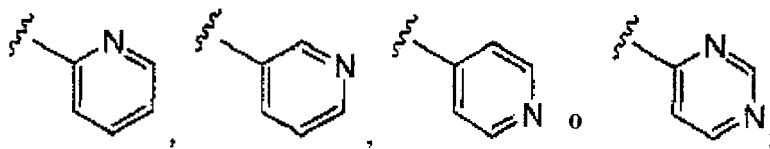


40

heterociclo, o heterociclo sustituido;

heterociclo es

45



50

55

heterociclo sustituido es heterociclo como se define anteriormente que tiene uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ fluorado, alquilo C₁-C₄ fluorado, -S-CH₃, -N(CH₃)₂, tiazolilo, y oxazolilo;

60

cada L es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ fluorado, o alcoxi C₁-C₄;

X es O o S;

65

cada Y es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado, o alcoxi C₁-C₄; y

p es un número entero de 0 a 2;

ES 2 295 068 T3

t es un número entero de 0 a 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En un aspecto preferido de la undécima clase, R² y R³ son cada uno independientemente hidrógeno o metilo;

cada L es independientemente hidrógeno, cloro, o flúor;

cada Y es independientemente hidrógeno, cloro, o flúor; y

10

cada uno de los sustituyentes en heterociclo sustituido es independientemente cloro, flúor, metoxi, etoxi, -OCF₃, -OCHF₂, metilo, etilo, n-propilo, -S-CH₃, -N(CH₃)₂, y tiazolilo.

Están ejemplificando la invención compuestos seleccionados del grupo constituido por

15

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-4-(1-furo[3,2-c]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

20

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-2-[[2-fluoroetil]amino]carbonil]-4-(1-furo[3,2-c]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzofuran-4-il)-2-[[2-fluoro-1,1-bis(fluorometil)etil]amino]carbonil]-4-(1-furo[3,2-c]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-1-piperazinapentanamida;

25

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-2-[[1,1-bis(fluorometil)etil]amino]carbonil]-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-4-(1-furo[3,2-c]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-4-(1-furo[3,2-c]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[3,3,3-trifluoropropil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

30

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-4-(1-furo[3,2-c]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi-2-[[2,2,3,3,3-pentafluoropropil]amino]carbonil]- α -(fenilmetil)-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-2-[[2-fluoro-1,1-dimetiletil]amino]carbonil]-4-(1-furo[3,2-c]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-1-piperazinapentanamida;

35

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((1S,2R)-1,2-dihidro-2-hidroxi-1H-inden-1-il)-4-(1-furo[3,2-c]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((1S,2R)-1,2-dihidro-2-hidroxi-1H-inden-1-il)-2-[[2-fluoroetil]amino]carbonil]-4-[1-furo[3,2-c]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-1-piperazinapentanamida;

40

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((1S,2R)-1,2-dihidro-2-hidroxi-1H-inden-1-il)-4-(1-furo[3,2-c]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[3,3,3-trifluoropropil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

45

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((1S,2R)-1,2-dihidro-2-hidroxi-1H-inden-1-il)-4-(1-furo[3,2-c]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi-2-[[2,2,3,3,3-pentafluoropropil]amino]carbonil]- α -(fenilmetil)-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-(2-benzofuranilmetil)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

50

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(3-piridinil)-1-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

55

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(3-piridinil)-1-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

60

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(5-pirimidinil)-1-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[(3-metil-7-metoxi-4-benzofuranil)metil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

65

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[(7-metoxi-2-benzofuranil)metil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonyl]-1-piperazinapentanamida;

ES 2 295 068 T3

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[(1-fenil-1*H*-pirrol-3-il)metil]-2-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[(1-fenil-1*H*-imidazol-4-il)metil]- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-(2-benzofuranilmetil)-*N*-((1*S*,2*R*)-1,2-dihidro-2-hidroxi-1*H*-inden-1-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((1*S*,2*R*)-1,2-dihidro-2-hidroxi-1*H*-inden-1-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-(3-piridinilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[(5-fenil-2-furanil)metil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-(2-benzopiranilmetil)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(3-piridinilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(3-piridinilmetil)-4-(tieno[2,3-*b*]thien-2-ilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-[(2,6-difluorofenil)metil]-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(3-piridinilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(3-piridinilmetil)-4-(tieno[3,2-*b*]thien-2-ilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[(7-metoxi-2-benzofuranil)metil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(3-piridinilmetil)-4-[[5-(2-tienil)-2-furanil]metil]-2-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[(1-fenil-1*H*-pirrol-3-il)metil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-(1-fenil-1*H*-imidazol-4-il)metil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[[5-(5-metil-2-tienil)-2-furanil]metil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[(5-fenil-2-furanil)metil]- α -(4-piridinilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-(2-benzofuranilmetil)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(4-piridinilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-[5-(4-piridinil)-2-furanil]etil]- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[1-[5-(4-piridinil)-1-furanil]etil]-2-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[1-[5-(4-piridinil)-1-furanil]etil]-2-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-(1-fenil-1*H*-pirazol-3-il)etil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-(3-fenil-5-isoxazolil)etil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-(3-fenil-5-isoxazolil)etil]- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-[(7-clorobenzofuran-2-il)metil]-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(3-piridinilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

ES 2 295 068 T3

- (αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-4-(1-furo[3,2-c]piridin-2-il-1-metiletil)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-2-[[2,2-difluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;*
- 5 *(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-4-[[5-(2-tiazolil)-3-piridinil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;*
- (αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-4-[[5-(2-oxazolil)-3-piridinil]metil]-α-(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;*
- 10 *(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-4-[[5-(4-tiazolil)-3-piridinil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;*
- (αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-4-[[5-(2-tiazolil)-2-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;*
- 15 *(αR,γS,2S)-4-[[5-(5-cloro-3-piridinil)-2-furanil]metil]-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;*
- 20 *(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-4-[(5-fenil-2-furanil)metil]-α-(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]-carbonil]-1-piperazinapentanamida;*
- (αR,γS,2S)-4-[(4-cloro-5-fenil-2-furanil)metil]-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;*
- 25 *(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-4-[[5-(2-piridinil)-2-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;*
- (αR,γS,2S)-4-[[5-(5-cloro-2-piridinil)-2-furanil]metil]-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;*
- 30 *(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-4-[[5-(2-metil-4-piridinil)-2-furanil]metil]-α-(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;*
- 35 *(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-4-[[5-(2-etil-4-piridinil)-2-furanil]metil]-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;*
- (αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-4-[[5-(5-oxazolil)-2-furanil]metil]-α-(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;*
- 40 *(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-4-[[1-(4-piridinil)-1H-pirrol-3-il]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;*
- (αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-4-[[1-(3-piridinil)-1H-pirrol-3-il]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;*
- 45 *(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-4-[[5-(4-piridazinil)-2-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;*
- 50 *(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-4-[1-metil-1-[3-metil-5-(4-piridinil)-2-furanil]etil]-α-(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;*
- (αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-4-[[5-(2-pirazinil)-2-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;*
- 55 *(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-4-[[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-piridinil]metil]-α-(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;*
- (αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-4-[[5-(2-tienil)-3-piridinil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]-carbonil]-1-piperazinapentanamida;*
- 60 *(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-4-[[5-(3-tienil)-3-piridinil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;*
- (αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-4-[[5-(4-pirimidinil)-2-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;*
- 65 *(αR,γS,2S)-4-[(7-clorofuro[3,2-c]piridin-2-il)metil]-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;*

ES 2 295 068 T3

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(3-piridinil)-2-oxazolil]etil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)-il-hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(2-piridinil)-2-oxazolil]etil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[1-metil-1-[5-(2-piridinil)-2-oxazolil]etil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-[5-(3-piridinil)-2-oxazolil]etil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[(5-fenil-2-furanil)etil]- α -(5-pirimidinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[(5-fenil-2-furanil)etil]- α -(2-pirazinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha S, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[[5-(2-piridinil)-2-furanil]etil]- α -(2-tienilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha S, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[[5-(5-pirimidinil)-2-furanil]etil]- α -(5-tienilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha S, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[[5-(2-piridinil)-2-furanil]etil]- α -(3-tienilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[(5-fenil-2-furanil)etil]- α -(2-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]-carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((1*S*,2*R*)-1,2-dihidro-2-hidroxi-1*H*-inden-1-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(2-piridinil)-2-furanil]etil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-[[5-(5-cloro-2-piridinil)-2-furanil]etil]-*N*-((1*S*,2*R*)-1,2-dihidro-2-hidroxi-1*H*-inden-1-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-[5-(5-cloro-3-piridinil)-2-oxazolil]etil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[1-metil-1-[5-(5-cloro-2-piridinil)-2-oxazolil]etil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[(3-cloro-1-fenil-1*H*-pirrol-3-il)etil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[(4-cloro-1-fenil-1*H*-pirrol-3-il)etil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-(1-fenil-1*H*-triazolil-4-il)etil]- α -(3-fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-(1-fenil-1*H*-triazolil-4-il)etil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-(4*S*-3,4-dihidro-1*H*-2,2-dioxobenzotioipiranil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(5-pirimidinil)-1-furanil]etil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-(4*S*-3,4-dihidro-1*H*-2,2-dioxobenzotioipiranil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(2-piridinil)-2-furanil]etil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-[5-(2-metil-4-piridinil)-2-furanil]etil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

ES 2 295 068 T3

También están ejemplificando la invención compuestos seleccionados del grupo constituido por

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-[5-(5-metoksi-3-piridinil)-2-oxazolil]-1-metiletil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

(α R, γ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-dihidro-3-idroksi-2H-1-benzopiran-4-il]-4-[1-[5-(5-metil-3-piridinil)-2-oxazolil]-1-metiletil]- γ -hidroksi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]karbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]-4-[1-[5-(5-hidroxi-3-piridinil)-2-oxazolil]-1-metiletil]- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-[1-[5-[5-(difluorometoxi)-3-piridinil]-2-oxazolil]-1-metiletil]-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-[1-[5-[5-(difluorometil)-3-piridinil]-2-oxazolil]-1-metiletil]-N-[(3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]-4-[1-[5-(2-fluorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazina-pentanamida;

(α R, γ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il]-4-[1-[5-(3-fluorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]-4-[1-[5-(4-fluorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

(α R, γ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-[5-(5-etoksi-3-piridinil)-2-oxazolil]-1-metiletil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetilamino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-[5-(5-fluoro-3-piridinil)-2-oxazoliil]-1-metiletil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

(α R, γ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-[5-(5-etil-3-piridinil)-2-oxazolil]-1-metiletil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

(α R, γ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-[5-(5-propil-3-piridinil)-2-oxazolil]etil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-[4-metil-5-(3-piridinil)-2-oxazolil]etil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-[5-(5-metoksi-3-piridinil)-4-metil-2-oxazolil]-1-metiletil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-[5-[5-(metiltio)-3-piridinil]-2-oxazolil]etil]- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-[5-(5-dimetilamino-3-piridinil)-2-oxazolil]-1-metiletil]- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

(α R, γ S,2S)-4-[1-[3-(5-metoksi-3-piridinil)-5-isoxazolil]-1-metiletil]-N-[(3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroksi-2H-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroksi- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]karbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-[1-[2-(5-metoksi-3-piridinil)-4-tiazolil]-1-metiletil]-*N*-[(3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroksi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroksi- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

(α R, γ S,2S)-4-[1-[2-(5-cloro-3-piridinil)-4-tiazolil]-1-metiletil]-N-[(3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirran-4-il]- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-[1-[2-(3-piridinil)-4-tiazolil]-1-metiletil]-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]karbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-[1-(5-metoksi-3-piridinil)-1*H*-pirazol-3-il]-1-metiletil]- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-[1-(5-cloro-3-piridinil)-1*H*-pirazol-3-il]-1-metiletil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

ES 2 295 068 T3

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-[1-(5-fluoro-3-piridinil)-1*H*-pirazol-3-il]-1-metiletil]- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-[1-(3-piridinil)-1*H*-pirazol-3-il]-1-metiletil]- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha S, \gamma S, 2S$)-4-[1-[5-fenil-2-oxazolil]-1-metiletil]-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- α -(furo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)- γ -hidroxi-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha S, \gamma S, 2S$)-4-[1-[5-(4-clorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- α -(furo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)- γ -hidroxi-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha S, \gamma S, 2S$)-4-[1-[5-(4-fluorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- α -(furo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)- γ -hidroxi-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha S, \gamma S, 2S$)-4-[1-[5-(4-clorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- α -(furo[2,3-*c*]piridin-3-ilmetil)- γ -hidroxi-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha S, \gamma S, 2S$)-4-[1-[5-(4-fluorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- α -(furo[2,3-*c*]piridin-3-ilmetil)- γ -hidroxi-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha S, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]-4-[1-[5-(4-fluorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]- α -(furo[2,3-*d*]pirimidin-6-ilmetil)- γ -hidroxi-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un aspecto preferido de la presente invención es un compuesto seleccionado del grupo constituido por

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]-4-(1-furo[3,2-*c*]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[(5-fenil-2-furanil)metil]- α -(4-piridinilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-(1-fenil-1*H*-pirazol-3-il)etil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(2-piridinil)-2-furanil]metil]-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-[[5-(5-cloro-2-piridinil)-2-furanil]metil]-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-[5-(3-piridinil)-2-oxazolil]etil]- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-[5-(5-metoxi-3-piridinil)-2-oxazolil]-1-metiletil]- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-[5-(5-fluoro-3-piridinil)-2-oxazolil]-1-metiletil]- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-[1-(5-fluoro-3-piridinil)-1*H*-pirazol-3-il]-1-metiletil]- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha S, \gamma S, 2S$)-4-[1-[5-(4-clorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- α -(furo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)- γ -hidroxi-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha S, \gamma S, 2S$)-4-[1-[5-(4-fluorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- α -(furo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)- γ -hidroxi-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha S, \gamma S, 2S$)-4-[1-[5-(4-clorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- α -(furo[2,3-*c*]piridin-3-ilmetil)- γ -hidroxi-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha S, \gamma S, 2S$)-4-[1-[5-(4-fluorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- α -(furo[2,3-*c*]piridin-3-ilmetil)- γ -hidroxi-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

(α S, γ S,2S-N-[(3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il]-4-[1-[5-(4-fluorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]- α -(furo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil)- γ -hidroxi-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otras realizaciones de la presente invención incluyen lo siguiente:

(a) Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

(b) Una composición farmacéutica realizada combinando una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

(c) La composición farmacéutica de (a), en la que la composición comprende adicionalmente una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un agente de tratamiento de SIDA seleccionado del grupo constituido por agentes antivirales contra el SIDA, inmunomoduladores, y agentes anti-infección.

(d) La composición farmacéutica de (a), en la que la composición comprende adicionalmente una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un agente antiviral seleccionado del grupo constituido por inhibidores de transcriptasa inversa del VIH no nucleosídicos e inhibidores de transcriptasa inversa del VIH nucleosídicos.

(e) La composición farmacéutica de (d), comprendiendo adicionalmente una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de proteasa del VIH adicional.

(g) La composición farmacéutica de (a), en la que la composición comprende adicionalmente una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un agente antiviral que es un antagonista del receptor de CCR5.

(h) La composición farmacéutica de (a), en la que la composición comprende adicionalmente una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un agente antiviral que es un inhibidor de integrasa del VIH.

(i) La composición farmacéutica de (a), comprendiendo adicionalmente un inhibidor de monooxigenasa citocromo P450 (por ejemplo, indinavir o ritonavir o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos) en una cantidad efectiva para potenciar las farmacocinéticas del compuesto.

(j) Un procedimiento de inhibir proteasa del VIH en un sujeto en necesidad de la misma que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I).

(k) Un procedimiento de prevenir o tratar infección por VIH en un sujeto en necesidad del mismo que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I).

(l) Un procedimiento de tratar SIDA en un sujeto en necesidad del mismo que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I).

(m) El procedimiento de (j) o (k) o (l), en el que el compuesto de fórmula (I) se administró en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un agente de tratamiento del SIDA seleccionado del grupo constituido por agente antivirales contra el SIDA, inmunomoduladores, y agentes anti-infecciosos.

(n) El procedimiento de (j) o (k) o (l), en el que el compuesto de fórmula (I) se administró en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un agente antiviral seleccionada del grupo constituido por inhibidores de transcriptasa inversa de VIH no nucleosídicos e inhibidores de transcriptasa inversa de VIH nucleosídicos.

(o) El procedimiento de (j) o (k) o (l), en el que el compuesto se administra en combinación con un inhibidor de monooxigenasa citocromo P450 en una cantidad efectiva para mejorar la farmacocinética del compuesto.

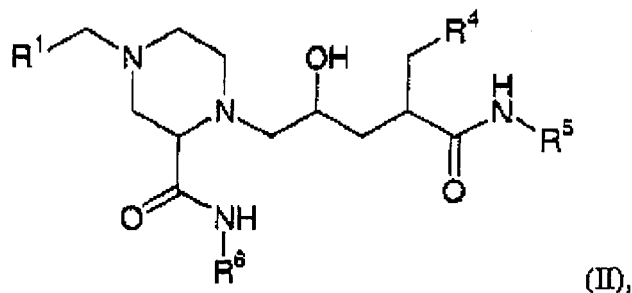
(p) Un procedimiento de inhibir proteasa del VIH en un sujeto en necesidad del mismo que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una cualquiera de las composiciones expuestas en (a) a (i).

(q) Un procedimiento de prevenir o tratar infección por VIH en un sujeto en necesidad del mismo que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva en un sujeto en necesidad del mismo que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una cualquiera de las composiciones expuestas en (a) a (i).

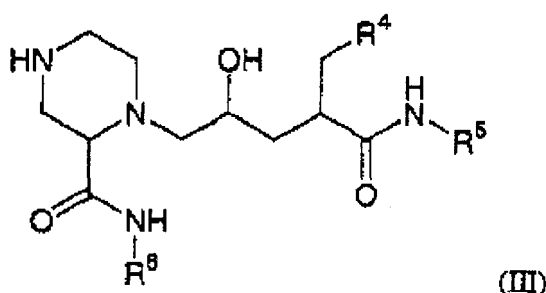
(r) Un procedimiento de tratar SIDA en un sujeto en necesidad del mismo que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una cualquiera de las composiciones expuestas en (a) a (i).

Realizaciones adicionales de la invención incluyen las composiciones farmacéuticas y procedimientos expuestos en (a)-(r) anteriormente, en el que el compuesto empleado en estas es un compuesto de una de las realizaciones, clases, o subclases de compuestos descritos anteriormente.

La presente invención también incluye un procedimiento para preparar compuestos de fórmula (II):



que comprende hacer reaccionar una piperazina de fórmula (III):



con un aldehído de fórmula $R^1\text{-CHO}$ en presencia de un agente reductor; en el que R^1 , R^4 , R^5 y R^6 son independientemente como se definen anteriormente en fórmula (I) o como se definen en cualesquiera realizaciones, clases o aspectos de los mismos. Agentes reductores adecuados incluyen cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, hidrógeno más un catalizador de hidrogenación (por ejemplo, un catalizador metal de transición -tal como Ni, Pt o Pd- o un compuesto del mismo -tal como un haluro, hidróxido, u óxido-), cinc con HCl, borohidruro de sodio, pentacarbonilo de hierro con KOH alcohólico, y selenofenol (PhSeH). En una realización, el agente reductor es cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio.

La reacción se lleva a cabo típicamente en un disolvente, que puede ser cualquier sustancia inorgánica u orgánica que pueda disolver, dispersar, y/o poner en suspensión los reactivos y sea químicamente inerte bajo las condiciones de reacción empleadas. Los disolventes adecuados incluyen nitrilos de $C_2\text{-}C_4$ (por ejemplo, acetonitrilo y propionitrilo), N,N-di-alquil $C_1\text{-}C_6$ amidas terciarias de ácidos alquilcarboxílicos $C_1\text{-}C_6$ (por ejemplo, DMF y N,N-dimetilacetamida), amidas $C_5\text{-}C_6$ cíclicas terciarias (por ejemplo, N-metilpirrolidona), éteres $C_2\text{-}C_6$ y diéteres $C_2\text{-}C_6$ alifáticos (por ejemplo, éter etílico, MTBE y dimetoxietano), éteres $C_4\text{-}C_6$ y diéteres $C_4\text{-}C_6$ cíclicos (por ejemplo, THF y dioxano), y combinaciones de dos o más de los precedentes. En una realización, el disolvente es una N,N-di-alquil $C_1\text{-}C_4$ amida terciaria de un ácido alquilcarboxílico $C_1\text{-}C_4$. En otra realización, el disolvente es DMF, N,N-dimetilacetamida, o N-metilpirrolidona.

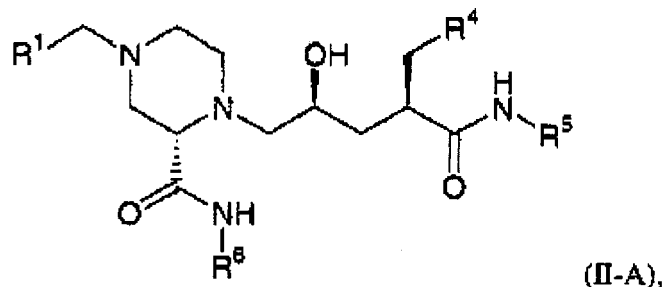
La temperatura de reacción está adecuadamente en un intervalo de aproximadamente -20 a aproximadamente 100°C , y está típicamente en un intervalo de aproximadamente -10 a aproximadamente 80°C . En una realización, la temperatura está en el intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente 50°C (por ejemplo, de aproximadamente 0 a aproximadamente 30°C).

Las cantidades relativas de reactivos y reagentes de reaccionantes y reactivos se seleccionan típicamente tal como para maximizar la conversión del compuesto III y el rendimiento del compuesto II. De acuerdo con ello, se emplea típicamente al menos aproximadamente un equivalente de aldehído por equivalente de compuesto III. En una realización, el aldehído se emplea en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes (por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5 equivalentes) por equivalente de compuesto II. El agente reductor se emplea también típicamente en una cantidad de al menos aproximadamente un equivalente por equivalente de compuesto III. En una realización, se emplean en la reacción un número igual de equivalentes de agente reductor y aldehído.

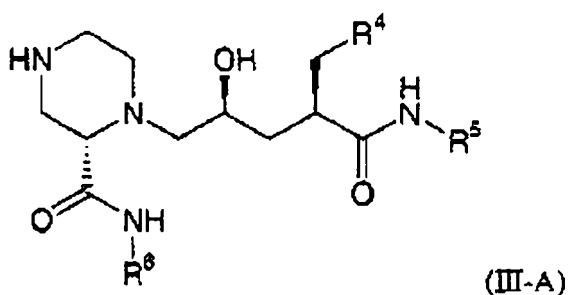
En un procedimiento típico, el compuesto III y el aldehído se disuelven en el disolvente a una temperatura relativamente baja (por ejemplo, por debajo de aproximadamente 5°C), seguido por adición del agente reductor, después de lo cual la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reacción seguida por adición del agente reductor, después de lo cual la mezcla de reacción se calienta a temperatura de reacción (por ejemplo, de aproximadamente 20 a aproximadamente 25°C) y se mantiene a esa temperatura hasta que la reacción está completa, como se determina mediante un procedimiento estándar de realizar seguimiento del progreso de la reacción (por ejemplo, HPLC). El compuesto

II se puede recuperar después a partir de la mezcla de reacción usando procedimientos convencionales tales como filtración y lavado del precipitado. Se pueden conseguir rendimientos de al menos aproximadamente el 70% mediante el procedimiento.

Una realización de este procedimiento es un procedimiento para preparar compuestos de fórmula (II-A):



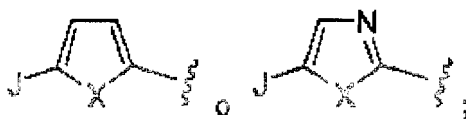
que comprenden hacer reaccionar una piperazina de fórmula (III-A):



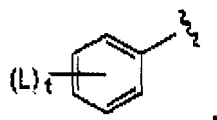
con un aldehído de fórmula R^1 -CHO en presencia de un agente reductor; en el que R^1 , R^4 , R^5 y R^6 son independientemente como se definen anteriormente en fórmula (I) o como se definen en cualesquiera realizaciones, clases o aspectos de los mismos.

Otra realización de este proceso es un proceso como se expone en el párrafo precedente, en el que:

R^1 es



en los que X es O o S, y J es

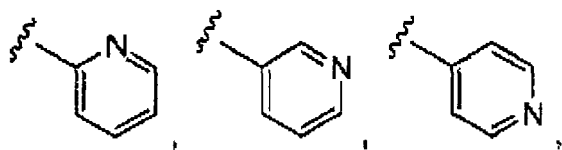


heterociclo, o heterociclo sustituido; donde

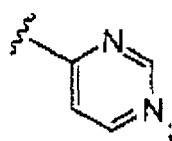
t es un número entero de cero a 2;

cada L es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C_1 - C_4 , alquilo C_1 - C_4 fluorado, o alcoxi C_1 - C_4 ;

heterociclo es



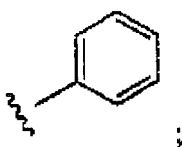
o



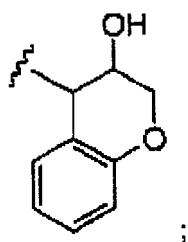
y

heterociclo sustituido es heterociclo como se define anteriormente que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ fluorado, alquilo C₁-C₄ fluorado, -S-CH₃, -N(CH₃)₂, tiazolilo, y oxazolilo;

R⁴ es

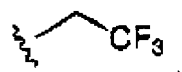


R⁵ es



y

R⁶ es



Como se usa en el presente documento, el término “alquilo C₁-C₆” se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y se selecciona a partir de los isómeros de hexilalquilo y pentilalquilo, n-, iso-, sec- y t-butilo, n- e isopropilo, etilo y metilo. “Alquilo C₁-C₄” se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, y se selecciona de n-, iso-, sec- y t-butilo, n- e isopropilo, etilo y metilo.

El término “alquenilo C₂-C₆” se refiere a un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y se selecciona a partir de los isómeros de hexilalquenilo y pentilalquenilo, 1-, 2- y 3-butenil, 1- y 2-isobutenil, 1- y 2-propenilo, y etenilo. “Alquenilo C₂-C₄” tiene una definición análoga.

El término “alquinilo C₂-C₆” se refiere a un grupo alquinilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y se selecciona a partir de los isómeros de hexilalquinilo y pentilalquinilo, 1-, 2- y 3-butinilo, 1- y 2-propinilo, y etinilo. “Alquinilo C₂-C₄” tiene una definición análoga.

El término “alcoxi C₁-C₆” quiere decir un grupo -O-alquilo en el que alquilo es alquilo C₁ a C₆ como se define anteriormente. “Alcoxi C₁-C₄” tiene un significado análogo; es decir, es un grupo alcoxi seleccionado de metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, y sec-butoxi. De forma similar, “alcoxi C₁-C₃” se selecciona de metoxi, etoxi, n-propoxi, e isopropoxi.

El término “cicloalquilo C₃-C₆” se refiere a un anillo cíclico seleccionado de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. “Cicloalquilo C₃-C₅” tiene un significado análogo.

El término “azacicloalquilo C₃-C₆” se refiere a un grupo monocíclico saturado constituido por un nitrógeno y de 3 a 6 átomos de carbono, seleccionados de azetidino (es decir, azaciclobutilo), pirrolidino (azaciclopentilo), piperidino (azaciclohexilo), y hexahidroazepino (azacicloheptilo). “Azacicloalquilo C₃-C₅” tiene un significado análogo.

El término “halógeno” (que puede referirse alternativamente como “halo”) se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo (alternativamente, fluoro, cloro, bromo, y yodo).

El término “alquilo C₁-C₆ fluorado” (que puede referirse alternativamente como “fluoroalquilo C₁-C₆”) quiere decir un grupo alquilo C₁-C₆ como se define anteriormente con uno o más sustituyentes de flúor. El término “alquilo C₁-C₄ fluorado” tiene un significado análogo. Ejemplos representativos de fluoroalquilos adecuados incluyen las series (CH₂)₀₋₃CF₃ (es decir, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoro-n-propilo, etc.), 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 3,3,3-trifluoroisopropilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropilo, y perfluorohexilo.

El término “alcoxi C₁-C₆ fluorado” (que puede referirse alternativamente como “fluoroalcoxi C₁-C₆”) quiere decir un grupo alcoxi C₁-C₆ como se define anteriormente en el que el resto alquilo tiene uno o más sustituyentes de flúor. Los términos “alcoxi C₁-C₄ fluorado” y “alcoxi C₁-C₃ fluorado” tienen significados análogos. Ejemplos representativos incluyen las series O(CH₂)₀₋₃CF₃ (es decir, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 3,3,3-trifluoro-n-propoxi, etc.), 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropoxi, y así sucesivamente.

El término “carbocíclico” (que puede alternativamente referirse como “carbociclo”) se refiere a un anillo monocíclico saturado o insaturado constituido por de 5 a 7 átomos de carbono o un anillo bicíclico saturado o insaturado constituido por de 7 a 10 átomos de carbono. Se entiende que cualquiera o ambos anillos del bicíclico pueden estar saturados o insaturados. Los carbocíclicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo (tetralina), indenilo, e indanilo.

El término “arilo” se refiere a sistemas de anillo mono y policarboxílico aromático, en el que los anillos carbocíclicos en los sistema de polianillo se pueden condensar o unir unos a otros por medio de un único carbono de anillo. Grupos de anillo adecuados incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, y bifenilenilo.

El término “arilo sustituido” se refiere a un grupo arilo como se define anteriormente que tiene uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de ciano, halo, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado, alcoxi C₁-C₆ fluorado, heterociclo, heterociclo sustituido, y similares.

El término “heterocíclico” (que puede referirse alternativamente como “heterociclo”) se refiere a (i) un anillo monocíclico saturado o insaturado, de 4 a 8 miembros, constituido por anillo monocíclico saturado o insaturado constituido por átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S o (ii) un sistema de anillo de 7 a 10 miembros, cada anillo de los cuales está saturado o insaturado, constituido por átomos de carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S; y en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre en (i) o (ii) están opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno está opcionalmente cuaternizado. El anillo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono, a condición de que los resultados de unión den como resultado la creación de una estructura estable. Los ejemplos representativos de grupos heterocíclicos incluyen azetidino, piperidino, piperazino, azepino, pirrolilo, indazolilo, pirrolidinilo, pirazolilo, pirazolidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, triazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, quinoxazolinilo, isotiazolidinilo, metilenodioxifenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, tiadiazolilo, benzopirano, benzotiazolilo, benzoa-


zolilo, furilo, tetrahidrofurilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, azabenzofuranilo, benzotiazolilo, azabenzotiazolilo, azabenzoxazolilo, tetrahidropuranilo, tiofenilo (alternativamente referido para el presente documento como “tienilo”), tienotiofenilo, benzotiofenilo, y oxadiazolilo.

El término “heterocíclico sustituido” (alternativamente “heterociclo sustituido”) se refiere a un grupo heterocíclico como se define anteriormente que tiene uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de ciano, halo, hidroxilo, amino, alquilamino C₁-C₄, di-(alquil C₁-C₄)amino, azacicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₆ fluorado, alcoxi C₁-C₆ fluorado, arilo (por ejemplo, fenilo), y similares.

El término “heteroarilo” se refiere a un grupo heterocíclico como se define anteriormente, en el que el anillo monocíclico (i) es un anillo aromático y en el sistema bicíclico de anillo (ii) al menos un anillo es un anillo aromático. En un aspecto, heteroarilo se refiere a (i) un anillo aromático de 5 ó 6 miembros constituido por átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, S, y O o (ii) un sistema de anillo de 8 a 10 miembros constituido por átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, S, y O, en los que al menos uno de los anillos en el sistema bicíclico es un anillo aromático.

El término “heteroarilo sustituido” se refiere a un grupo heteroarilo como se define anteriormente que tiene uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de ciano, halo, hidroxilo, amino, alquil C₁-C₄-amino, (di-(alquil C₁-C₄)amino, azacicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado, alcoxi C₁-C₆ fluorado, arilo (por ejemplo, fenilo), arilo sustituido, heterociclo, y heterociclo sustituido.

El término “sustituido” incluye mono y polisustitución mediante un sustituyente citado en la medida en que tal sustitución individual y múltiple está químicamente permitida y da como resultado un compuesto químicamente estable.

El símbolo “  ” delante de un enlace abierto en la fórmula estructural de un grupo marca el punto de unión del grupo al resto de la molécula.

Cuando cualquier variable o término aparece más de una vez en cualquier constituyente de fórmulas expuestas en el presente documento (por ejemplo, fórmula (I)), su definición en cada aparición es independiente de su definición en cada aparición distinta. Así, por ejemplo, si R² y R³ en fórmula (I) se designan ambos como “alquilo C₁-C₄”, R² y R³ pueden representar el mismo o diferentes grupos alquilo abarcados por el término. Como otro ejemplo, en una realización de fórmula (I) en la que R¹ y R⁴ son ambos heteroarilo, R¹ y R⁴ pueden ser el mismo o diferentes grupos heteroarilo.

Combinaciones de sustituyentes y/o variables están permitidos sólo en la medida en que tales combinaciones den como resultado compuestos estables.

La presente invención incluye composiciones farmacéuticas útiles para inhibir proteasa del VIH, comprendiendo una cantidad efectiva de un compuesto de esta invención, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Composiciones farmacéuticas útiles para prevenir o tratar infección mediante VIH, o para tratar SIDA o ARC, están comprendidas por la presente invención, así como un procedimiento de inhibir proteasa del VIH, y un procedimiento de prevenir o tratar infección por VIH, o de tratar SIDA o ARC. Un aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente útil para tratar infección con VIH y/o SIDA (alternativamente referido como un agente de tratamiento de VIH/SIDA) seleccionado de:

(1) un agente antiviral de VIH/SIDA,

(2) un agente anti-infección, y

(3) un inmunomodulador.

La presente invención incluye también el uso de un compuesto de la presente invención como se describe anteriormente como un medicamento para (a) inhibir proteasa del VIH, (b) prevenir o tratar infección por VIH, o (c) tratar SIDA o ARC. La presente invención incluye adicionalmente el uso de un compuesto de la presente invención como se describe anteriormente en la preparación de un medicamento para (a) inhibir proteasa del VIH, (b) prevenir o tratar infección por VIH, o (c) tratar SIDA o ARC.

La presente invención incluye también el uso de cualesquiera de los compuestos que inhiben proteasa de VIH inhibiendo compuestos de la presente invención como se describe anteriormente en combinación con uno o más agentes de tratamiento de VIH/SIDA seleccionados de un agente antiviral contra VIH/SIDA, un agente anti-infección, y un inmunomodulador para usar como un medicamento para (a) inhibir proteasa del VIH, (b) prevenir o tratar infección por VIH, o (c) tratar SIDA o ARC, comprendiendo dicho medicamento una cantidad efectiva de compuesto inhibidor de proteasa del VIH y una cantidad efectiva de uno o más agentes de tratamiento.

La presente invención incluye adicionalmente el uso de cualquiera de los compuestos que inhiben proteasas del VIH de la presente invención como se describe anteriormente en combinación con uno o más agentes de tratamiento de VIH/SIDA seleccionados de un agente antiviral de VIH/SIDA, un agente antiinfectivo, y un inmunomodulador para la elaboración de un medicamento para (a) inhibir proteasa del VIH, (b) prevenir o tratar infección por VIH, o (c) tratar SIDA o ARC, comprendiendo dicho medicamento una cantidad efectiva del compuesto inhibidor de proteasa del VIH y una cantidad efectiva del uno o más agentes de tratamiento.

Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos y pueden aparecer, excepto cuando se señala específicamente, como mezclas de estereoisómeros o como diastereómeros individuales, o enantiómeros, con todas las formas isómeras incluyéndose en la presente invención.

Una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de la presente invención es útil en la inhibición de proteasa del VIH, la prevención o tratamiento de infección mediante virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el tratamiento de afecciones patológicas consecuentes tales como SIDA. Tratar SIDA o prevenir o tratar infección con VIH se define como que incluye, pero no se limita a, tratar un amplio intervalo de estados de infección por VIH: SIDA, ARC (complejo relacionado con el SIDA), tanto sintomático como asintomático, y exposición real o potencial al VIH. Por ejemplo, los compuestos de esta invención son útiles en tratar la infección por VIH después de sospechar exposición pasada a VIH por medio de por ejemplo, transfusión de sangre, intercambio de fluidos corporales, mordiscos, clavado accidental de agujas, o exposición a sangre de paciente durante cirugía. Los compuestos de la invención se pueden usar también en terapia “de salvamento”; es decir, los compuestos se pueden usar para tratar infección con VIH, SIDA, o ARC en sujetos VIH positivos cuya carga viral alcanza niveles indetectables por medio de terapias convencionales que emplean inhibidores de proteasa conocidos, y después resurge debido al surgimiento de mutantes resistentes a los inhibidores conocidos.

Los compuestos de esta invención son útiles en la preparación y ejecución de ensayos de rastreo para compuestos antivirales. Por ejemplo, los compuestos de esta invención son útiles para aislar mutantes enzimáticos, que son excelentes herramientas de rastreo para compuestos antivirales más poderosos. Además, los compuestos de esta invención son útiles en establecer o determinar el sitio de unión de otros antivirales a proteasa del VIH, por ejemplo, mediante inhibición competitiva. Así los compuestos de esta invención son productos comerciales para venderse para estos propósitos.

La presente invención también estipula el uso de un compuesto de fórmula estructural (I) para fabricar una composición farmacéutica útil para inhibir proteasa de VIH y en el tratamiento de SIDA o ARC.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma de sales farmacéuticamente aceptables. El término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a todas las sales aceptables de los compuestos de fórmula (I) (en forma de productos solubles en agua o en aceite o productos dispersables) e incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario que se forman, por ejemplo, a partir de ácidos o bases inorgánicos u orgánicos. Ejemplos de sales de adición ácida incluyen acetato, lactobionato, bencenosulfonato, laurato, benzoato, malato, bicarbonato, maleato, bisulfato, mandelato, bitartrato, mesilato, borato, bromuro de metilo, bromuro, metilnitrato, edetato de calcio, metilsulfato, camsilato, mucato, carbonato, napsilato, cloruro, nitrato, clavulanato, N-metilglucamina, citrato, sal de amonio, diclorhidrato, oleato, edetato, oxalato, edisilato, pamoato (embonato), estolato, palmitato, esilato, pantotenato, fumarato, fosfato/difosfato, gluceptato, poligalacturonato, gluconato, salicilato, glutamato, estearato, glicolilarsanilato, sulfato, hexilresorcinato, subacetato, hidrabamina, succinato, bromhidrato, tannato, clorhidrato, tartrato, hidroxinaftoato, teoclato, yoduro, tosilato, isotionato, trietilyoduro, lactato, panoato, valerato, y similares. Las sales de base incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y de potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas tales como etilenediamina, N-metil-glutamina, N,N'-dibenziletileno-diamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, colina, N-benzilfenetil-amina, dietilamina, piperazina, aminometano de tris(hidroximetilo), hidróxido de tetrametilamonio, y dicitclohexilamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina, ornitina, y así sucesivamente. Además, los grupos que contienen nitrógeno básicos se pueden cuaternizar con tales agentes como haluros de alquilo inferiores tales como metilo, etilo, propilo, y cloruros, bromuros, y yoduros de butilo; sulfatos de dialquilo tal como dimetilo, dietilo, dipropilo, dibutilo, y diamilo; haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de aralquilos tales como bromuros de bencilo y fenetilo y otros. La sal se puede usar como una forma de dosificación para modificar las características de solubilidad o hidrólisis del compuesto o se puede usar en formulaciones de liberación sostenida o formulaciones de profármacos.

Además, se pueden emplear ésteres farmacéuticamente aceptables, por ejemplo acetato, maleato, pivaloiloximetilo, y similares, y aquellos ésteres conocidos en la técnica para modificar características de solubilidad o hidrólisis del compuesto para usar como formulaciones de liberación sostenida o formulaciones.

Para estos propósitos, los compuestos de la presente invención pueden administrarse oralmente, parenteralmente (incluyendo inyecciones subcutáneas, técnicas de inyección o infusión intravenosas, intramusculares, intraesternales), mediante pulverizador de inhalación, o rectalmente, en formulaciones de dosificación unitaria que contienen transportadores, coadyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales.

El término “administración” y variantes del mismo (por ejemplo, “administrar” un compuesto) en referencia a un compuesto de la invención quieren decir cada uno proporcionar el compuesto o un profármaco del compuesto al

individuo en necesidad de tratamiento. Cuando un compuesto de la invención o profármaco del mismo se proporciona en combinación con uno o más agentes activos diferentes (por ejemplo, antivirales de SIDA), “administración” y sus variantes se entenderán cada uno para incluir provisión concurrente y secuencial del compuesto o profármaco del mismo y otros agentes.

Así, de acuerdo con la presente invención se proporciona un procedimiento de tratar y una composición farmacéutica para tratar infección de VIH y SIDA. El tratamiento implica administrar a un sujeto en necesidad de tal tratamiento una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéutico y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención.

Como se usa en el presente documento, el término “composición” se desea para comprender un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

La expresión “farmacéuticamente aceptable” significa que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no dañino para el receptor de los mismos.

El término “sujeto”, (alternativamente referido para el presente documento como “paciente”) como se usa en el presente documento se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un ser humano, quien ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimento.

El término “cantidad terapéuticamente efectiva” como se usa en el presente documento quiere decir que aquella cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que facilita la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o humano que se está buscando por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro trabajador clínico, que incluye alivio de los síntomas de la enfermedad que se está tratando.

Estas composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensiones o comprimidos administrables oralmente, pulverizadores nasales, preparaciones estériles inyectables, por ejemplo, como suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles o supositorios.

Cuando se administran oralmente como una suspensión, estas composiciones se preparan de acuerdo a técnicas bien conocidas en la técnica de de la formulación farmacéutica y pueden contener celulosa microcristalina para transmitir masa, ácido alginico o alginato de sodio como un agente de suspensión, metilcelulosa como un potenciador de viscosidad, y agentes edulcorantes/aromatizantes conocidos en la técnica. Como comprimidos de liberación inmediata, estas composiciones pueden contener celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y lactosa y/o otros excipientes, aglutinantes, prolongadores, disgregantes, diluyentes y lubricantes conocidos en la técnica.

Cuando se administran mediante aerosol nasal o inhalación, estas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/o otros agentes solubilizadores o dispersantes conocidos en la técnica.

Las soluciones o suspensiones inyectables se pueden formular de acuerdo con técnica conocida, usando diluyentes o disolventes parenteralmente aceptables, no tóxicos adecuados, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer o solución de cloruro de sodio isotónica, o agentes de dispersión o humidificación y suspensión adecuados, tales como aceites fijos, suaves, estériles, que incluyen mono o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, incluyendo ácido oléico.

Cuando se administran rectalmente en forma de supositorios, estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado, tal como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos de polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas normales, pero se licuan y/o disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar oralmente a humanos en un intervalo de dosificación de 0,01 a 1000 mg/kg de peso corporal en dosis divididas. Un intervalo de dosificación preferido es 0,1 a 200 mg/kg de peso corporal oralmente en dosis divididas. Otro intervalo de dosificación preferido es 0,5 a 100 mg/kg de peso corporal oralmente en dosis divididas. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen 1 a 1000 miligramos del ingrediente activo, en particular 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900, y 1000 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a tratarse. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente en particular se puede variar y dependerá de una diversidad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármaco, la gravedad de la afección particular, y la terapia que sufre el huésped.

La presente invención se refiere también a combinaciones de los compuestos inhibidores de proteasa de VIH con uno o más agentes útiles en el tratamiento de infección por compuestos inhibidores de proteasa del VIH con uno o más agentes útiles en el tratamiento de infección por VIH y/o SIDA. Por ejemplo, los compuestos de esta invención se pueden administrar de forma efectiva, en periodos de preexposición y/o post-exposición, en combinación con cantidades efectivas de los antivirales de VIH/SIDA, inmunomoduladores, antiinfecciosos, o vacunas, tales como aquellos en tabla 1 como sigue:

TABLA 1

Antivirales contra VIH/SIDA, inmunomoduladores, antiinfecciosos, y otros tratamientos

Antivirales

Nombre del Fármaco	Fabricante	Indicación
Amprenavir	Glaxo Wellcome	Infección con VIH, SIDA,
141 W94		ARC
GW 141		(inhibidor de proteasa)
Abacavir	Glaxo Wellcome	Infección con VIH, SIDA,
GW 1592		ARC
1592U89		(inhibidor de transcriptasa inversa)
Acemannan	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC
Aciclovir	Burroughs Wellcome	Infección con VIH, SIDA, ARC,
		en combinación con AZT
AD-439	Tanox Biosystems	Infección con VIH, SIDA, ARC
AD-519	Tanox Biosystems	Infección con VIH, SIDA, ARC
Adefovir dipivoxil	Gilead Sciences	Infección por VIH
AL-721	Ethigen (Los Angeles, CA)	ARC, PGL, VIH positivo, SIDA
Interferón Alfa	Glaxo Wellcome	Sarcoma de Kaposi, VIH, en combinación con Retrovir

ES 2 295 068 T3

5	Ansamicina LM 427	Adria Laboratories (Dublín, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC
10	Anticuerpo que neutraliza Interferón aberrante alfa Lábil según pH AR177	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	SIDA, ARC
15		Aronex Pharm	Infección con VIH, SIDA, ARC
20	beta-fluoro-ddA	Nat'l Cancer Institute	Enfermedades asociadas con SIDA
25	BMS-232623 (CGP-73547)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	Infección con VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
30	BMS-234475 (CGP-61755)	Bristol-Myers Squibb/ Novartis	Infección con VIH, SIDA, ARC (proteasa inhibitor)
35	CI-1012 Cidofovir	Warner-Lambert Gilead Science	Infección con VIH-1 CMV retinitis, herpes, papilomavirus
40	Sulfato de Curdlan Inmunoglobina Citomegalovirus Cytovene	AJI Pharma USA contra MedImmune	Infección con VIH Retinitis por CMV
45	Ganciclovir	Syntex	Vista amenazada por CMV Retinitis periférica de CMV
50	Delaviridina	Pharmacia-Upjohn	Infección con VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
55	Sulfato de Dextrano	Ueno Fine Chem Ind. Ltd. (Osaka, Japón)	SIDA, ARC, VIH positivo asintomático
60	ddC	Hoffman-La Roche	Infección con VIH, SIDA, ARC
65	Dideoxicitidina		

ES 2 295 068 T3

	ddl	Bristol-Myers Squibb	Infección con VIH, SIDA, ARC;
5	Dideoxiinosina		combinación con AZT/d4T
	DMP-450	AVID (Camden, NJ)	Infección con VIH, SIDA, ARC
10			(inhibidor de proteasa)
	EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	Infección con VIH
15	Efavirenz (DMP 266)	DuPont (SUSTIVA®), Merck (STOCRIN®)	Infección con VIH, SIDA, ARC
20	(-)-6-cloro-4(S)- ciclopropiletinil- 4(S)-trifluoro-metil- 1,4-dihidro-2H-3,1- benzoxazin-2-ona,		(inhibidor de TR no nucleosídico)
25	Famciclovir	Smith Kline	herpes zóster, herpes simplex
30	FTC	Emory University	Infección con VIH, SIDA, ARC
35			(inhibidor de transcriptasa inversa)
	GS 840	Gilead	Infección con VIH, SIDA, ARC
40			(inhibidor de transcriptasa inversa)
45	HBV097	Hoechst Roussel	Infección con VIH, SIDA, ARC
		Marion	(inhibidor de transcriptasa inversa no nucleosídico)
50	Hipericina	VIMRx Pharm	Infección con VIH, SIDA, ARC
55	Recombinant Human Interferón Beta	Triton Biosciences (Alameda, CA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC
	Interferón alfa-n3	Interferon Sciences	ARC, SIDA
60	Indinavir	Merck	Infección con VIH, SIDA,

65

5			ARC, positivo en VIH asintomático, también en combinación con AZT/ddI/ddC
10	Compuesto A	Merck	Infección con VIH, SIDA, ARC, positivo en VIH asintomático
15	ISIS 2922 KNI-272	ISIS Pharmaceuticals Nat'l Cancer Institute	retinitis de CMV enfermedades asociadas con VIH
20	Lamivudina, 3TC	Glaxo Wellcome	Infección por VIH, SIDA, ARC (inhibidor de transcriptasa inversa); también con AZT
25	Lobucavir	Bristol-Myers Squibb	Infección con CMV
30	Nelfinavir	Agouron Pharmaceuticals	Infección con VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
	Nevirapina	Boehringer Ingelheim	Infección con VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
35	Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH)	Inhibidor de VIH
40	Péptido T Secuencia Octapeptídica	Peninsula Labs (Belmont, CA)	SIDA
45	Fosfonoformiato	Astra Pharm.	retinitis de CMV, infección con VIH,
50	Trisódico PNU-140690	Products, Inc Farmacia Upjohn	otras infecciones de CMV VIH infección, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
55	Probucol RBC-CD4 (Houston TX)	Vyrex Sheffield Med. Tech	Infección con VIH, SIDA Infección con VIH, SIDA, ARC
60	Ritonavir (ABT-538)	Abbott	Infección con VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
65	Saquinavir	Hoffmann-LaRoche	Infección con VIH, SIDA,

5	Estavudina; d4T	Bristol-Myers Squibb	ARC (inhibidor de proteasa) Infección con VIH, SIDA, ARC
10	Didehidrodeoxi-timidina Valaciclovir	Glaxo Wellcome	infecciones con HSV & CMV genitales
15	Virazol Ribavirina VX-478	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA) Vertex	Positivo en VIH asintomático LAS, ARC Infección con VIH, SIDA, ARC
20	Zalcitabina	Hoffmann-La Roche	Infección con VIH, SIDA, ARC, with AZT
25	Zidovudina; AZT	Glaxo Wellcome	Infección con VIH, SIDA, ARC, sarcoma de Kaposi en combinación con otras terapias (inhibidor de transcriptasa inversa)
30	ABT-378; Lopinavir	Abbott	Infección con VIH, SIDA, ARC
35	ABT-378/r; Combinación de Abbott lopinavir y ritonavir; Kaletra		(inhibidor de proteasa) Infección con VIH, SIDA, ARC (inhibidor de proteasa)
40	JE2147/AG1776	Agouron	Infección con VIH, SIDA, ARC
45	T-20	Trimeris	(inhibidor de proteasa) Infección con VIH, SIDA, ARC
50	T-1249	Trimeris	(inhibidor de fusión) Infección con VIH, SIDA, ARC
55	BMS 232632	Bristol-Myers-Squibb	(inhibidor de fusión) Infección con VIH, SIDA, ARC
60	PRO 542	Progenics	(inhibidor de proteasa) Infección con VIH, SIDA,

			ARC (inhibidor de unión)
5	PRO 140	Progenics	Infección con VIH, SIDA, ARC
10			(inhibidor de correceptor CCR5)
	TAK-779	Takeda	Infección con VIH, SIDA, ARC
15			(antagonista del receptor de CCR5 inyectable)
	DPC 681 & DPC 684	DuPont	VIH infección, SIDA, ARC
20			(inhibidores de proteasa)
	DPC 961 & DPC 083	DuPont	Infección con VIH, SIDA, ARC
25			(inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos)
30			

Inmunomoduladores

35	Número de Fármaco	Fabricante	Indicación
	AS-101	Wyeth-Ayerst	SIDA
40	Bropirimina	Pharmacia Upjohn	SIDA avanzado
	Acemannan	Carrington Labs, Inc. (Irving, TX)	SIDA, ARC
45	CL246.738	American Cyanamid Lederle Labs	SIDA, Sarcoma de Kaposi
	EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	Infección con VIH
50	FP-21399	Fuki ImmunoPharm	bloquea fusión de VIH con células CD4+
55	Interferón Gamma	Genentech	ARC, en combinación con TNF (factor de necrosis tumoral)
60	Granulocitos Factor Estimulador de Colonia de	Genetics Institute Sandoz	SIDA
65			

ES 2 295 068 T3

	Macrófagos		
	Granulocito	Hoeschst-Roussel	SIDA
5	Factor Estimulador de Colonia de Macrófagos	Immunex	
10	Granulocito	Schering-Plough	SIDA, combinación con AZT
15	Factor Estimulador de Colonia de Macrófagos		
	Partícula del Core del VIH	Rorer	VIH seropositivo
20	Inmunoestimulante		
	IL-2	Cetus	SIDA, en combinación con AZT
	Interleucina-2		
25	IL-2	Hoffman-La Roche	SIDA, ARC, VIH, en combinación con AZT
	Interleucina-2	Immunex	
	IL-2	Chiron	SIDA, incremento en cuentas de células CD4
30	Interleucina-2 (aldesleuquina)		
35	Inmunoglobulina Intravenosa (humana)	Cutter Biological (Berkeley, CA)	SIDA pediátrico, en combinación con AZT
40	IMREG-1	Imreg (Nueva Orleans, LA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC, PGL
	IMREG-2	Imreg (Nueva Orleans, LA)	SIDA, Sarcoma de Kaposi, ARC, PGL
45	Dietilimunotiol Ditiocarbamato	Merieux Institute	SIDA, ARC
50	Alfa-2	Schering Plough	Sarcoma de Kaposi con AZT,
	Interferón		SIDA
55	Metionina-Encefalina	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	SIDA, ARC
	MTP-PE	Ciba-Geigy Corp.	
60	Muramil-Tripéptido		Sarcoma de Kaposi

65

Granulocito Factor	Amgen	SIDA, en combinación con AZT
Estimulador de Colonias		
Remune	Immune Response Corp.	inmunoterapéutico
rCD4	Genentech	SIDA, ARC
CD4 Humano Soluble		
Recombinante		
híbridos		SIDA, ARC
rCD4-IgG		
CD4 Humano Soluble	Biogen	SIDA, ARC
Recombinante		
Interferón	Hoffman-La Roche	Sarcoma de Kaposi, SIDA, ARC, en combinación con AZT
Alfa 2a		
SK&F106528	Smith Kline	Infección con VIH
T4 Soluble		
Timopentina	Immunobiology Research Institute	Infección con VIH
Factor de Necrosis	Genentech	ARC, en combinación con interferón gamma
Tumoral; TNF		artritis reumatoide
etanercept	Immunex Corp (Enbrel®)	
Infliximab	Centocor (Remicade®)	artritis reumatoide y enfermedad de Crohn

Anti-infecciosos

Nombre del Fármaco	Fabricante	Indicación
Clindamicina con Primaquina	Pharmacia Upjohn	PCP
Fluconazol	Pfizer	Meningitis criptococcal, candidiasis
Pastilla	Squibb Corp.	Prevención de candidiasis oral
Pastilla de Nistatina		
Eflornitina	Merrell Dow	PCP

	Ornidyl		
	Pentamidina	LyphoMed	tratamiento de PCP
5	Isetionato (1M & IV)	(Rosemont, IL)	
	Trimethoprim		antibacteriano
	Trimethoprim/sulfa		antibacteriano
10	Piritrexim	Burroughs Wellcome	tratamiento de PCP
	Pentamidina	Fisons Corporation	profilaxis de PCP
15	isetionato para inhalación		
	Espiramicina	Rhone-Poulenc	<i>Cryptosporidia diarrhea</i>
20	Intraconazol-R51211	Janssen Pharm.	histoplasmosis; meningitis
	Trimetrexato	Warner-Lambert	criptococal
25			PCP

Otros

30	Nombre del Fármaco	Fabricante	Indicación
	Daunorrubicina	NeXstar, Sequus	sarcoma de Kaposi
35	Eritropoyetina	Ortho Pharm. Corp.	anemia severa asociada con
	Humana Recombinante		terapia de AZT
40	Hormona del Crecimiento	Serono	emaciación relacionada con el SIDA, caquexia
45	Antagonista del Receptor B4 de Leucotrieno		Infección con VIH
	Acetato de Megestrol	Bristol-Myers Squibb	tratamiento de anorexia asociado con SIDA
50	Proteína CD4 Soluble y - Derivados		Infección con VIH
55	Testosterona	Alza, Smith Kline	emaciación relacionada con el SIDA
60	Nutrición Enteral Total	Norwich Eaton Pharmaceuticals	diarrea y malabsorción, relacionada con el SIDA

65 Se entenderá que el alcance de combinaciones de los compuestos de esta invención con antivirales contra VIH/SIDA, inmunomoduladores, anti-infecciosos o vacunas no se limita a la lista en tabla 1 anterior, pero incluye en principio cualquier combinación con cualquier composición farmacéutica útil para el tratamiento de infección con VIH y/o SIDA.

Una combinación adecuada es un compuesto de la presente invención y un inhibidor nucleosídico de transcriptasa inversa del VIH tal como AZT, 3TC, ddC, o ddI. Otra combinación adecuada es un compuesto de la presente invención y un inhibidor no nucleosídico de transcriptasa inversa de VIH, tal como efavirenz, y opcionalmente un inhibidor nucleosídico de transcriptasa inversa del VIH, tal como AZT, 3TC, ddC o ddI.

Aún otra combinación adecuada es una cualquiera de las combinaciones en el párrafo precedente, comprendiendo adicionalmente un inhibidor de proteasa de VIH adicional tal como indinavir, Compuesto A, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, amprenavir, o abacavir. Un aspecto de esta combinación es la combinación en la que el inhibidor adicional de proteasa de VIH es la sal de sulfato de indinavir. Otro aspecto de esta combinación es la combinación en que el inhibidor de proteasa adicional está seleccionado de nelfinavir y ritonavir. Aún otro aspecto de esta combinación es la combinación en que el inhibidor adicional de proteasa del VIH es saquinavir, que se administra típicamente en una dosificación de 600 ó 1200 mg tres veces al día.

Otras combinaciones adecuadas incluyen un compuesto de la presente invención con lo siguiente (1) efavirenz, opcionalmente con AZT y/o 3TC y/o ddI y/o ddC, y opcionalmente con indinavir; (2) cualesquiera de AZT y/o ddI y/o ddC y/o 3TC, y opcionalmente con indinavir; (3) d4T y 3TC y/o AZT; (4) AZT y 3TC; y (5) AZT y d4T.

Otro aspecto de la presente invención es coadministración de un compuesto de la presente invención con un inhibidor de citocromo P450 monooxigenasa en una cantidad efectiva para mejorar la farmacocinética del compuesto. Los compuestos de la invención se pueden metabolizar, al menos en parte, mediante citocromo P450 (CYP3A4). La co-administración de compuestos de la invención con un inhibidor de citocromo P450 puede mejorar el perfil farmacocinético del compuesto en sujetos (por ejemplo, seres humanos); es decir, la co-administración puede incrementar la $C_{\text{máx}}$ (la concentración de plasma máxima del compuesto), AUC (área bajo la curva de concentración de plasma del compuesto frente al tiempo), y/o la semivida del compuesto. Los inhibidores adecuados de P450 incluyen, pero no se limitan a, indinavir y ritonavir. Se entenderá que el papel primario de indinavir y ritonavir en esta circunstancia es como un modulador farmacocinético y no como un inhibidor de proteasa; es decir, una cantidad de indinavir o ritonavir que es efectiva para llevar a cabo las farmacocinéticas del compuesto puede proporcionar una contribución secundaria o incluso insignificante al efecto antiviral. Las realizaciones en el perfil farmacocinético se han observado para compuestos de la presente invención, cuando se co-dosifican con cantidades inhibitorias de P450 de bien ritonavir o bien indinavir.

Un compuesto de la presente invención se puede administrar en combinación con un inhibidor de integrasa de VIH tal como un compuesto descrito en los documentos WO 99/62520, WO 99/62513 o WO 99/62897. Un compuesto de la presente invención se puede administrar en combinación con un antagonista de receptor CCR5, tal como un compuesto descrito en los documentos WO00/59502 o WO/59503.

En las combinaciones anteriormente descritas, el compuesto de la presente invención y otros agentes activos se pueden administrar conjuntamente o por separado. Además, la administración de un agente puede ser anterior a, concurrente con, o subsiguiente a la administración de otro(s) agente(s). Estas combinaciones pueden tener efectos inesperados o sinérgicos en limitar la propagación y el grado de la infección con VIH.

Efavirenz es (-)-6-cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluorometil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, también conocida como DMP-266 o SUSTIVA® (DuPont) o STOCRIN® (Merck). Efavirenz y su utilidad como una transcriptasa inversa de VIH se describe en el documento US 551921 y en la solicitud publicada PCT correspondiente, WO 95/20389. Efavirenz se puede sintetizar mediante el protocolo de US 5519021. Adicionalmente, la síntesis asimétrica de una benzoxazinona enantiómera mediante una adición de acetilida altamente enantioselectiva y secuencia de ciclación se describen en Thompson y col., Tetrahedron Letters 1995, 36: 8937-40, así como en la publicación PCT, WO 96/37457.

AZT es 3'-azido-3'-deoxitimidina, se conoce también como zidovudina, y está disponible de Burroughs-Wellcome bajo el nombre comercial RETROVIR®. Estavudina es 2',3'-didehidro-3'-deoxitimidina, se conoce también como 2',3'-dihidro-3'-deoxitimidina y d4T, y está disponible de Bristol-Myers Squibb bajo el nombre comercial ZERIT®. 3TC es (2R-cis)-4-amino-1-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatolán-5-il]-2(1H)-pirimidinona, se muestra también como (-)-1-[(2R,5S)-2-(hidroximetil)-1,3-oxatolán-5-il]citosina y lamivudina, y está disponible a partir de Glaxo Wellcome bajo el nombre comercial EPIVIR®. ddC es 2',3'-dideoxicitidina, se conoce también como zalcitabina, y está disponible de Hoffman LaRoche bajo el nombre comercial VIHID®. ddI es 2',3'-dideoxiinosina, se conoce también como didanosina, y está disponible de Bristol-Myers-Squibb bajo el nombre comercial VIDEX®. La preparación de ddC, ddI y AZT se describe también en el documento EPO 0.484.071.

Indinavir es N-(2(R)-hidroxi-1(S)-indanil)-2(R)-fenilmetil-4(S)-hidroxi-5-(1-(4-(3-piridil-metil)-2(S)-N'-(t-butilcarboxamido)-piperazinil))-pentanoamida, y se puede preparar como se describe en el documento US 5413999. Indinavir se administra generalmente como la sal de sulfato a una dosificación de 800 mg tres veces al día. El sulfato de indinavir está disponible de Merck bajo el nombre comercial CRIVAN®.

El compuesto A es N-(2(R)-hidroxi-1(S)-indanil)-2(R)-fenilmetil-4(S)-hidroxi-5-(1-(4-(2-benzo[b]furanilmetil)-2(S)-N'-(t-butilcarboxamido)-piperazinil))-pentanoamida, preferiblemente administrada como la sal de sulfato. El compuesto A se puede preparar como se describe en el documento US 5646148.

ES 2 295 068 T3

Ritonavir es éster del ácido [5S-(5R*,8R*,10R*,11R*)]-10-hidroxi-2-metil-5-(1-metiletil)-1-[2-(1-metiletil)-4-tiazolil]-3,6-dioxo-8,11-bis(fenilmetil)-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-oico, también conocido como 5-tiazolilmetil-[(aS)-a-[(1S,3S)-1-hidroxi-3-[(2S)-2-[3-[(2-isopropil-4-tiazolil)metil]-3-metilureido]-3-metilbutiramido]-4-fenilbutil]fene-
5 til]carbamato. Está disponible de Abbott bajo el nombre comercial NORVIR®. Ritonavir se puede preparar como se describe en el documento US 5484926.

Nelfinavir es [3S-[2(2S*,3S*),3a,4ab,8ab]]-N-(1,1-dimetiletil)decahidro-2-[2-hidroxi-3-[(3-hidroxi-2-metilbenzoi)amino]-4-(feniltio)butil]-3-isoquinolinacarboxamida, también conocida como (3S,4aS,8aS)-N-terc-butyl-2-[(2R,3R)-3-(3,2-crestoamido)-2-hidroxi-4-(feniltio)butil]decahidro-3-isoquinolinacarboxamida. VIRACEPT®, la sal
10 monometanosulfonato de nelfinavir (mesilato de nelfinavir) está comercialmente disponible de Agouron. Nelfinavir se puede preparar como se describe en el documento US 5484926.

Saquinavir es N-terc-butyl-decahidro-2-[2(R)-hidroxi-4-fenil-3(S)-[[N-(2-quinolilcarbonyl)-L-asparaginil]amino]butil]-(4aS,8aS)-isoquinolina-3(S)-carboxamida. Saquinavir se puede preparar de acuerdo con procedimientos descritos en en el documento US 5196438. INVIRASE® (mesilato de saquinavir) está disponible de Laboratorios Roche.
15

Amprenavir es 4-amino-N-((2sin,3S)-2-hidroxi-4-fenil-3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxycarbonilamino)-butil)-N-iso-butyl-bencenosulfonamida, también conocida como compuesto 168 y 141 W94. Amprenavir es un inhibidor de aspartilproteasa que se puede preparar siguiendo los procedimientos descritos en el documento US 5783701. Amprenavir
20 está disponible bajo el nombre comercial AGENERASE® de Glaxo Wellcome. Amprenavir se puede preparar como se describe en el documento US 5873701.

Abacavir es (1S,4R)-cis-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol, también conocido como 1592U89. Abacavir se puede preparar siguiendo el protocolo del documento EP 0434450.
25

Las abreviaturas usadas en la presente invención, particularmente los Esquemas y Ejemplos, son como sigue:

Alloc = aliloxycarbonilo

30 AcOH = ácido acético

BOC o Boc = t-butiloxycarbonilo

BOC-ON = 2-(terc-butoxycarbonilamino)-2-fenilacetónitrilo
35

Bu = butilo

CBZ = carbobenzoxi (alternativamente, benziloxycarbonilo)

40 CSA = ácido canfosulfónico

DCE = dicloroetano

DCM = diclorometano

45 DMF = dimetilformamida

DMSO = dimetilsulfóxido

50 DIEA = diisopropiletilamina

EDC = 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

55 ES = pulverizador de electrones (ionización)

Et = etilo

Et₂O = éter dietílico

60 EtOAc = acetato de etilo

EtOH = etanol

HBTU = 1-hidroxibenzotriazol

65 HOAT = 1-hidroxi-7-azabenzotriazol

HOBT = hidrato de 1-hidroxibenzotriazol

HPLC = cromatografía líquida de alta resolución

IPA = alcohol isopropílico

5 KF = valoración de Karl Fisher por agua

LC = cromatografía líquida

Me = metilo

10 MeOH = metanol

EM = espectrometría de masas

15 NMP = N-metilpirrolidinona

RMN = resonancia magnética nuclear

20 Pd(dppf)Cl₂ = dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio

Ph = fenilo

TBAF = fluoruro de tetrabutilamonio

25 TBSCI = cloruro de t-butildimetilsililo

TBSOTf = triflato de t-butildimetilsililo

TEA = trietilamina

30 TFA = ácido trifluoroacético

TFEA = trifluoroetilamina

35 Tf₂O = anhídrido triflico

THF = tetrahidrofurano

40 TLC = cromatografía en capa fina

TMEDA = N,N,N',N'-tetrametiletenodiamina

TMSCN = cianuro de trimetilsililo

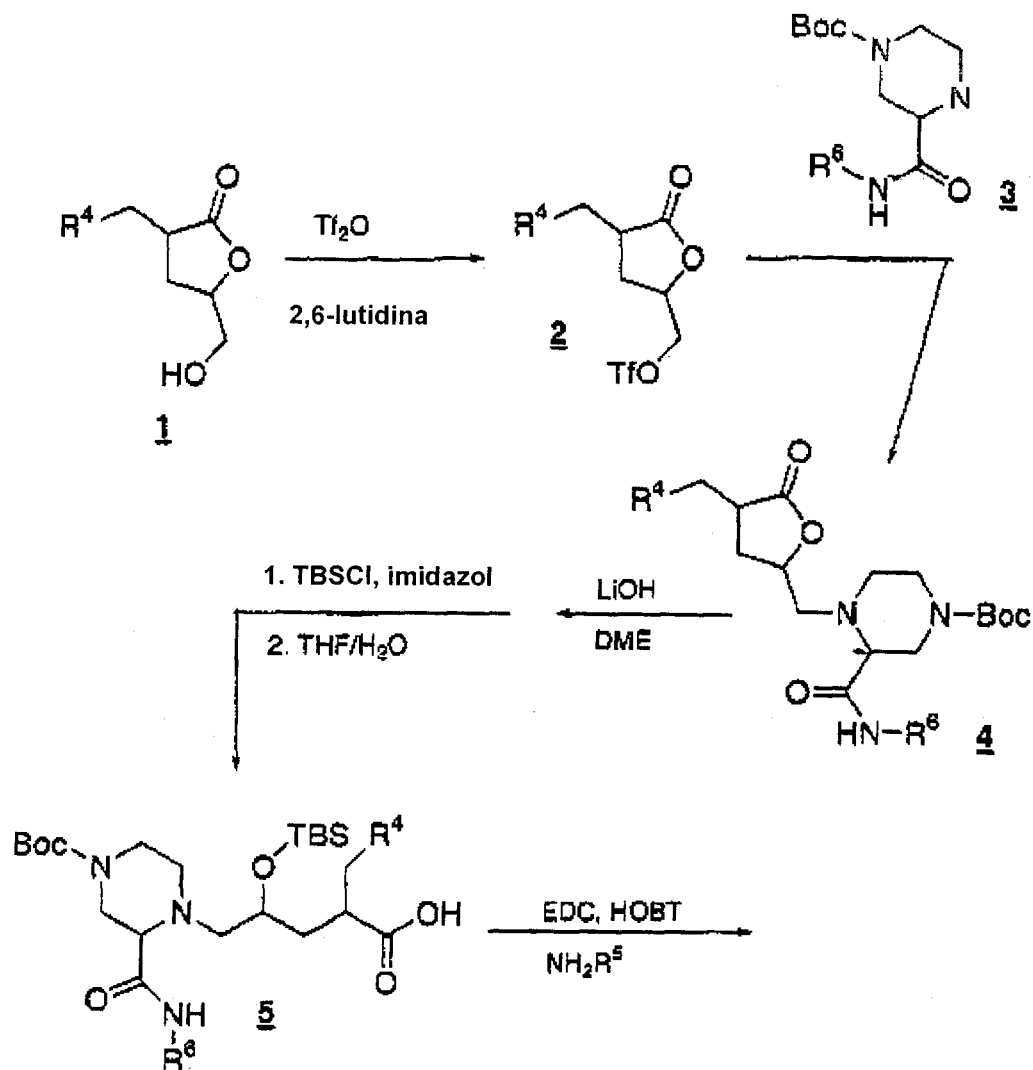
45 TsOH = ácido p-toluenosulfónico

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar fácilmente de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción y ejemplos, o modificaciones de los mismos, usando materiales de partida fácilmente disponibles, reactivos y procedimientos de síntesis convencionales. Es estas reacciones, es también posible hacer uso de variantes que se conocen por sí mismas por aquellos de habilidad normal en esta técnica, pero no se mencionan en mayor detalle. Además, otros procedimientos para preparar compuestos de la invención serán fácilmente patentes para la persona de habilidad normal en la técnica a la luz de los siguientes esquemas de reacción y ejemplos. A menos que se indique lo contrario, todas las variables son como se definen anteriormente.

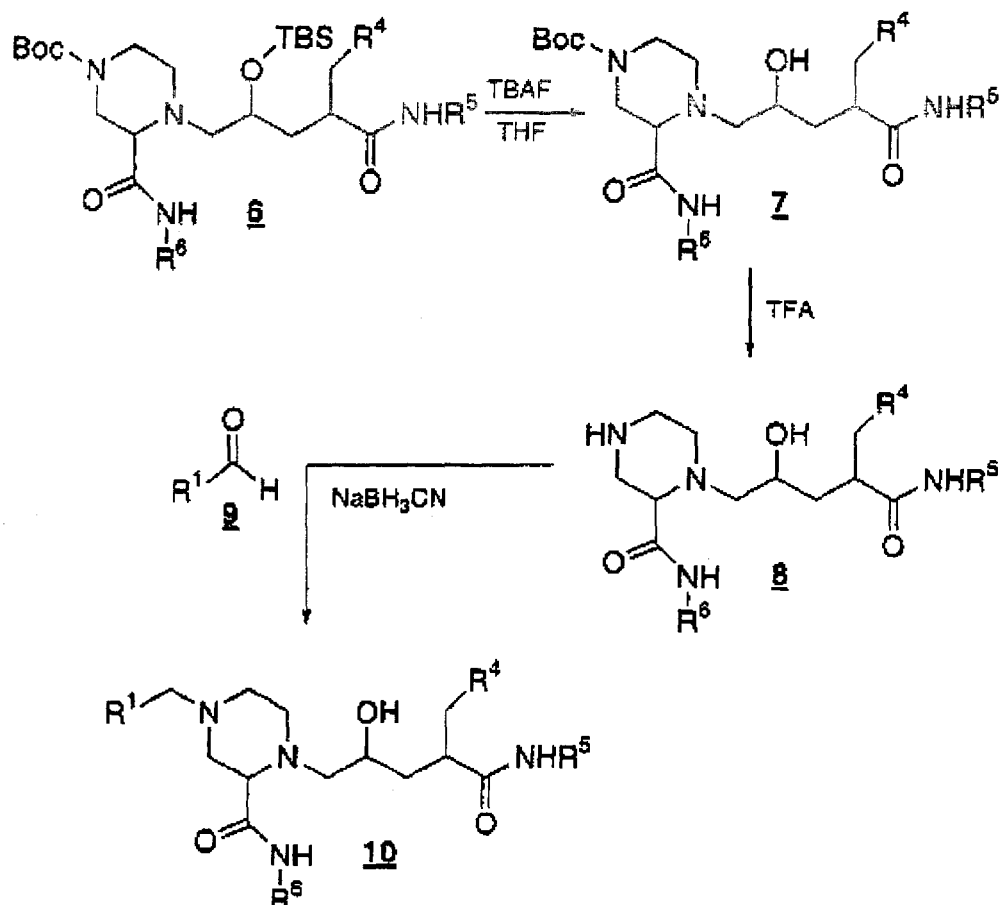
55 La preparación de los compuestos de la presente invención se puede llevar a cabo en rutas de síntesis secuenciales o convergentes, como se muestra en esquemas 1-8 a continuación. Un compuesto de fórmula (I) se puede preparar de acuerdo con el esquema 1, en el que el compuesto 1 se prepara fácilmente mediante procedimientos de la bibliografía descritos en Dorsey y col., J. Med. Chem. 1994, 37: 3443-3451, y también en el documento US 5413999. Tratamiento del compuesto hidroxilo 1 con anhídrido triflico y lutidina en un disolvente inerte tal como diclorometano
60 proporciona triflato 2. El desplazamiento del triflato con piperazina 3 tiene lugar calentando en un disolvente inerte tal como isopropanol para dar lactona 4. La hidrólisis de lactona 4 con un hidróxido de litio acuoso proporciona el hidroxilácido que está convenientemente protegido con un grupo protector sililo estándar tal como t-butildimetilsililo mediante reacción bien con cloruro de t-butildimetilsililo en presencia de imidazol en un disolvente inerte o la reacción con el triflato de sililo y diisopropiletilamina en un disolvente inerte tal como diclorometano. La hidrólisis
65 acuosa suave del éster de sililo proporciona el hidroxilácido protegido 5. El acoplamiento de amida del compuesto 5 con NH₂R⁵ para obtener 6 se lleva a cabo típicamente mediante el procedimiento de carbodiimida con reactivos tales como 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) y HOBT en un disolvente inerte tal como diclorometano. Otros procedimientos de formar el enlace amida o peptídico incluyen, pero no se limitan a, las vías de síntesis por

medio de cloruro ácido, azida, anhídrido mezclado o éster activado. El grupo protector sililo se retira con fluoruro para llegar al compuesto 7. El grupo protector BOC en la amina se retira después con un ácido fuerte tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en un disolvente alcohólico tal como metanol para dar el penúltimo intermedio 8. El penúltimo 8 se hace reaccionar después con el aldehído 9 deseado y un agente reductor tal como cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio en un disolvente inerte tal como diclorometano para dar compuesto 10.

Esquema 1

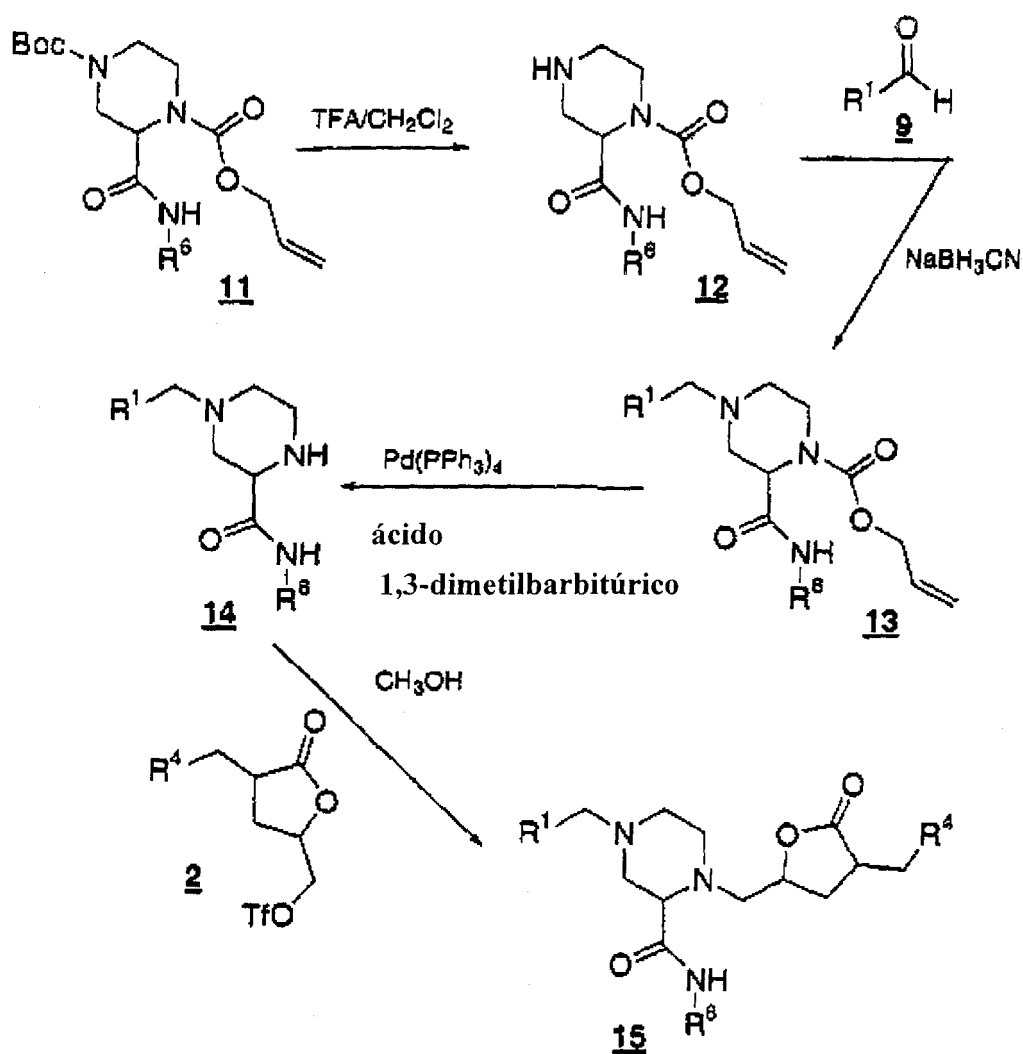


Esquema 1 (continuación)

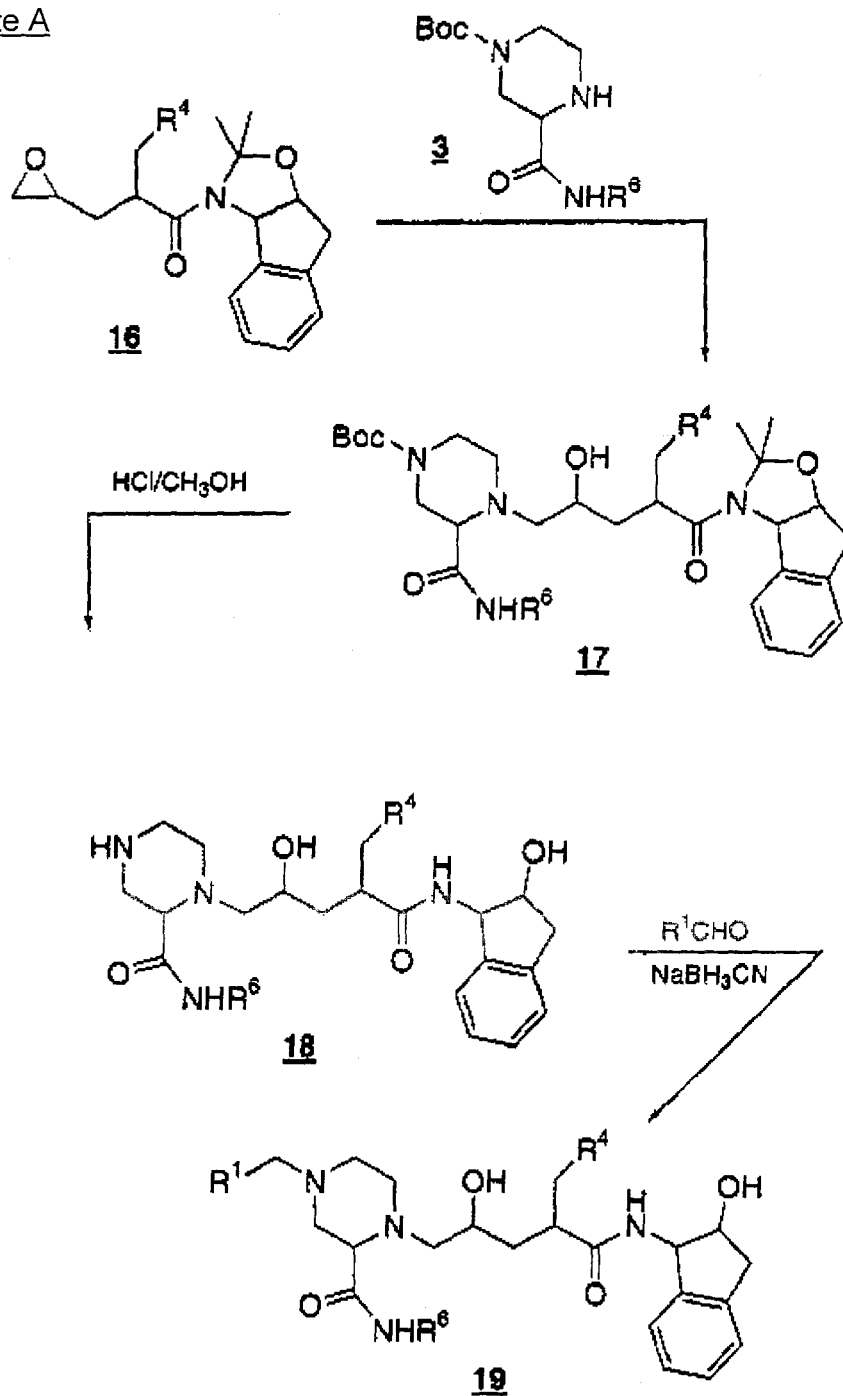


Una vía más convergente para compuestos de la presente invención se presenta en Esquema 2, más adelante. La piperazina 11 ortogonalmente protegida se puede desproteger selectivamente. El grupo protector BOC se puede eliminar mediante tratamiento con ácidos fuertes tales como ácido trifluoroacético en diclorometano o HCl en metanol. La amina 12 resultante se puede hacer reaccionar con un aldehído en presencia de un agente reductor tal como cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio para dar piperazina 13. La eliminación del grupo protector alloc se lleva a cabo fácilmente con un catalizador de paladio en presencia de un agente captador nucleofílico tal como ácido 1,3-dimetilbarbitúrico o como en J. Org. Chem. 1993, 58, 6109-6113. El desplazamiento del triflato de 2 con piperazina 14, como en el esquema 1 da lactona 15 que se convierte después en compuestos de la presente invención siguiendo la vía representada en el esquema 1.

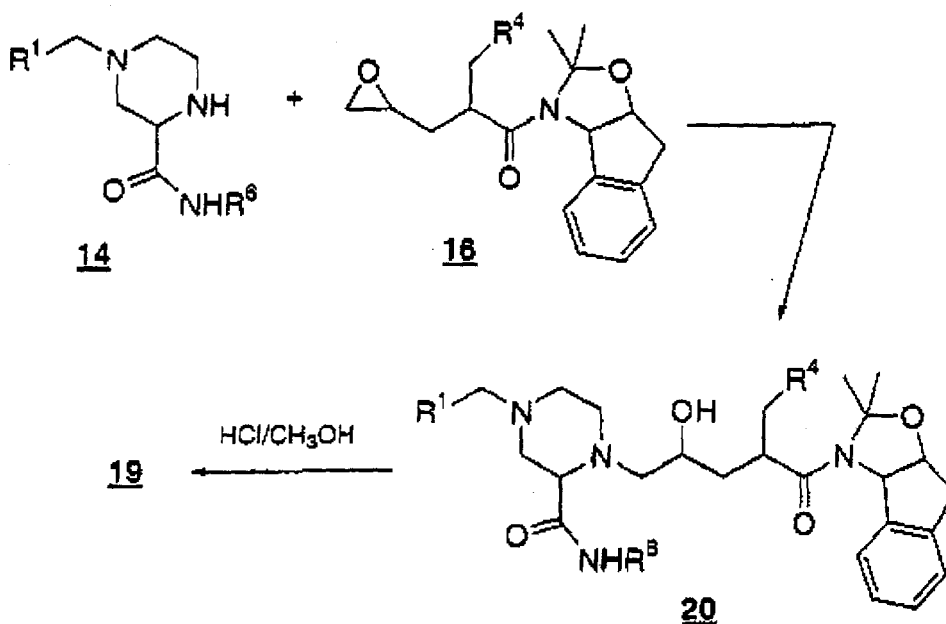
Esquema 2



Una vía alternativa a los presentes compuestos se presenta en el esquema 3, como se ejemplifica para NH_2R^5 = aminoindanol. El compuesto 16 se puede preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en la bibliografía incluyendo, pero no limitados a, aquellos descritos en los documentos Tetrahedron Letters 1995, 36: 2195-2198 y US 5646148. Como se muestra en la parte A del esquema 3, la apertura del epóxido se puede llevar a cabo calentando piperazina 3 y el epóxido en un disolvente inerte. La eliminación ácida de los grupos protectores se puede llevar a cabo mediante tratamiento con ácido clorhídrico en un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol o isopropanol. El intermedio 18 resultante se amina reductivamente como en el esquema 1 para proporcionar los compuestos de la presente invención. Alternativamente, como se muestra en la parte B del esquema 3, la apertura del epóxido se puede preformar con piperazina 14 totalmente elaborada para dar 20. Una vez de nuevo el grupo protector se retiró con ácido fuerte para dar 19.

Parte A

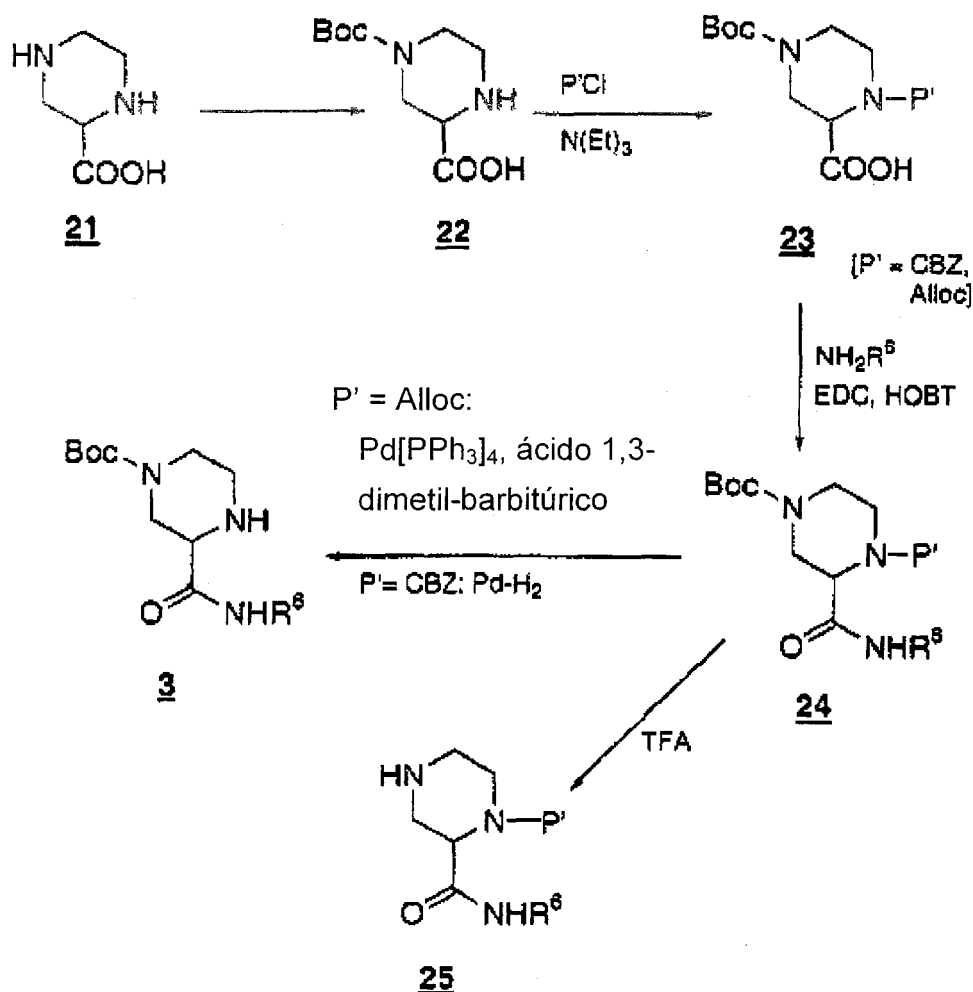
Parte B



Intermedios de fórmula NH_2R^5 se pueden preparar fácilmente por medio de los procedimientos de la bibliografía que incluyen, pero no se limitan a, aquellos encontrados en los documentos Tetrahedron Letters 1991, 32: 711-714, Tetrahedron Letters 1995, 36: 3993-3996 y Synthesis 1998, 938-961. Un procedimiento para preparar *cis*-aminocromanos mediante la hidrogenación promovida por bromuro de hidrógeno estereoselectiva de una α -hidroxioxima se describe en Davies y col., Tetrahedron Letters 2000, 41: 8021-8025.

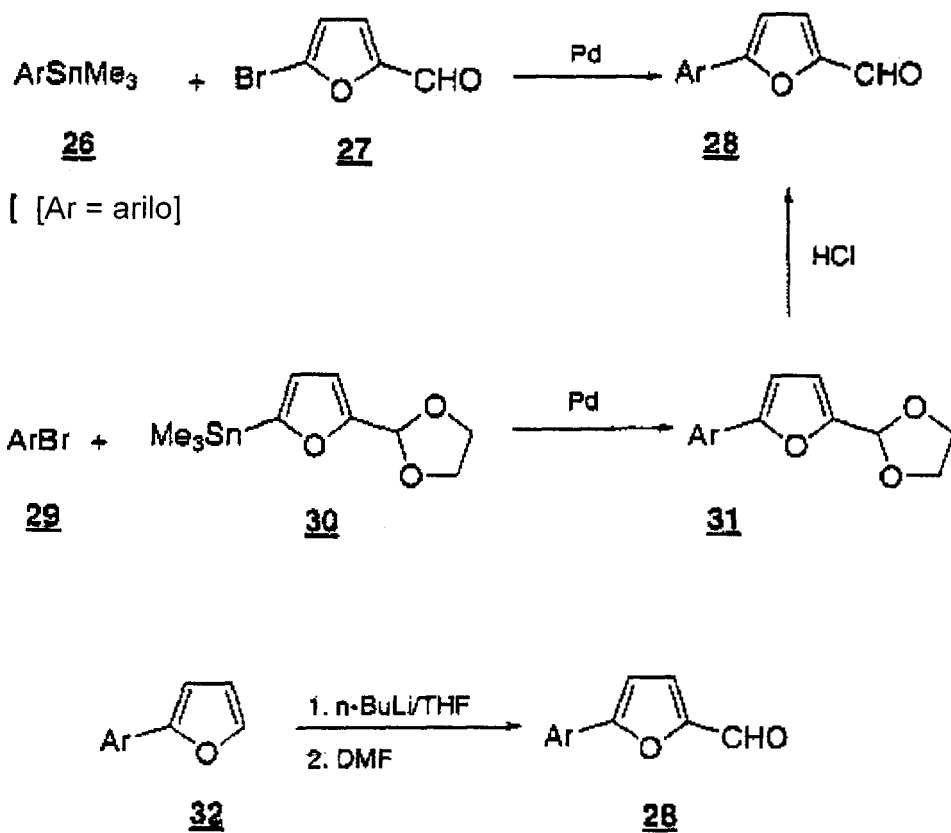
Los intermedios de piperazina se preparan fácilmente a partir del ácido carboxílico 21 de piperazina conocido, que se puede preparar como se describe en el documento Hel. Chem. Acta. 1960, 889-896. La monoprotección selectiva de la piperazina se lleva a cabo usando anhídrido BOC como se describe en el documento Tetrahedron Letters 1989, 30: 5193-5196. La amina desprotegida restante se puede proteger con cualquier número de cloroformatos incluyendo cloroformiato de alilo o cloroformiato de bencilo para dar 23. Los acoplamiento de amida de 23 con NH_2R^6 para dar 24 se llevan a cabo usando reacciones de acoplamiento de amida estándar como se describen anteriormente. Muchas aminas NH_2R^6 están comercialmente disponibles y otras se pueden preparar por medio de procedimientos de la bibliografía que incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en el documento Tetrahedron Letters 1999, 40, 3831-3834. La eliminación ácida del grupo protector BOC como anteriormente dio 25. El grupo alloc se puede eliminar como anteriormente. El grupo CBZ es fácilmente eliminable mediante hidrogenólisis con un catalizador de paladio bajo una atmósfera de nitrógeno en un disolvente alcohólico tal como metanol o etanol. La eliminación de los grupos protectores se puede llevar a cabo mediante un número de procedimientos conocidos en la técnica, tales como aquellos descritos en Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Nueva York, 1991. Estos intermedios desprotegidos se llevan sobre compuestos de la invención actual por medio de las vías sintéticas en los esquemas 1, 2 y 3.

Esquema 4



Los intermedios aldehído deseados están, en muchos casos, comercialmente disponibles (por ejemplo, Aldrich Chemical). Otros aldehídos de interés se pueden preparar mediante procedimientos de la bibliografía incluyendo procedimientos clásicos familiares a aquellos descritos en la técnica. El acoplamiento de Stille y Suzuki de haluros de arilo y heteroarilo, trialquilestannanos de arilo, y ácidos arilbóricos comercialmente disponibles y fácilmente disponibles proporciona también los aldehídos deseados como se ejemplifica por bromofurano en esquema 5 más adelante. El aldehído **27** se puede hacer reaccionar con trialquilarilestannano **26** en presencia un catalizador de paladio mediante el procedimiento de Gronowitz y col., J. Heterocyclic Chem. 1995, 35: 771, para dar **28**. Alternativamente, el trialquilestannano **30** se puede acoplar con haluros de arilo tales como **29** para dar **31** que se puede desproteger bajo condiciones suaves con ácido clorhídrico diluido para dar aldehído **28**. Están disponibles otros aldehídos por medio de intercambio de halógeno metálico seguido por desactivación de anión con DMF como se describe mediante Vogel y col., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1974, 37. La metalación de un compuesto de biarilo o heterobiarilo tal como **32** con una base fuerte tal como n-butilitio a temperatura baja en un disolvente inerte tal como THF seguido por captación de aniones con DMF proporciona también aldehídos tales como **28**.

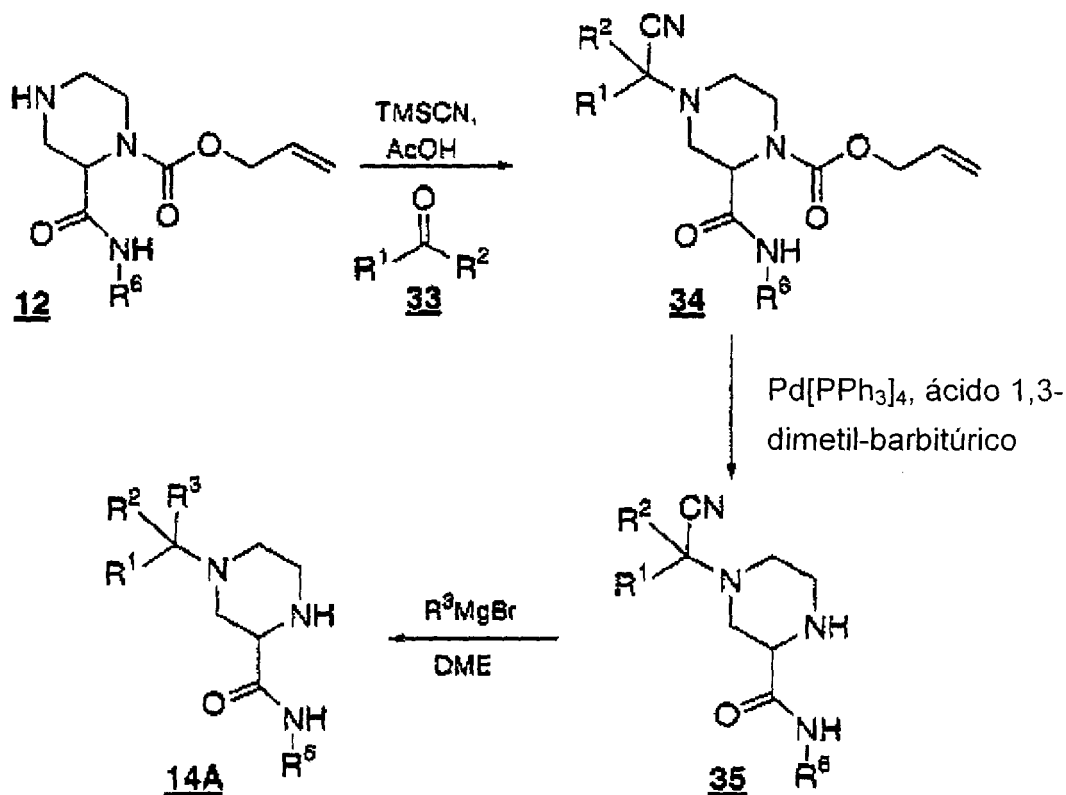
Esquema 5



Cuando R^2 y R^3 son alquilo, los intermedios necesarios se pueden formar como se muestra en el esquema 6 más adelante. La piperazina 12 se puede tratar con TMSCN y una cetona en ácido acético para dar intermedio 34 de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento J. Org. Chem. 1990, 55, 4207-4209. El grupo protector alloc se retiró como se describe en el esquema 4 y el intermedio resultante, 35, se trató después con un exceso de Grignard para dar el compuesto gem-dialquilo 14A. Este intermedio se convirtió después a los compuestos de la presente invención por medio de química descrita en los esquemas 2 y 3 anteriormente.

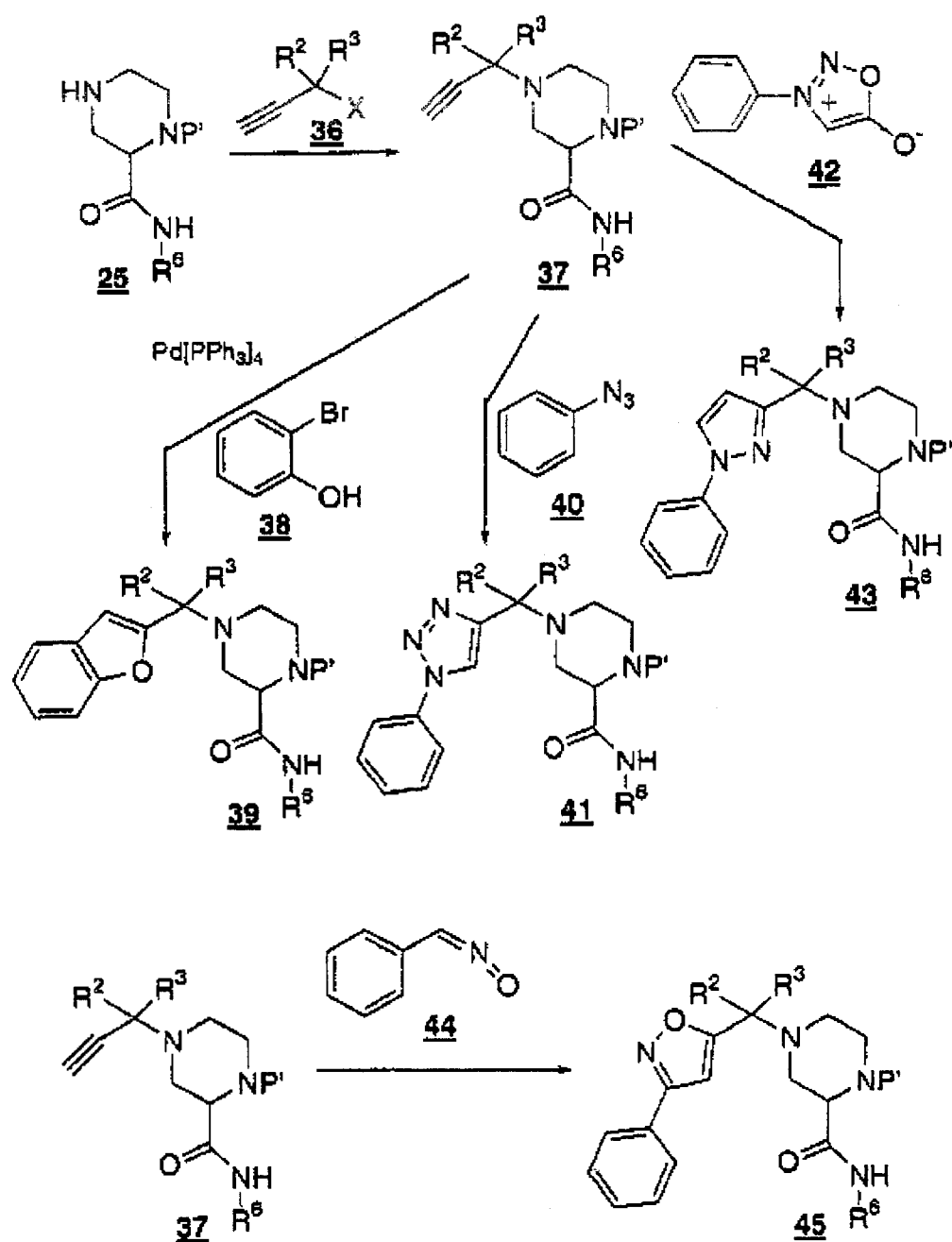
(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema 6

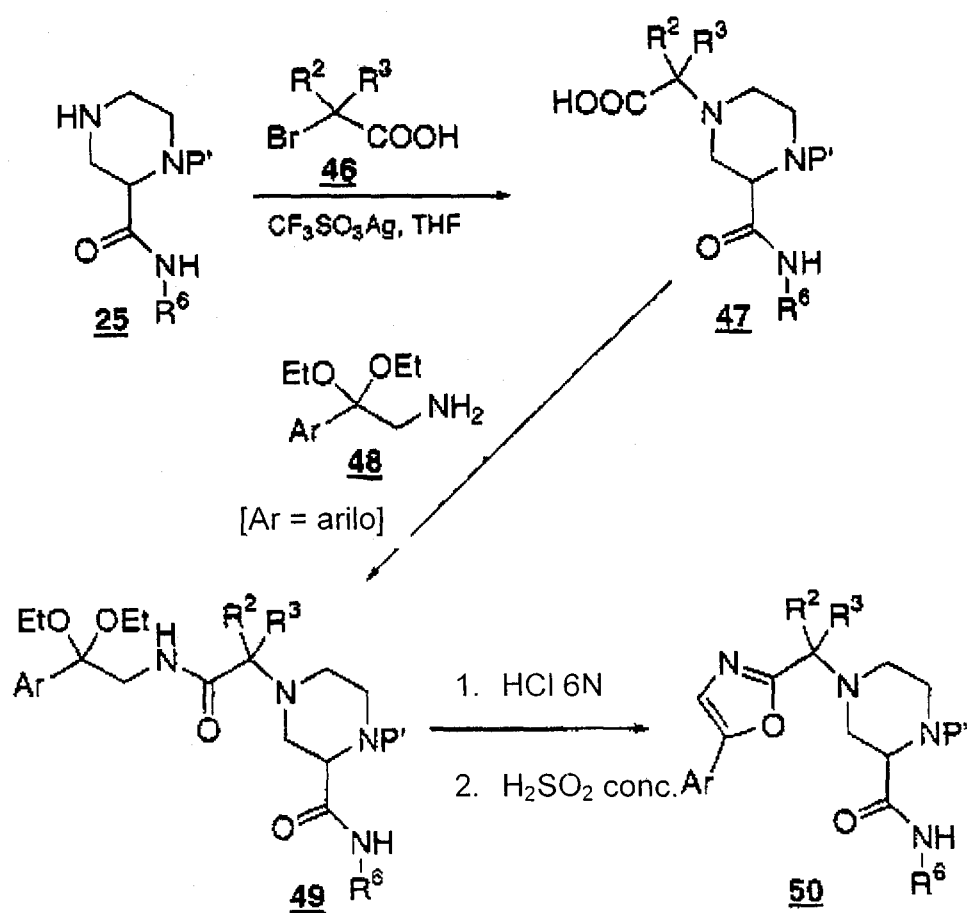


Una vía adicional para intermedios tales como 14A, donde R^2 y R^3 son alquilo o cicloalquilo, se representa en esquema 7, más adelante. La alquilación de piperazina 25, donde P' es un grupo protector apropiado tal como aquellos descritos anteriormente, con agente alquilante 36, se lleva a cabo convenientemente en presencia de óxido cúprico, cobre, y una base de amina terciaria de acuerdo con los procedimientos descritos en los documentos J. Org. Chem. 1996, 61: 6517-6522, J. Am. Chem. Soc. 1960, 4908, y J. Org. Chem. 1994, 59: 2282-2284, donde R^2 y R^3 son alquilo o cicloalquilo y X es un grupo saliente tal como bromo, cloro, mesilato, triflato, o fosfonato. Se pueden preparar heterociclos de interés a partir de piperazina acetilénica 37 usando química conocida por aquellos expertos en la técnica. Por ejemplo, intermedios tales como 39 se pueden formar mediante la reacción de fenoles de yodo o bromo tales como 38 con 37 de acuerdo con los procedimientos de Castro y col., J. Org. Chem. 1966, 31: 4071-4078, Larock y col., J. Org. Chem. 1995, 60: 3270, o Arcadi y col., Synthesis 1986, 749. Los intermedios de triazol 41 están fácilmente disponibles a partir de la reacción de 37 y azidas de arilo o heteroarilo como se muestra para fenilazida 40 en un disolvente de punto de ebullición alto inerte tal como diclorobenceno de acuerdo con el procedimiento de Sakamoto y col. como se describe en Heterocycles 1993, 35: 1273. Las sidnonas, tales como 42, están disponibles mediante procedimientos detallados en J. Heterocicl. Chem. 1992, 29: 1013-1015. Se pueden hacer reaccionar con 37 para dar pirazoles tales como 43 de acuerdo con el procedimiento de Gotthardt y col. como se describe en el documento Chem. Ber. 1968, 101: 536. Los intermedios de isoxazol tales como 45 se pueden formar mediante tratamiento de la piperazina 37 con nitronas como 44 en un disolvente de punto de ebullición alto tal como nitrobenzono como se describe en Liebigs Ann. Chem. 1992, 974-952. Cada uno de estos intermedios de piperazina se puede convertir a compuestos de la presente invención por medio de química representada en esquemas 1-3 anteriormente.

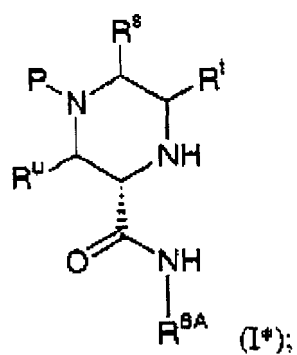
Esquema 7



Los intermedios de oxazolil piperazina tales como 50 están disponibles por medio de la vía mostrada en el esquema 8 más adelante. La alquilación de piperazina 25 con ácido de bromo 46 en la presencia de triflato de plata en un disolvente inerte tal como THF, de acuerdo con procedimientos detallados en el documento J. Org. Chem. 1995, 60: 4013-4016, proporciona 47. El acoplamiento amida de amina 48 al ácido 47 para proporcionar 49 se puede llevar a cabo mediante cualesquiera de los procedimientos descritos anteriormente incluyendo el procedimiento de EDC/HOBT. Las aminas tales como 48 se prepararon por medio de química descrita en los documentos Org. Synth. 1986, 64: 19-26 y Tetrahedron Letters 1999, 40: 6739-6743. La formación de oxazol se lleva a cabo mediante la acción de un ácido fuerte tal como ácido sulfúrico en 49 en un disolvente inerte a temperatura elevada, o como se describe en el documento J. Med. Chem. 1996, 39: 2753-2763, para dar intermedio 50. De nuevo, intermedios como estos pueden transformarse en compuestos de la invención actual por medio de vías sintéticas mostradas en esquemas 1, 2, y 3.

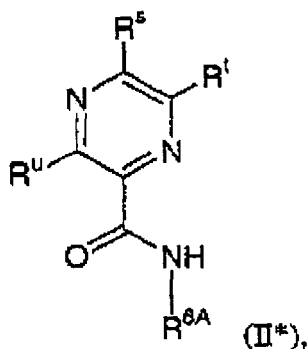


La presente invención también incluye un procedimiento para preparar una pimerazina carboxamida protegida por nitrógeno de fórmula (I*):

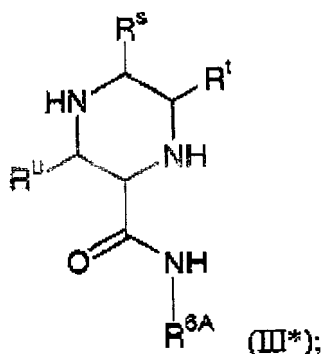


en el que el procedimiento comprende:

(A) hidrogenar una pirazina carboxamida de fórmula (II*):



en un disolvente para obtener la piperazina correspondiente de fórmula (III*):



(B) redissolver el isómero de *S*-carboxamida del compuesto III* mediante:

(b1) formar una disolución que comprende compuesto III*, un ácido quiral, y disolvente;

(b2) cristalizar a partir de la disolución de una sal que contiene predominantemente bien el isómero *S*- o bien el isómero *R*-;

(b3) si los cristales de sal precipitados constan predominantemente del isómero deseado, separar los cristales de la sal a partir de las aguas madres; y

(b4) si las aguas madres constan predominantemente del isómero deseado, separar los cristales de las aguas madres y recuperar el isómero de las aguas madres; y

(C) romper la sal cristalina separada del isómero de *S*-carboxamida tratando la sal con base, y tratar el *S*-isómero libre con un agente protector de nitrógeno para obtener amida de piperazina (I*);

en la que

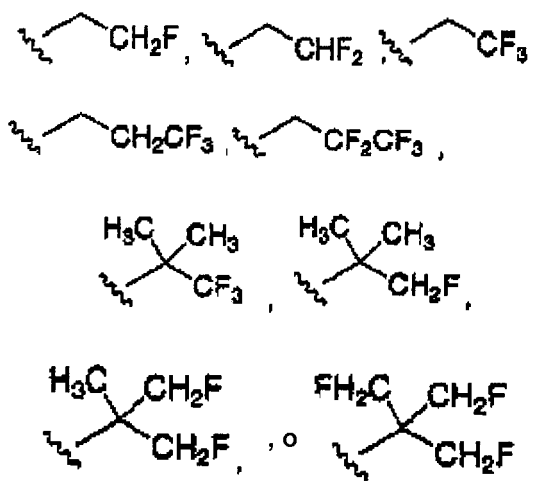
P es un grupo protector de nitrógeno;

R^{6A} es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 fluorado; y

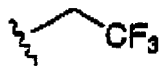
cada uno de R^s , R^t y R^u es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , $-C(=O)R^w$, $-COOR^w$, o $-C(=O)NR^wR^z$, donde R^w y R^z son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_4 .

Las piperazina carboxamidas de fórmula I* son útiles como intermedios en la preparación de compuestos de la invención como se describe anteriormente. En este procedimiento, el grupo R^{6A} en compuestos I*, II*, y III* es hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 fluorado. En una realización, R^{6A} es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o alquilo C_1-C_4 fluorado. En otra realización, R^{6A} es alquilo C_1-C_4 (por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, t-butilo, y así sucesivamente). En un aspecto de la realización precedente, R^{6A} es t-butilo.

En aún otra realización, R^{6A} es alquilo C_1 - C_6 fluorado. En un aspecto de la realización precedente, R^{6A} es



En otro aspecto de la realización precedente R^{6A} es



En el procedimiento, cada uno de R^s , R^t y R^u es independientemente hidrógeno, alquilo C_1 - C_4 , $-C(=O)R^w$, $-COOR^w$, o $-C(=O)NR^wR^z$, donde R^w y R^z son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1 - C_4 . En una realización, uno de R^s , R^t y R^u es hidrógeno, alquilo C_1 - C_4 , $-C(=O)R^w$, $-COOR^w$, o $-C(=O)NR^wR^z$, y los otros dos de R^s , R^t y R^u son hidrógeno. En otra realización, cada uno de R^s , R^t y R^u es hidrógeno.

P en compuesto I^* es un grupo protector de nitrógeno. Los grupos protectores y los procedimientos para proteger nitrógeno por medio de estos grupos incluyen aquellos descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, J.F.W. McOmie, editor, Plenum Press, 1973; Theodora W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1985; y W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

En una realización, P es: (a) (alquil C_1 - C_4)-oxicarbonilo, (b) (cicloalquil C_3 - C_8)-oxicarbonilo, (c) benciloxicarbonilo en el que el bencilo está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_1 - C_4 , -O-alquilo C_1 - C_4 , y halo, (d) bencilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_1 - C_4 , -O-alquilo C_1 - C_4 , y halo, (e) trihaloacetilo, o (f) tri-(alquil C_1 - C_4)sililo. Ejemplarmente los grupos protegidos incluyen t-butiloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, bencilo, 4-metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, trifluoroacetilo, trimetilsililo, o trietilsililo. En un aspecto de los procedimientos de la invención, P es t-butiloxicarbonilo.

En la etapa A del procedimiento de la invención, la pirazina carboxamida de fórmula II^* en una mezcla con disolvente está hidrogenada, opcionalmente en presencia de un catalizador de hidrogenación, para formar la piridazina carboxamida correspondiente.

Los disolventes adecuados incluyen compuestos orgánicos, o mezclas de los mismos, que están químicamente inertes bajo las condiciones de reacción empleadas en la etapa A y que pueden también disolver, tener en suspensión, y/o dispersar el compuesto compuesto II^* durante la hidrogenación. Los disolventes adecuados se pueden seleccionar a partir del grupo constituido por alcanos C_3 - C_{12} lineales y ramificados, alcanos C_1 - C_6 halogenados lineales y ramificados, cicloalcanos C_5 - C_7 , hidrocarburos aromáticos C_6 - C_{10} , éteres de dialquilo en los que cada alquilo es independientemente un alquilo C_1 - C_6 , dialcoxialcanos C_4 - C_8 , éteres cíclicos C_4 - C_6 y diéteres cíclicos C_4 - C_6 , éteres aromáticos C_6 - C_8 , y alcoholes de alquilo C_1 - C_6 . Los disolventes ejemplares incluyen tetracloruro de carbono, cloroformo, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano (DCE), 1,1,2-tricloroetano (TCE), 1,1,2,2-tetracloroetano, ciclohexano, tolueno, *o*- y *m*-

ES 2 295 068 T3

y *p*-xileno, etilbenceno, éter etílico, MTBE, THF, dioxano, 1,2-dimetoxietano (DME), anisol, fenetol, metanol, etanol, *n*- e *iso*-propanol, y alcohol terc-butílico.

En una realización, el disolvente se selecciona del grupo constituido por alcanos C₂-C₆ halogenados lineales y ramificados, éteres de dialquilo en los que alquilo es independientemente un alquilo C₁-C₄, éteres cíclicos C₄-C₆ y diéteres C₄-C₆, y alcoholes de alquilo C₁-C₄. En un aspecto de la realización precedente, el disolvente es un alcohol de alquilo C₁-C₄. En un aspecto de la realización precedente, el disolvente es metanol o etanol.

El disolvente puede ser también una mezcla que comprende agua y uno o más codisolventes orgánicos. Los codisolventes adecuados incluyen los disolventes orgánicos expuestos en los dos párrafos precedentes. En una realización, el codisolvente es un alcohol monohídrico C₁-C₆. En un aspecto de esta realización, el codisolvente es metanol o etanol. El agua puede comprender de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 por ciento en volumen en base al volumen total del disolvente.

La hidrogenación de pirazina carboxamida II* se puede llevar a cabo sobre un amplio intervalo de temperaturas, aunque la temperatura está típicamente en el intervalo de aproximadamente -25 a aproximadamente 200°C (por ejemplo, de aproximadamente -20 a aproximadamente 100°C). En una realización, la temperatura está en el intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente 80°C. En otra realización, la temperatura es de aproximadamente 15 a aproximadamente 60°C.

La presión no es un aspecto crítico del procedimiento de la invención, aunque las presiones atmosférica y superatmosférica tienden a ser convenientes. En una realización, la presión es al menos aproximadamente 15 psia (103 kPa). En otra realización, la presión está en el intervalo de aproximadamente 10 psia (68,9 kPa) a aproximadamente 10.000 psia (68.950 kPa) (por ejemplo, de aproximadamente 50 psia (345 kPa) a aproximadamente 1.000 psia (6.895 kPa)).

En una realización, la hidrogenación se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 100°C y a una presión de aproximadamente 2 psig (115 kPa) a aproximadamente 1000 psig (6996 kPa). En otra realización, la hidrogenación se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 15 a aproximadamente 60°C y a una presión en el intervalo de aproximadamente 5 psig (135,8 kPa) a aproximadamente 40 psig (377,1 kPa).

Cualquier catalizador que es capaz de acelerar la hidrogenación del anillo pirazina en el compuesto II* se puede emplear en el procedimiento de la invención. Típicamente, el catalizador comprende uno o más metales de transición, o compuestos de los mismos, y especialmente comprende uno o más de los metales del grupo VIII (o compuestos de los mismos) como se expone en la Tabla Periódica de los Elementos (véase, por ejemplo, la 78ª edición del Handbook of Chemistry and Physics, CRC Press, (1997)). Los metales se pueden emplear en forma elemental o como compuestos (por ejemplo, como óxidos, hidróxidos, o haluros). Los catalizadores de hidrogenación adecuados incluyen paladio, renio, rodio, platino, o níquel. El catalizador puede estar sustentado o no sustentado. Los sustentadores de catalizador incluyen carbono, sílice, alúmina, carburo de silicio, fluoruro de aluminio, y fluoruro de calcio. El paladio es particularmente adecuado para usar en el procedimiento de la invención. Los catalizadores de apaladio ejemplares incluyen Pd negro (es decir, partículas de paladio metálicas finas), Pd/C (es decir, paladio en un soporte de carbono), y Pd(OH)₂/C.

La fuente de hidrógeno es típicamente gas hidrógeno, opcionalmente en mezcla con un gas vehículo que es inerte para el procedimiento de la invención (por ejemplo, nitrógeno o un gas noble tal como helio o argón).

La hidrogenación puede llevarse a cabo por lotes o continuamente en diversos tipos de reactores tales como un reactor de lecho fijo o un reactor de suspensión agitada en el que la suspensión de gas, disolvente, pirazina carboxamida II*, y el catalizador está continuamente agitada mediante medios mecánicos o de gas. Un recipiente de reacción adecuado para escala relativamente pequeña, hidrogenaciones lote a lote es un autoclave equipado con un agitador o balanceador para agitar la mezcla de reacción. En un procedimiento por lotes, el orden de adición de pirazina carboxamida II, disolvente, y catalizador de hidrogenación para el recipiente de reacción (también referido para el presente documento como el “puerto” de la reacción) no es crítico. Los componentes de la reacción pueden, por ejemplo, añadirse concurrentemente, bien conjuntamente o por separado, o se pueden añadir secuencialmente en cualquier orden. En una realización, el compuesto II premezclado con el disolvente se carga al recipiente de reacción seguido por adición del catalizador. La hidrogenación se puede llevar a cabo después cargando gas de hidrógeno, opcionalmente en mezcla con uno o más gases inertes, al recipiente que contiene la mezcla que comprende pirazina carboxamida II*, disolvente, y catalizador, y después agitar la mezcla bajo condiciones de reacción.

Se puede emplear cualquier cantidad de catalizador e hidrógeno que dé como resultado la formación de al menos algo del compuesto III*. Por supuesto, se desea normalmente la conversión máxima del compuesto II* y el rendimiento máximo del compuesto W*, y se emplean típicamente las proporciones relativas de reaccionantes y reactivos adecuadas para este propósito.

La captación de hidrógeno no es un parámetro crítico del procedimiento, aunque al menos se emplea típicamente una cantidad estequiométrica de gas de hidrógeno.

La cantidad del catalizador empleado en la etapa A es adecuadamente al menos aproximadamente 0,01 de porcentaje molar de metal de transición (por ejemplo, Pd), y está típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 (por ejemplo, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5) de porcentaje molar de metal de transición, en base a los moles totales de metal de transición y compuesto II*. En una realización, la cantidad de catalizador está en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 (por ejemplo, de aproximadamente 2 a aproximadamente 3) de porcentaje molar de metal de transición. En otra realización, el catalizador comprende paladio (por ejemplo, Pd/C o Pd(OH)₂/C), y la cantidad de catalizador de paladio está en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 de porcentaje molar.

El rendimiento de piperazina carboxamida III* en la etapa A puede ser al menos aproximadamente del 80% (por ejemplo, de aproximadamente el 85% a aproximadamente el 99%), y es a menudo al menos aproximadamente del 85% (por ejemplo, de aproximadamente el 90% a aproximadamente el 99%).

La etapa B del procedimiento de la invención implica la resolución del isómero de *S*-carboxamida a partir de la piperazina carboxamida III* racémica que resulta de la etapa A de hidrogenación, por medio de la formación y separación de las sales diastereómeras. Los ácidos quirales adecuados para usar en la etapa (b1) incluyen formas ópticamente activas de ácido tartárico, ácido mandélico, ácido canfórico, ácido canforsulfónico, ácido piroglutámico, ácido O,O-diacetiltartárico, ácido O,O-dibenzoiltartárico, ácido O,O-di-4-toluiltartárico, y derivados N-acetilo de aminoácidos tales como N-acetilleucina. Un ácido quiral preferido es ácido (S)-camforsulfónico o ácido (R)-camforsulfónico. El ácido quiral es especialmente ácido (S)-canforsulfónico, y la sal cristalizada (S)-canforsulfonato que resulta de la etapa de cristalización (b2) es una mono- o bis-sal del isómero S. La cantidad de ácido quiral empleado en la etapa B está típicamente en el intervalo desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 3 equivalentes por equivalente de piperazina carboxamida racémica III*.

El disolvente puede ser cualquier sustancia inerte orgánica o inorgánica químicamente, o combinaciones de las mismas, que puedan disolver el compuesto III* y el ácido quiral. Los disolventes adecuados incluyen agua, alcoholes monohídricos C₁-C₆ (por ejemplo, metanol, etanol, *n*-propanol, *n*-butanol, *n*-pentanol, isopropanol, y alcohol *sec*-butílico), alcoholes polihídricos C₂-C₈ (por ejemplo, etilenoglicol, propilenoglicol, y glicerol), nitrilos C₂-C₄ (por ejemplo, acetonitrilo y propionitrilo), N,N-di-alquilamidas C₁-C₆ terciarias de ácidos alquilcarboxílicos C₁-C₆ (por ejemplo, DMF), éteres alifáticos C₂-C₆ y diéteres alifáticos C₂-C₆ (por ejemplo, éter etílico, MTBE y dimetoxietano), éteres cíclicos C₄-C₆ y diéteres cíclicos C₄-C₆ (por ejemplo, THF y dioxano), y combinaciones de dos o más de los precedentes. En una realización, el disolvente se selecciona del grupo que consta de alcoholes monohídricos C₁-C₆, éteres alifáticos C₂-C₆ y diéteres alifáticos C₂-C₆ y éteres cíclicos C₄-C₆ y diéteres cíclicos C₄-C₆. En un aspecto de la realización precedente, el disolvente es un alcohol tal como metanol o etanol. En otra realización, el disolvente es la combinación de un alcohol monohídrico C₁-C₆ y un nitrilo C₁-C₄. En un aspecto de la realización precedente, el disolvente es una mezcla de etanol y acetonitrilo.

En otra realización, el disolvente es una mezcla que comprende agua y al menos un codisolvente orgánico. En un aspecto de esta realización, el agua comprende al menos aproximadamente 2 por ciento en volumen del disolvente (por ejemplo, de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 95 por ciento en volumen) en base al volumen total del disolvente. En otro aspecto de esta realización, el disolvente acuoso comprende de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 70 por ciento en volumen (por ejemplo, de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 50 por ciento en volumen) de agua, con el equilibrio del disolvente siendo codisolvente orgánico. Los codisolventes adecuados incluyen los disolventes orgánicos expuestos en el párrafo precedente. En una realización, el codisolvente es un alcohol monohídrico C₁-C₆ opcionalmente en combinación con un nitrilo C₁-C₄. En un aspecto de esta realización, el disolvente es agua, etanol, y acetonitrilo.

La cristalización del isómero *S* o *R* como se expone en la etapa (b2) anterior se puede llevar a cabo usando técnicas convencionales, tales como enfriando la solución o concentrando la solución por medio de retirada a vacío o evaporativa del disolvente, y opcionalmente sembrando la solución con la sal cristalina apropiada. Si los cristales resultantes son predominantemente el isómero *S* deseado, los cristales se pueden separar después mediante filtración y continuarse opcionalmente por el lavado y el secado del la torta del filtro. Si los cristales precipitados son predominantemente el isómero *R*, se puede obtener una sal que contiene predominantemente el isómero *S* a partir de las aguas madres, tal como mediante retirada evaporativa o a vacío del disolvente.

El rendimiento del isómero de *S*-carboxamida en la etapa B puede estar en un intervalo desde aproximadamente el 20% a aproximadamente el 40%, y es a menudo de aproximadamente el 30% a aproximadamente el 40%, en base a la piperazina carboxamida racémica. (El rendimiento en base al enantiómero *S* deseado es dos veces estos valores; es decir, de aproximadamente el 40% a aproximadamente el 80%, y a menudo de aproximadamente el 60% a aproximadamente el 80%).

La etapa C del procedimiento de la invención implica romper la sal cristalizada tratando la sal que contiene el isómero *S* con base y tratando secuencialmente o concurrentemente el isómero *S* con un agente protector de nitrógeno para obtener piperazina carboxamida I*. Las bases adecuadas para romper el isómero *S* recuperado incluyen bases seleccionadas del grupo que consta de hidróxidos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, óxidos de

metales alcalinos, alcóxidos C₁-C₆ de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinotérreos, óxidos de metales alcalinotérreos, tetrahidróxidos de (alquil C₁-C₄)amonio, y tri-(alquil C₁-C₄)aminas. Las bases ejemplares incluyen hidróxidos, carbonatos, y óxidos de litio, sodio y potasio; metóxidos, etóxidos, y *n*- e iso-propóxidos de litio, sodio, y potasio; hidróxido de tetrametilamonio y de tetraetilamonio; trietilamina; y diisopropiletilamina. En una realización, la base está seleccionada del grupo constituido por hidróxidos de metales alcalinos. En un aspecto de la realización precedente, la base es NaOH o KOH.

La base puede ser también una alcanolamina (por ejemplo, etanolamina), una hidroxilamina (por ejemplo, hidroxilamina *per se*, N-metilhidroxilamina, N,N-dimetilhidroxilamina, o N-etilhidroxilamina), o una diamina (por ejemplo, etilenodiamina, tetrametilenodiamina, o hexametilenodiamina).

Un procedimiento típico puede emplear una base acuosa (por ejemplo, NaOH acuoso), en el que la sal cristalizada se pone en suspensión en un disolvente orgánico y la suspensión se mezcla con base acuosa dando como resultado una solución o una mezcla bifásica, seguida por adición de y reacción con el agente protector de nitrógeno (por ejemplo, Boc₂O). La formación de la suspensión y la mezcla bifásica/solución se lleva a cabo adecuadamente a temperaturas en el intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente 100°C, y se lleva a cabo típicamente a una temperatura de aproximadamente 10 a aproximadamente 60°C. En una realización, la temperatura está en el intervalo de aproximadamente 15 a aproximadamente 35°C. El disolvente orgánico puede seleccionarse adecuadamente de alcanos lineales y ramificados de C₁-C₁₂, alcanos halogenados lineales y ramificados de C₁-C₁₂, cicloalcanos C₅-C₁₀, hidrocarburos aromáticos C₆-C₁₄, éteres de dialquilo en los que cada alquilo es independientemente un alquilo C₁-C₁₀, dialcoxialcanos C₄-C₈, éteres y diéteres C₄-C₈ cíclicos, éteres aromáticos C₆-C₈, dialquil C₂-C₁₀ cetonas en las que cada alquilo es independientemente alquilo C₁-C₈, éteres de alquilo C₁-C₆ de ácidos C₁-C₆ alquilcarboxílicos, alcoholes de alquilo C₁-C₁₀ primarios, alcoholes de alquilo C₃-C₁₀ secundarios, alcoholes de alquilo C₄-C₁₀ terciarios, amidas primarias de ácidos alquilcarboxílicos C₁-C₆, N-alquil C₁-C₆ amidas secundarias o N,N-di-alquil C₁-C₆ amidas terciarias de ácidos alquilcarboxílicos C₁-C₆, nitrilos C₂-C₆ alifáticos, nitrilos C₇-C₁₀ aromáticos, y mezclas de los mismos. Los disolventes ejemplares incluyen tetracloruro de carbono, cloroformo, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano (DCE), 1,1,2-tricloroetano (TCE), 1,1,2,2-tetracloroetano, ciclohexano, tolueno, *o*- y *m*- y *p*-xileno, etilbenceno, éter etílico, MTBE, THF, dioxano, 1,2-dimetoxietano (DME), anisol, fenetol, acetona, metiletilcetona (MEK), acetato de metilo, acetato de etilo, IPAc, etanol, *n*- e *iso*-propanol, alcohol terc-butílico, dimetilformamida (DMF), acetonitrilo, propionitrilo, benzonitrilo, y *p*-tolunitrilo.

Otro procedimiento típico puede emplear una base no acuosa, en el que la sal cristalizada está suspendida en un disolvente orgánico, incluyendo opcionalmente una pequeña cantidad de agua (por ejemplo, de aproximadamente el 0 a aproximadamente el 10 por ciento en volumen) como co-disolvente, la suspensión está mezclada con una base orgánica, y la mezcla se agita hasta ser homogénea, seguido por adición de y reacción con el agente protector de nitrógeno. La formación de la suspensión y la mezcla homogénea se lleva a cabo adecuadamente a temperaturas en el intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente 100°C, y se lleva a cabo típicamente a una temperatura de aproximadamente 10 a aproximadamente 60°C (por ejemplo, de aproximadamente 15 a aproximadamente 35°C). Los disolventes orgánicos adecuados incluyen aquellos expuestos en el párrafo precedente. En una realización, el disolvente es una mezcla de nitrilo alifático C₂-C₄ y un éster de alquilo C₁-C₄ de un ácido alquilcarboxílico C₁-C₄ (por ejemplo, una mezcla de acetonitrilo y acetato de isopropilo).

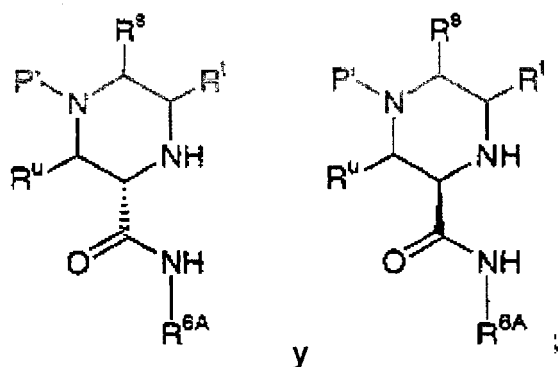
Se desea normalmente romper completamente la sal cristalizada tal como para obtener la base libre (S)-piperazina carboxamida. De acuerdo con ello, la base se emplea típicamente en una cantidad de al menos aproximadamente 2 equivalentes por equivalente de sal cristalizada.

Tratar con base para romper la sal en la etapa C incluye también eluir una solución de la sal cristalina a través de una columna de intercambio iónico adecuada, tal que el ácido quiral y la amida de piperazina eluyen por separado. La solución de sal cristalina se puede preparar disolviendo los cristales de sal obtenidos en la etapa B en un disolvente adecuado (por ejemplo, los disolventes expuestos anteriormente en la descripción de la etapa B). En el caso donde los cristales de sal deseados están presentes en las aguas madres de la etapa B (es decir, etapa (b4)), las aguas madres se pueden hacer pasar directamente a través de la columna y de este modo evitar aislamiento del cristal de sal. La piperazina carboxamida eluida se hace reaccionar después con un agente protector de nitrógeno para proporcionar el compuesto I*.

Mientras se puede emplear cualquier cantidad de agente protector de nitrógeno que dé como resultado la formación de al menos algo de compuesto I*, la cantidad de agente típicamente empleado es aquella que puede maximizar la conversión del isómero S de III* a I*. De acuerdo con ello, la cantidad de agente protector de nitrógeno es adecuadamente al menos aproximadamente 1 equivalente por equivalente de III*. En una realización, la cantidad de agente protector de nitrógeno está en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5 equivalentes por equivalente de III*.

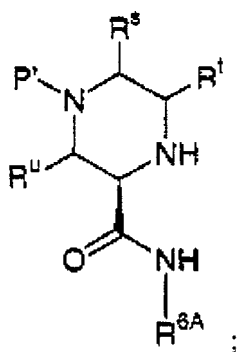
Los rendimientos de al menos aproximadamente el 85% (por ejemplo, de aproximadamente el 90% a aproximadamente el 99%) para compuesto I* se pueden obtener en la etapa C.

Otro aspecto de la invención es un procedimiento para racemizar una piperazina carboxamida ópticamente pura o enriquecida seleccionada de



que comprende tratar la piperazina carboxamida con una base fuerte en un disolvente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente 250°C; en las que P' es bien hidrógeno o bien un grupo protector de nitrógeno P como se define anteriormente; y R^{6A}, R^s, R^t y R^u son cada uno como se definen anteriormente. Las bases fuertes adecuadas incluyen de hidróxidos de metales alcalinos y alcóxidos de metales alcalinos C₁-C₆. Las bases fuertes ejemplares incluyen los metóxidos, etóxidos, *n*- e *iso*-propóxidos, y *tert*-butóxidos de litio, sodio, y potasio. Los disolventes adecuados incluyen los disolventes orgánicos expuestos anteriormente como son útiles en etapa C. La temperatura de reacción está típicamente en el intervalo de aproximadamente 40 a aproximadamente 120°C.

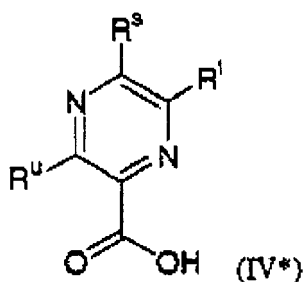
En una realización del procedimiento de racemización, la piperazina carboxamida de partida es el isómero R:



Las aguas madres de la etapa (b3) o los cristales de sal de la etapa (b4) pueden ser una fuente de isómero R, en la que la sal diastereómera que contiene el isómero se puede romper tratando con base en la misma manera como se describe anteriormente en la etapa C para el isómero S, para proporcionar el isómero R. Una vez racemizada la piperazina carboxamida se puede someter al procedimiento de resolución como se describe en la etapa B anteriormente para obtener cantidades adicionales del isómero S deseado.

Una realización de la invención es un procedimiento que comprende etapas A, B y C como se exponen anteriormente, y que comprenden adicionalmente:

(Z) hacer reaccionar una piperazina de ácido carboxílico de fórmula (IV*):



ES 2 295 068 T3

con $R^{6A}NH_2$, o una sal ácida de la misma, en presencia de un agente de acoplamiento para obtener pirazina carboxamida II*;

en la que R^{6A} , R^s , R^t y R^u son cada uno como se definen anteriormente.

Las sales ácidas de la amina, $R^{6A}NH_2$, adecuadas para usar en la etapa Z incluyen sales de ácidos inorgánicos (por ejemplo, HCl, ácido sulfúrico, ácido nítrico, etc.) y de ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácidos sulfónicos de alquilo y arilo, etc.).

Mientras que se puede emplear cualquier cantidad del compuesto IV* que dé como resultado la formación de al menos algo de compuesto II*, se desean la conversión máxima de compuesto IV* y el rendimiento máximo del compuesto II* normalmente. De acuerdo con ello, la cantidad del compuesto IV* típicamente empleada en la etapa Z es al menos aproximadamente un equivalente por equivalente de la amina. En una realización, la cantidad del compuesto IV* está en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 equivalentes por equivalente de amina. En otra realización, la cantidad del compuesto IV* está en el intervalo de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 2 (por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5) equivalentes por equivalente de la amina.

El agente de acoplamiento en la etapa Z puede ser cualquier compuesto orgánico que facilite la amidación del grupo ácido carboxílico en IV* mediante $R^{6A}NH_2$. Los agentes de acoplamiento incluyen carbodiimidas (por ejemplo, tales como dicitclohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida, EDC, y similares), N,N'-carbonildiidimidazol, $POCl_3$, $TiCl_4$, SO_2ClF , y clorosulfonilisocianato. En una realización, el agente de acoplamiento es EDC. En un aspecto de la realización precedente, el agente de acoplamiento es EDC en combinación con HOBt.

Mientras que se puede emplear cualquier cantidad de agente de acoplamiento que dé como resultado la formación de al menos algo de compuesto II*, se desea la conversión máxima del compuesto IV* y el rendimiento máximo del compuesto II* normalmente. De acuerdo con ello, la cantidad de agente de acoplamiento típicamente empleado en la etapa Z es al menos aproximadamente un equivalente por equivalente de IV*. En una realización, la cantidad de agente de acoplamiento está en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes por equivalente de IV*. En otra realización, la cantidad de agente de acoplamiento está en el intervalo de aproximadamente aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes por equivalente de IV*.

La amidación del compuesto IV* se puede llevar a cabo en un amplio intervalo de temperaturas, aunque la temperatura está típicamente en el intervalo de aproximadamente -20 a aproximadamente 150°C (por ejemplo, de aproximadamente -15 a aproximadamente 120°C). En una realización, la temperatura está en el intervalo de aproximadamente -5 a aproximadamente 65°C. En otra realización, la temperatura es de aproximadamente 0 a aproximadamente 50°C. En aún otra realización, la temperatura es de aproximadamente 10 a aproximadamente 35°C.

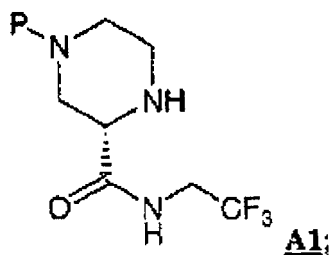
En un procedimiento típico, la pirazina del ácido carboxílico IV* se disuelve, dispersa o pone en suspensión en un disolvente orgánico, seguido por la adición secuencial máxima de la amina y el agente de acoplamiento. La mezcla se mantiene a temperatura de reacción durante un periodo lo suficientemente largo para lograr conversión máxima, después de la que el producto amidado se recuperó de la mezcla de reacción mediante separación convencional y procedimientos de aislamiento convencionales.

Los disolventes orgánicos adecuados para usar en la etapa Z incluyen los alcanos lineales y ramificados C_1 - C_{12} , alcanos C_1 - C_{12} halogenados lineales y ramificados, cicloalcanos C_5 - C_{10} , hidrocarburos aromáticos C_6 - C_{14} , éteres de dialquilo en los que cada alquilo es independientemente un alquilo C_1 - C_{10} , dialcoxialcanos C_4 - C_8 , éteres cíclicos C_4 - C_8 y diéteres cíclicos C_4 - C_8 , éteres aromáticos C_6 - C_8 , dialquilcetonas C_2 - C_{10} en las que cada alquilo es independientemente alquilo C_1 - C_8 , ésteres de alquilo C_1 - C_6 de ácidos alquilcarboxílicos C_1 - C_6 , alcoholes alquílicos C_1 - C_{10} primarios, alcoholes alquílicos C_3 - C_{10} secundarios, alcoholes alquílicos C_4 - C_{10} terciarios, amidas primarias de ácidos alquilcarboxílicos C_1 - C_6 , N-alquil C_1 - C_6 amidas secundarias o N,N-di-alquil C_1 - C_6 amidas terciarias de ácidos alquilcarboxílicos C_1 - C_6 , nitrilos alifáticos C_2 - C_6 , nitrilos aromáticos C_7 - C_{10} , y mezclas de los mismos.

Si se desea, el progreso de la reacción en una cualquiera o todas de las etapas Z, A, B y C se puede seguir siguiendo la desaparición de un reactivo (por ejemplo, Compuesto II* o H_2 en la etapa A) y/o la aparición del producto (por ejemplo, III* en etapa A) usando técnicas analíticas tales como TLC, HPLC, RMN o GC.

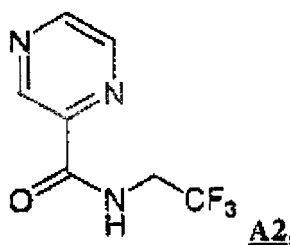
Se pueden obtener rendimientos de al menos aproximadamente el 70% (por ejemplo, de aproximadamente el 70% a aproximadamente el 90%) para pirazina carboxamida II* en la etapa Z, y se pueden lograr a menudo rendimientos de aproximadamente el 85% a aproximadamente el 95%.

Otra realización del procedimiento de la invención es un procedimiento para preparar una piperazina carboxamida protegida por nitrógeno de fórmula A1:

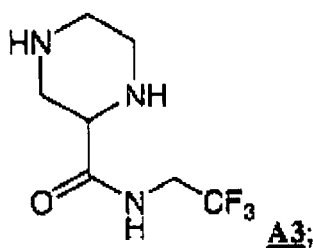


en la que P es un grupo protector de nitrógeno y el procedimiento comprende:

(A) hidrogenar una pirazina carboxamida de fórmula A2:



en un disolvente y en presencia de un catalizador metálico de transición para obtener una piperazina carboxamida de fórmula A3:



(B) redissolver el isómero de *S*-carboxamida del compuesto A3 mediante:

(b1) formar una solución que comprende el compuesto A3, ácido (*S*)-canforsulfónico, y disolvente; y

(b2) cristalizar a partir de la solución una sal que contiene predominantemente el isómero *S*; y

(C) romper la sal cristalina separada del isómero de *S*-carboxamida tratando la sal con base, y tratar el isómero *S* de base libre resultante con un agente protector de nitrógeno para obtener A1.

Las condiciones y procedimientos de reacción generales, la elección de disolventes, la elección y/o las cantidades de reaccionantes y reactivos descritos anteriormente para etapas A, B y C se aplican a etapas A, B y C de esta realización también. La cristalización en etapa (b2) puede opcionalmente ayudarse sembrando la solución con la sal (*S*)-canforsulfonato del (*S*)-isómero.

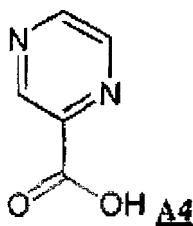
En un aspecto de esta realización, la resolución del isómero de carboxamida *S* se lleva a cabo en un disolvente constituido por acetonitrilo, etanol, y agua con de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 2,0 equivalentes (por ejemplo, de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 1,9 equivalentes) de (*S*)-CSA por equivalente de A3 racémico. En un aspecto preferido de esta realización, la resolución del isómero de *S*-carboxamida se lleva a cabo en disolven-

te que consta de acetonitrilo, etanol, y agua con de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 2,0 equivalentes (por ejemplo, de aproximadamente 1,6 a aproximadamente 1,8 equivalentes; o aproximadamente 1,7 equivalentes) de (S)-CSA por equivalente de A3 racémico, en el que el agua constituye de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 7 por ciento en peso (por ejemplo, de aproximadamente el 4 a aproximadamente el 5 por ciento en peso) del disolvente y la razón en volumen de acetonitrilo a etanol está en el intervalo de aproximadamente 9:1 a aproximadamente 6:4.

El exceso enantiomérico de la sal resultante se puede mejorar mediante (i) formar una suspensión de la sal en un sistema disolvente que comprende acetonitrilo, etanol y agua (por ejemplo, de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 95 por ciento en volumen de acetonitrilo, de aproximadamente el 49 a aproximadamente el 4 por ciento en volumen de etanol, y de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 5 en volumen de agua; otro ejemplo: de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 15:1 (v/v) de acetonitrilo:etanol al 95%), (ii) madurar la suspensión calentándola durante un periodo de tiempo (por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 50 a aproximadamente 90°C durante al menos aproximadamente una hora), y después (iii) enfriar la suspensión (por ejemplo, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente 30°C). Los cristales resultantes tienen un exceso enantiomérico incrementado y se pueden recuperar por medios convencionales (por ejemplo, filtración, lavado con el disolvente de suspensión, y secado).

Otra realización del procedimiento es un procedimiento que comprende etapas A, B y C como se expone en la realización precedente, y que comprende adicionalmente:

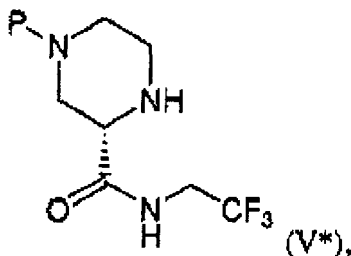
(Z) hacer reaccionar una pirazina de ácido carboxílico de fórmula A4:



con $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$, o una sal ácida de la misma, en presencia de EDC y HOBt para obtener pirazina carboxamida A2.

Las condiciones y procedimientos de reacción generales, elección de disolventes, elección y cantidades de reactivos descritos anteriormente para etapa Z se aplican a etapa Z de esta realización también.

Otra realización de la presente invención es un compuesto de fórmula (V*):

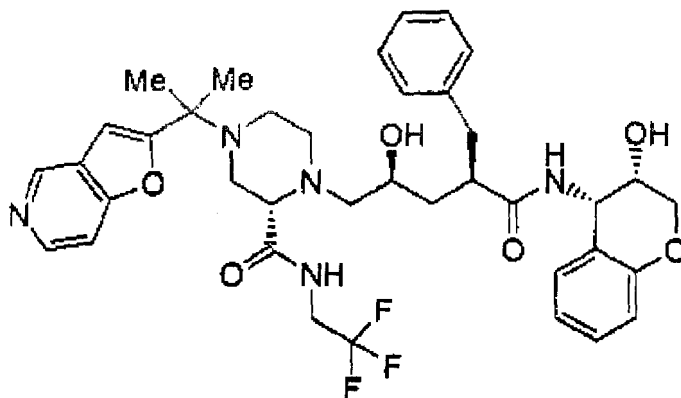


en la que P es un grupo protector de nitrógeno. En un aspecto de esta realización, P es Boc.

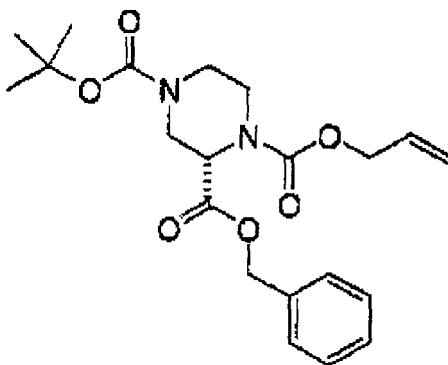
Los siguientes ejemplos sirven únicamente para ilustrar la invención y su práctica. Los ejemplos no se interpretarán como limitaciones del alcance o espíritu de la invención.

Ejemplo 1

(\alpha R,\gamma S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirran-4-il)-4-(1-furo[3,2-c]piridin-2-il-1-metiletil)-\gamma-hidroxi-\alpha-(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

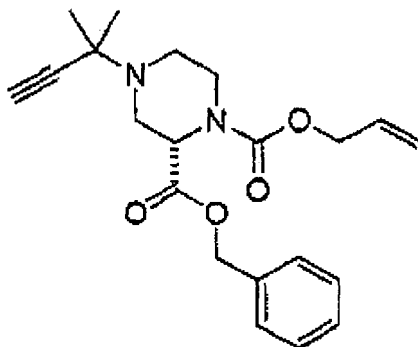


Etapa A



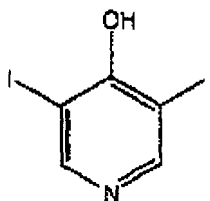
A una solución de [sal bis(+)-CSA] de ácido 1,4-piperazin-2-(*S*)-carboxílico (54,9 g, 92,2 mmol) en 1 l de THF se añadió NaOH acuoso 1N hasta que la solución resultante tenía un pH 9 (250 ml). La solución se enfrió hasta 0°C, y se añadió BOC-ON (22,7 g, 92,2 mmol, como una solución en 200 ml de THF) mediante un embudo de adición. La solución resultante se calentó hasta temperatura ambiente durante 5 horas, luego se enfrió de nuevo hasta 0°C. Se añadió cloroforniato de alilo (9,78 ml, 92,2 mmol) mediante una jeringa, seguido por 100 ml más de NaOH acuoso 1N. la solución se calentó hasta temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró hasta un volumen mínimo por evaporación rotatoria. La mezcla resultante se acidificó hasta pH 1 con HCl acuoso 1N, y se extrajo con acetato de etilo (400 ml x 2). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío, proporcionando 44,9 g de un aceite amarillo. Este material se disolvió en 400 ml de DMF, seguido por la adición de CsHCO₃ (14,8 g, 76,1 mmol) y Cs₂CO₃ (14,3 g, 44,2 mmol). A esta mezcla se añadió bromuro de bencilo (14,2 ml, 120 mmol). Después de 20 horas a temperatura ambiente, se añadió una alícuota más de bromuro de bencilo (5,50 ml, 46,2 mmol). Después de otras 4 horas a temperatura ambiente, la reacción se inactivó mediante la adición de 200 ml de NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (400 ml x 2). Las fases orgánicas se lavaron con H₂O (300 ml x 2) y salmuera (300 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío proporcionando 55,2 g de un aceite amarillo. La purificación por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 5% en diclorometano) proporcionó el compuesto del epígrafe como un aceite transparente. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) 7,35 (s, 5H), 5,90 (m, 1H), 5,20 (m, 4H), 4,70 (m, 5H), 3,95 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,10 (dt, 1H), 2,85 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

Etapa B



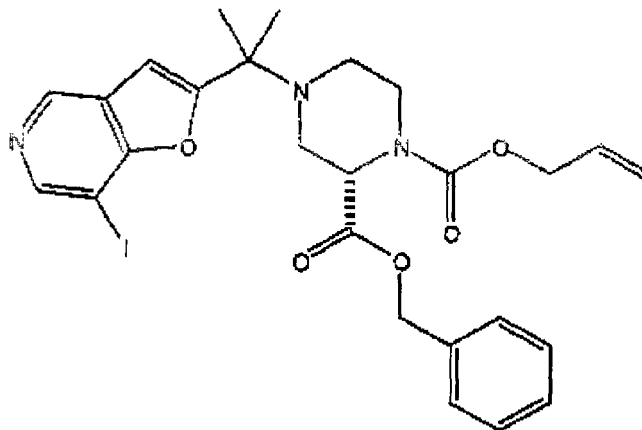
Al intermedio preparado en la Etapa A (28,0 g, 69,9 mmol) en 400 ml de diclorometano se añadieron 200 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente. Después de 5 horas, la solución se vertió lentamente sobre 1 l de NaHCO₃ acuoso saturado. A esta mezcla se añadió NaOH acuoso 2,5N hasta que el pH de la fase acuosa fue 7. La fase orgánica se extrajo, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío proporcionando un aceite transparente. Se añadieron 194 mg (2,00 mmol) de CuCl a este intermedio en 50 ml de THF. La mezcla se enfrió hasta 0°C, y se añadió mediante una jeringa 3-cloro-3-metil-1-butino (2,20 ml, 19,6 mmol), seguido por polvo de Cu (124 mg, 2,00 mmol) y trietilamina (6,00 ml, 43,0 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró entonces a través de Celite, y la solución se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (300 ml) y salmuera (300 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío proporcionando un aceite amarillo. La purificación por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 20% en hexano) proporcionó el compuesto del epígrafe como un aceite transparente. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 7,39 (s, 5H), 5,92 (m, 1H), 5,20 (m, 4H), 4,80 (d, 1H), 4,62 (dd, 2H), 3,93 (dd, 1H), 3,58 (t, 1H), 3,28 (dt, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,40 (d, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,76 (s, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

Etapa C



Se añadió *N*-yodosuccinimida (47,1 g, 210 mmol) a una solución de 4-hidroxipiridina (10,0 g, 105 mmol) en 200 ml de metanol. La solución se calentó hasta reflujo durante 3 horas y el precipitado resultante se filtró caliente. El filtrado se secó a vacío, proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-D₆, 300 MHz) 8,25 (s, 2H), 2,50 (s, 1H).

Etapa D



Etapa E



50

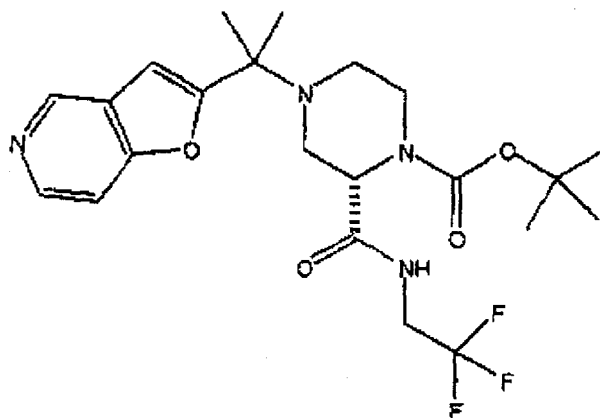
55



ES 2 295 068 T3

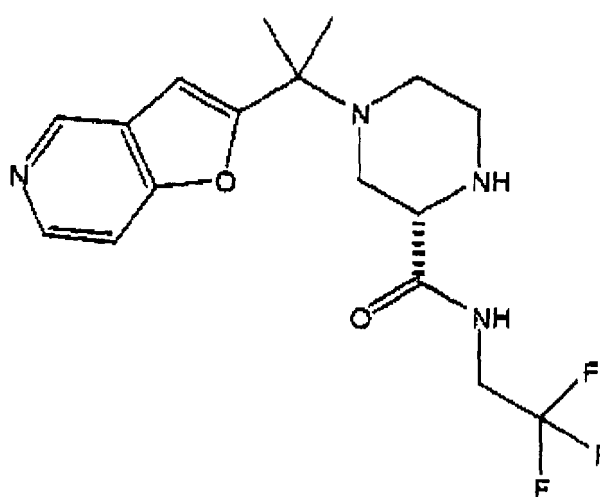
A una solución del intermedio de la Etapa E (3,41 g, 5,63 mmol) en metanol (100 ml) se añadió trietilamina (1,96 ml, 14,1 mmol) y Pd(0) al 10% sobre carbón (200 mg). El recipiente de reacción se cargó con $1,013 \times 10^5$ Pa de H_2 y se agitó a temperatura ambiente. Se añadieron 200 mg más de de Pd(0) al 10% sobre carbón después de 24, 48, 56 y 64 horas a temperatura ambiente. La reacción se filtró entonces a través de Celite y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) 9,65 (s, 2H), 8,79 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,43 (d, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,30 (m, 1H) 3,08 (c, 12 H), 2,85 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,55 (t, 18 H), 1,40 (s, 15H).

Etapa G



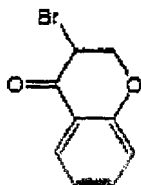
Se añadieron trietilamina (116 μ l, 0,834 mmol), trifluoroetilamina (33,2 μ l, 0,420 mmol), HOAT (41,6 mg, 0,306 mmol) y EDC (58,6 mg, 0,306 mmol) a una solución del intermedio de la Etapa F (200 mg, 0,278 mmol) en diclorometano (3 ml). Después de 12 horas a temperatura ambiente la solución se concentró por evaporación rotatoria y se purificó por cromatografía ultrarrápida (diclorometano al 30% en acetato de etilo) proporcionando el compuesto del epígrafe como un aceite transparente. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) 8,86 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,98 (m, 3H), 3,51 (d, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,91 (d, 1H), 2,30 (dd, 1H), 2,20 (t, 1H), 1,50 (s, 6H), 1,38 (s, 9H). HPLC-MS (ES) 471,4 (M+1).

Etapa H



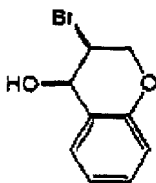
Se añadió ácido trifluoroacético (2,5 ml) a una solución del intermedio de la Etapa G (135 mg, 0,278 mmol) en diclorometano (5 ml). Después de 3 horas a temperatura ambiente, la reacción se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (20 ml x 2) y se concentró a vacío, proporcionando el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro. Este se usó sin purificación adicional.

Etapa I



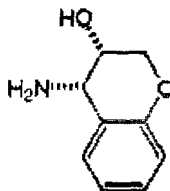
Se añadió bromo (4,45 ml, 86,39 mmol) gota a gota lentamente a una solución de 4-cromanona (10 g, 67,49 mmol) en 400 ml diclorometano a 0°C. La reacción se controló por TLC. Después de media hora, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno (100 ml) y se lavó con agua (300 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El producto resultante se disolvió en HOAc (100 ml) y se añadió sulfito sódico (8 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y el progreso de la reacción se controló por TLC. Después de 48 horas la mezcla de reacción se vertió en agua y el producto se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco, RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 7,93 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,63 (m, 4H)

Etapa J



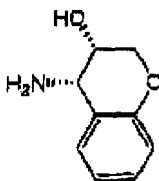
Se añadió borohidruro sódico (0,4 g, 10,57 mmol) a una solución de 3-bromo-4-cromanona (2 g, 8,81 mmol) en metanol (20 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente y se controló por TLC. Después de 2 horas el disolvente se eliminó a vacío y luego se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La solución resultante se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): 7,32 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,23 (t, 1H), 6,96 (t, 1H), 6,84 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,38 (m, 2H).

Etapa K



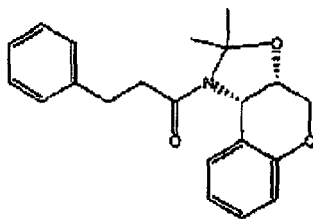
Se añadió ácido sulfúrico concentrado (1 ml, 17,47 mmol) a una solución de 3-bromo-4-cromanol (2 g, 8,72 mmol) en acetonitrilo (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 45°C - 50°C durante 18 horas. El disolvente se eliminó a vacío. Luego se añadió agua (10 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo. Después de 5 horas la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 12-13 mediante adición gota a gota de hidróxido sódico acuoso al 50%. El producto se extrajo con tetrahidrofurano tres veces. Las fases acuosas se reunieron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco, RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): 7,29 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,16 (t, 1H), 6,93, (t, 1H), 6,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,84 (m, 1H).

Etapa L



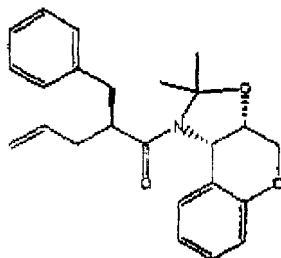
Se añadió 1,0 equivalente de ácido (S)-(+)-mandélico a una suspensión de 4-amino-3-cromanol racémico en etanol (35 ml por gramo de 4-amino-3-cromanol). La suspensión se calentó hasta 70°C hasta que se formó una solución homogénea. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se formó un cristal blanco. Después de filtrar, el cristal blanco se disolvió en solución acuosa 3N de hidróxido sódico y se extrajo el producto resuelto con acetato de etilo tres veces. La fase orgánica reunida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. La pureza del compuesto se verificó por HPLC quiral con columna Crownpak CR+ eluida con solución de ácido perclórico pH 1,0. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,16 (t, 1H), 6,93, (t, 1H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,84 (m, 1H).

Etapa M



Se añadió ácido hidrocinámico (5,43 g, 36,2 mmol) a una solución del intermedio de la Etapa I (5,97 g, 36,2 mmol) en THF (200 ml). La suspensión se enfrió hasta 0°C, y se añadió HOBT (5,23 g, 39,8 mmol), seguido por EDC (7,63 g, 39,8 mmol) y trietilamina (15,1 ml, 108 mmol). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó 72 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre 500 ml de HCl acuoso 1,5N, y se diluyó con 200 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se lavó con otros 200 ml de HCl acuoso 1,5N, NaHCO_3 acuoso saturado (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío proporcionando 16,0 g de un sólido blanco. Este material se disolvió en 400 ml de una mezcla 1:1 de THF y 2,2-dimetoxipropano. A esta solución se añadieron 100 mg de ácido p-toluensulfónico, y la reacción se calentó hasta reflujo durante 6 horas. La reacción se enfrió entonces hasta temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de NaHCO_3 acuoso saturado (400 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (400 ml x2). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentró a vacío, proporcionando 12,3 g de un aceite amarillo. La purificación por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 30% en hexano) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) 7,25 (m, 7H), 6,82 (m, 2H), 4,70 (d, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,08 (d, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

Etapa N

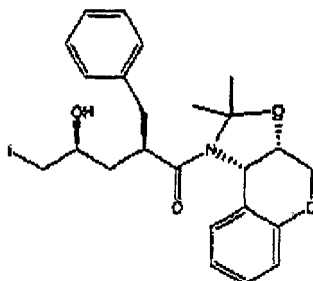


Se añadió bromuro de alilo (1,80 ml, 18,9 mmol) a una solución del intermedio de la Etapa N (6,36 g, 18,9 mmol) en THF (180 ml). La solución se enfrió hasta 22°C, y se añadió hexametildisilazida de litio (20,8 ml de una solución 1,0N en THF, 20,8 mmol). Después de 10 min la reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado (100 ml), y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x2). Las fases orgánicas se lavaron con NaHCO_3 acuoso saturado (200 ml), salmuera (200 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (25% acetato de etilo en hexano) proporcionando el compuesto del epígrafe como una

ES 2 295 068 T3

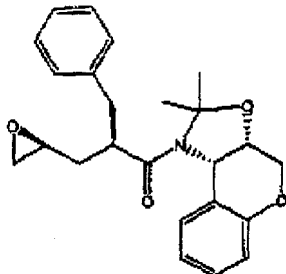
goma blanca. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) indicó una mezcla 5:1 de rotámeros: 7,30 (m, 5H), 7,05 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,4 (m, 1H), 5,85 (m, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,38 (dd, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

Etapa O



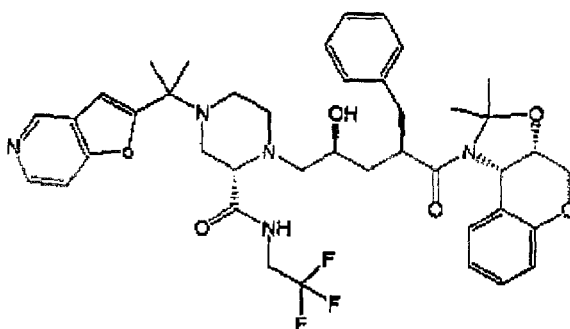
Se añadieron 200 ml de NaHCO_3 acuoso 0,5 a una solución del intermedio de la Etapa N (6,10 g, 16,2 mmol) en 200 ml de acetato de etilo. La mezcla se enfrió hasta 0°C , y se añadió en una única porción *N*-yodosuccinimida. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó 24 h. La reacción se diluyó entonces con acetato de etilo (500 ml). La fase orgánica se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 1N (300 ml x2) y salmuera (300 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío, proporcionando un aceite amarillo. La purificación por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 30% en hexano) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) indicó una mezcla 5:2 de rotámeros: 7,30 (m, 5H), 7,05 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 5,92 (d, 0,3H), 5,58 (d, 0,7H), 4,45 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,40 (d, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,49 (d, 2H), 1,29 (s, 3H).

Etapa P



Se añadió metóxido sódico (5,07 ml de una solución al 25% en metanol, 22,2 mmol) a una solución del intermedio de la Etapa O (7,71 g, 14,8 mmol) en acetato de etilo (300 ml). Después de 10 minutos la reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO_3 acuoso saturado (300 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (300 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe como una goma blanca. Este se usó sin purificación adicional. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) indicó una mezcla 5:2 de rotámeros: 7,30 (m, 5H), 7,10 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 5,89 (d, 0,3H), 5,40 (d, 0,7H), 4,40 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,50 (dd, 0,7H), 2,40 (dd, 0,3H), 2,20 (m, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,49 (d, 1H), 1,29 (s, 3H).

Etapa Q



Se añadió el intermedio de la Etapa H (1,15 g, 3,10 mmol) a una solución del intermedio de la Etapa P (1,34 g, 3,41 mmol) en 2-propanol (30 ml). La solución se calentó hasta reflujo durante 7 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío, proporcionando 2,82 g de un aceite negro. La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol al 5% en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) indicó una mezcla 4:1 de rotámeros: 9,40 (m, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,30 (m, 6H), 7,10 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,68 (m, 4H), 5,90 (d, 0,3H), 5,69 (d, 0,7H), 4,43 (dd, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,60 (m, 4H), 1,70 (s, 3H), 1,55 (s, 6H), 1,25 (s, 3H).

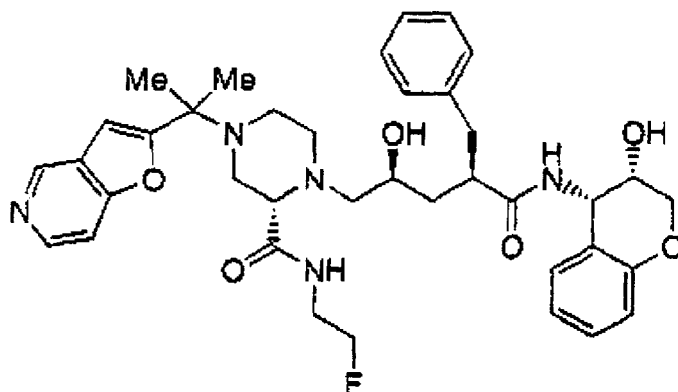
Etapa R

(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)-4-(1-furo[3,2-c]piridin-2-il-1-metiletil)-\gamma-hidroxi-\alpha-(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida piperazinpentanamida

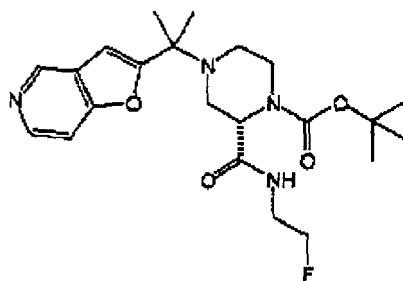
El intermedio de la Etapa O (558 mg, 0,731 mmol) se disolvió en metanol saturado con HCl gas (40 ml). Después de agitar 12 horas a temperatura ambiente la reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO_3 acuoso saturado (200 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (50 ml x4). Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío proporcionando 518 mg de un sólido amarillo. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 9,42 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,30 (m, 5H), 7,11 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,78 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 5,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,15 (dd, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,06 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,00 (dd, $J = 4,8$ Hz, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,76 (m, 3H), 3,46 (s, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,11 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,85 (m, 4H), 2,70 (m, 4H), 2,44 (m, 2H), 2,10 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 1,90 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 1,57 (s, 8H); HPLC-MS (ES) 724,6 (M+1).

Ejemplo 2

(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)-2-[[2-fluoroetil]amino]carbonil]-4-(1-furo[3,2-c]piridin-2-il-1-metiletil)-\gamma-hidroxi-\alpha-(fenilmetil)-1-pirazinpentanamida

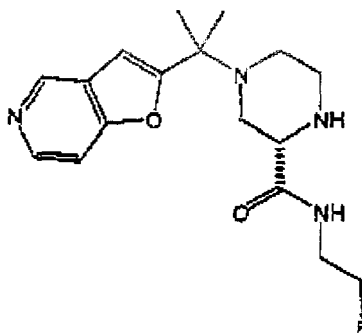


Etapa A



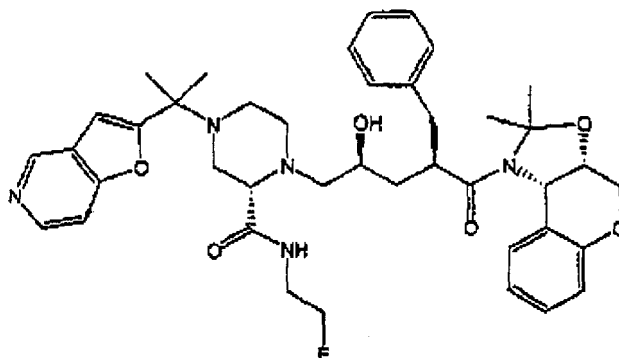
El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa G, partiendo del intermedio preparado en el Ejemplo 1, Etapa F (394 mg, 0,548 mmol) y clorhidrato de 2-fluoroetilamina (70,9 mg, 0,712 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo) proporcionó el compuesto del epígrafe como un aceite transparente. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 8,85 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,65 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,07 (m, 1H), 2,92 (d, 1H), 2,25 (dd, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,55 (s, 6H), 1,43 (s, 9H); HPLC-MS (ES) 435,1 (M+1).

Etapa B



Se añadió ácido trifluoroacético (2,5 ml) a una solución del intermedio de la Etapa A (220 mg, 0,507 mmol) en diclorometano (5 ml). Después de 2 horas a temperatura ambiente la reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (20 ml x2) y se concentró a vacío, proporcionando la piperazina libre como un sólido blanco. Esta se usó sin purificación adicional.

Etapa C



A una solución del intermedio preparado en la Etapa B (91,2 mg, 0,273 mmol) en 2-propanol se añadió el intermedio del Ejemplo 1, Etapa P (107 mg, 0,273 mg) como se describe en el Ejemplo 1, Etapa Q. La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol al 2,5%, trietilamina al 5% en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del epígrafe. HPLC-MS (ES) 728,2 (M+1).

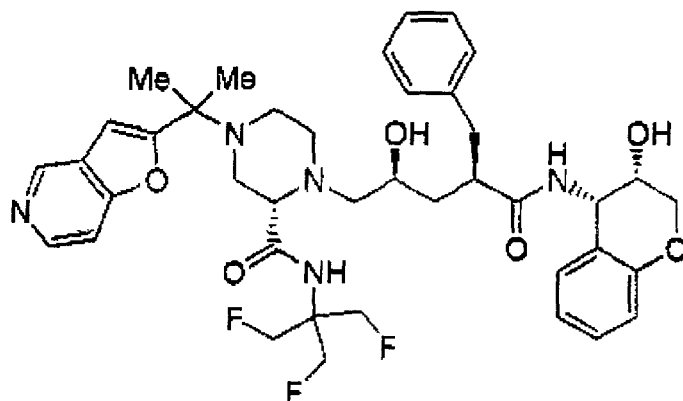
Etapa D

(αR, γS, 2S)-N-((3S, 4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)-2-[[[(2-fluoroetil)amino]carbonil]-4-(1-furo [3,2-c]piridin-2-il-1-metiletil)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-1-piperazinpentanamida

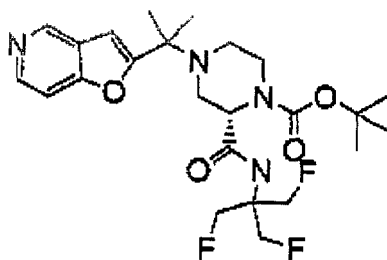
El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa R, partiendo del intermedio preparado en el Ejemplo 2, Etapa C (52,2 mg, 71,8 μmol). La purificación por TLC preparativa (metanol al 10% en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 9,04 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,50 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,27 (m, 5H), 7,10 (m, 2H), 6,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,15 (dd, J = 11,6 Hz, J = 7,2 Hz, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,06 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 5,6 Hz, J = 12,0 Hz, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,06 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,90 (m, 4H), 2,70 (m, 2H), 2,47 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,90 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,57 (s, 3H); HPLC-MS (ES) 688,2 (M+1).

Ejemplo 3

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzofuran-4-il)-2-[[[2-fluoro-1,1-bis(fluorometil)etil]amino]carbonil]-4-(1-furo[3,2-*c*]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-1-piperazinpentanamida

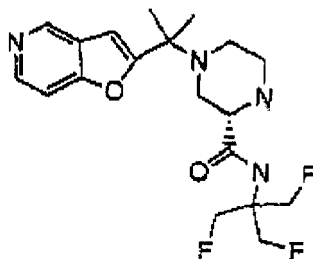


Etapa A



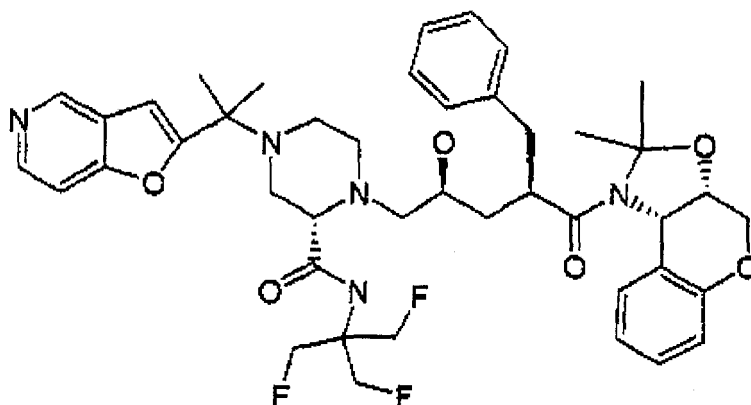
El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa G, partiendo del intermedio preparado en el Ejemplo 1, Etapa F (388 mg, 0,540 mmol) y clorhidrato de 2-fluoro-1,1-bis-(fluorometil)-etilamina (preparado como se describe en Ok, D.; Fisher, M. H.; Wyvratt, M. J.; Meinke, P.T.; Tetrahedron Lett 1999, 40, 3831-3834) (115 mg, 0,702 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo) proporcionó el compuesto del epígrafe como un aceite transparente, RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 8,88 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,85 (m, 6H), 4,60 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,37 (dd, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

Etapa B



El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa B, partiendo del intermedio preparado en el Ejemplo 3, Etapa A (209 mg, 0,419 mmol), proporcionando el compuesto del epígrafe como un aceite transparente. Este se usó sin purificación adicional.

Etapa C



El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa Q, partiendo del intermedio preparado en el Ejemplo 3, Etapa B (158 mg, 0,397 mmol) y el intermedio preparado en el Ejemplo 1, Etapa P (156 mg, 0,397 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol al 5% en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del epígrafe, RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) indicó una mezcla 4:1 de rotámeros: 9,20 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,30 (m, 5H), 7,22 (t, 1H), 7,13 (t, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,68 (m, 3H), 5,90 (d, 0,2H), 5,70 (d, 0,8H), 4,93 (s, 3H), 4,80 (s, 3H), 4,42 (dd, 2H), 4,29 (d, 1H), 4,18 (d, 1H), 3,70 (t, 1H), 3,45 (m, 3H), 3,20 (m, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 1,78 (t, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); HPLC-MS (ES) 792,2 (M+1).

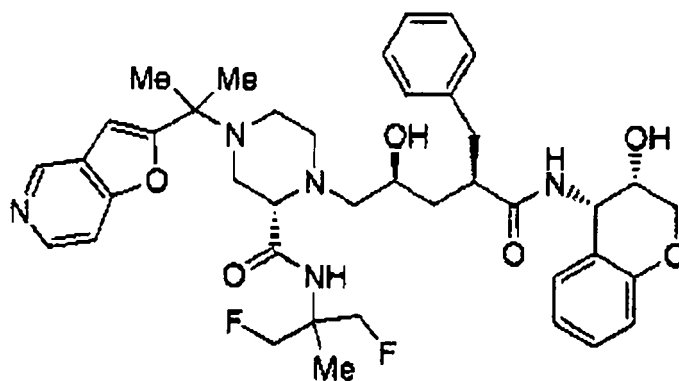
Etapa D

(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-((3S, 4S)-3, 4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzofuran-4-il)-2-[[[2-fluoro-1, 1-bis(fluorometil)etil]amino]carbonil]-4-(1-furo[3, 2-c]piridin-2-il-1-metiletil)-\gamma-hidroxi-\alpha-(fenilmetil)-1-piperazinpentanamida

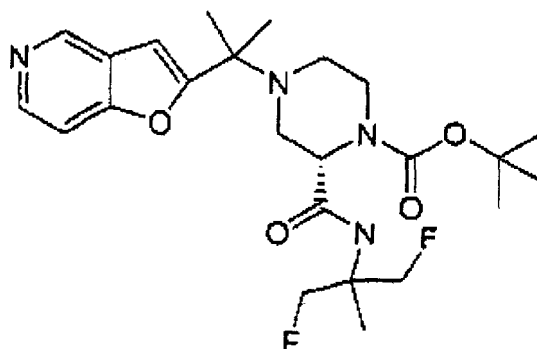
El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa R, partiendo del intermedio preparado en el Ejemplo 3, Etapa C (31,6 mg, 40,0 μmol). La purificación por TLC preparativa (metanol al 5% en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 9,17 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,22 (m, 5H), 7,10 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,15 (dd, $J = 4,0$ Hz, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,95 (s, 3H), 4,83 (s, 3H), 4,01 (m, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,26 (s, 1H), 3,18 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,94 (m, 4H), 2,63 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,90 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,57 (s, 3H); HPLC-MS (ES) 752,2 (M+1).

Ejemplo 4

(\alpha R, \gamma S, 2S)-2-[[[1, 1-bis(fluorometil)etil]amino]carbonil]-N-((3S, 4S)-3, 4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-4-(1-furo[3, 2-c]piridin-2-il-1-metiletil)-\gamma-hidroxi-\alpha-(fenilmetil)-1-piperazinpentanamida

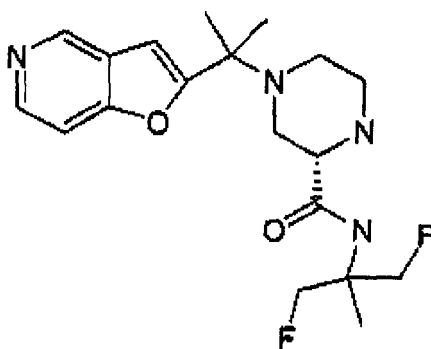


Etapa A



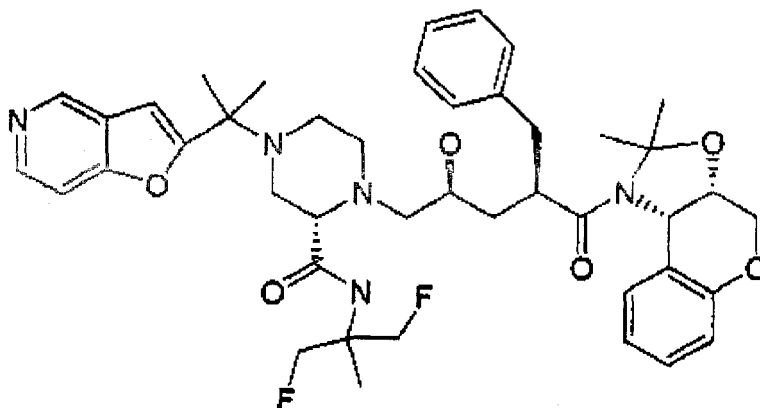
El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa G, partiendo del intermedio preparado en el Ejemplo 1, Etapa F (394 mg, 0,548 mmol) y clorhidrato de 2-fluoro-1-(fluorometil)-1-metil-etilamina (preparado como se describe en Ok, D.; Fisher, M. H.; Wyvratt, M. J.; Meinke, P.T.; Tetrahedron Lett 1999, 40, 3831-3834) (117 mg, 0,713 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 8,86 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,60 (m, 5H), 4,00 (s, 1H), 3,45 (s, 1H), 3,10 (t, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,30 (dd, 1H), 2,18 (t, 1H), 1,81 (s, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,40 (s, 9H).

Etapa B



El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa B, partiendo del intermedio preparado en el Ejemplo 4, Etapa A (190 mg, 0,396 mmol), proporcionando el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro. Este se usó sin purificación adicional.

Etapa C



El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa Q, partiendo del intermedio preparado en el Ejemplo 4, Etapa B (146 mg, 0,383 mmol), y el intermedio preparado en el Ejemplo 1, Etapa P (151 mg, 0,383 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol al 5% en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del epígrafe como un aceite transparente. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) indicó una mezcla 5:1 de rotámeros: 8,94 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,30 (m, 5H), 7,20 (t, 1H), 7,14 (t, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,65 (m, 3H), 5,90 (d, 0,2H), 5,70 (d, 0,711), 4,75 (m, 3H), 4,64 (m, 3H), 4,43 (dd, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,20 (d, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,45 (m, 4H), 3,20 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,40 (d, 1H), 1,68 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); HPLC-MS (ES) 774,2 (M+1).

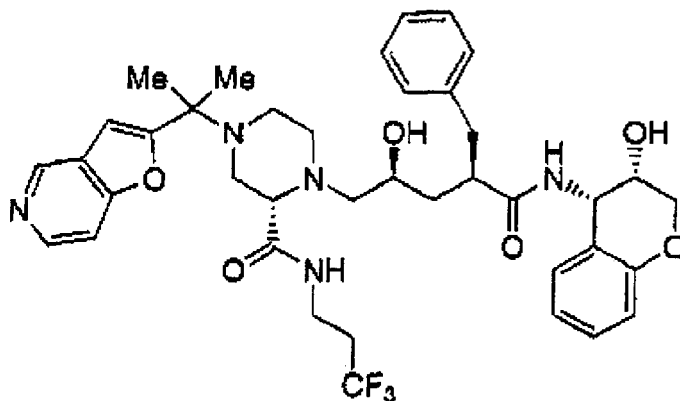
Etapa D

(\alpha R, \gamma S, 2S)-2-[[[1,1-bis(fluorometil)etil]amino]carbonil]-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)-4-(1-furo[3,2-c]piridin-2-il-1-metiletil)-\gamma-hidroxi-\alpha-(fenilmetil)-1-piperazinpentanamida

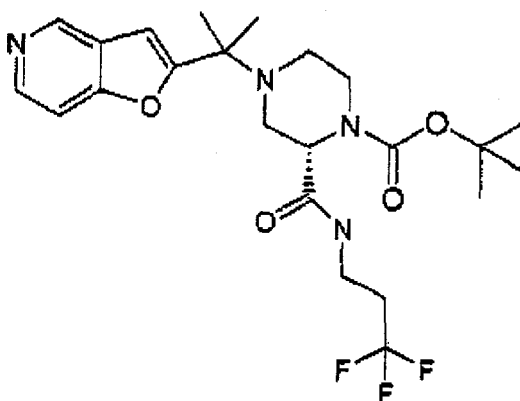
El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa R, partiendo del intermedio preparado en el Ejemplo 4, Etapa C (82,4 mg, 107 μmol). La purificación por TLC preparativa (metanol al 5% en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 8,91 (s, 2H), 8,52 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,24 (m, 5H), 7,11 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,14 (dd, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,75 (quint, $J = 9,2$ Hz, 2H), 4,63 (quint, $J = 10,8$ Hz, 2H), 4,06 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,97 (dd, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,81 (s, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,24 (s, 1H), 3,12 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 2,89 (m, 6H), 2,67 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 1,90 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,57 (s, 3H); HPLC-MS (ES) 734,2 (M+1).

Ejemplo 5

(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)-4-(1-furo[3,2-c]piridin-2-il-1-metiletil)-\gamma-hidroxi-\alpha-(fenilmetil)-2-[[[(3,3,3-trifluoropropil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida



Etapa A

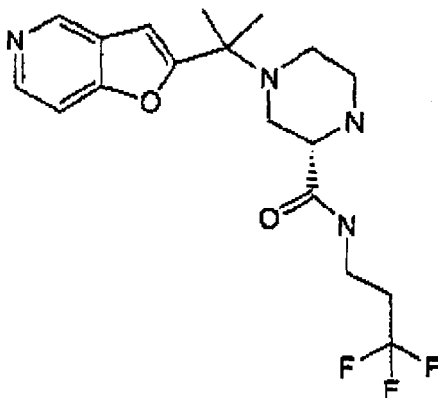


El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa G, partiendo del intermedio preparado en el Ejemplo 1, Etapa F (400 mg, 0,556 mmol) y clorhidrato de 3,3,3-trifluoropropilamina (109 mg, 0,729 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (hexano al 25% en acetato de etilo) proporcionó el

ES 2 295 068 T3

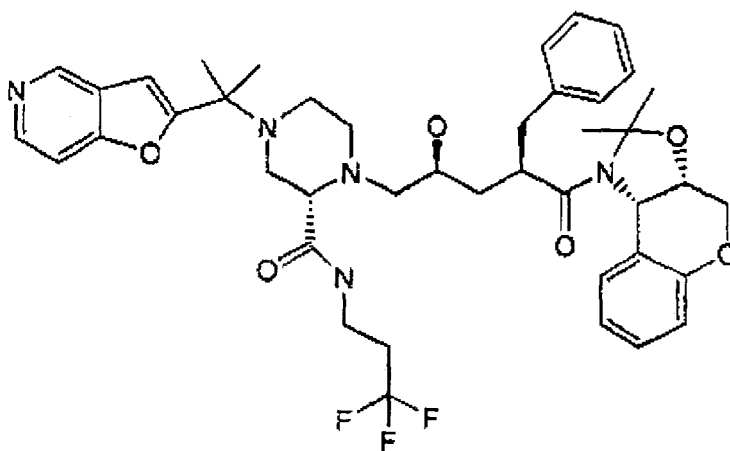
compuesto del epígrafe como un aceite incoloro. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 8,85 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,59 (m, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,22 (dd, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,44 (s, 9H); HPLC-MS (ES) 485,2 (M+1).

Etapa B



El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa B, partiendo del intermedio preparado en el Ejemplo 5, Etapa A (266 mg, 0,550 mmol), proporcionando el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro. Este se usó sin purificación adicional.

Etapa C



El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa Q, partiendo del intermedio preparado en el Ejemplo 5, Etapa B (102 mg, 0,266 mmol) y el intermedio preparado en el Ejemplo 1, Etapa P (106 mg, 0,271 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del epígrafe. HPLC-MS (ES) 778,3 (M+1).

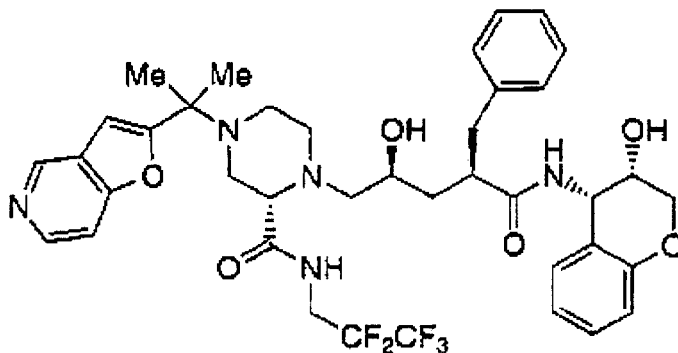
Etapa D

(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-((3S, 4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-4-(1-furo[3,2-c]piridin-2-il-1-metiletil)-\gamma-hidroxi-\alpha-(fenilmetil)-2-[[[(3,3,3-trifluoropropil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

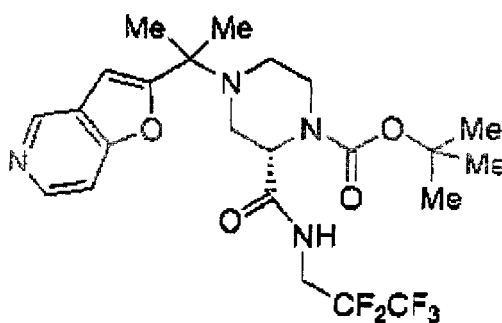
El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa R, partiendo del intermedio preparado en el Ejemplo 5, Etapa C. La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol al 5% en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) 8,99 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,08 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,78 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,16 (dd, $J = 3,9$ Hz, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,78 (m, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,27 (t, $J = 2,9$ Hz, 1H), 2,95 (t, $J = 10,3$ Hz, 2H), 2,82 (m, 3H), 2,66 (m, 3H), 2,46 (m, 3H), 1,87 (t, $J = 11,0$ Hz, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,53 (s, 3H); HPLC-MS (ES) 738,3 (M+1).

Ejemplo 6

(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-((3S, 4S)-3, 4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)-4-(1-furo[3, 2-c]piridin-2-il-1-metiletil)-\gamma-hidroxi-2-[[2, 2, 3, 3, 3-pentafluoropropil)amino]carbonil]-\alpha-(fenilmetil)-1-piperazinpentanamida

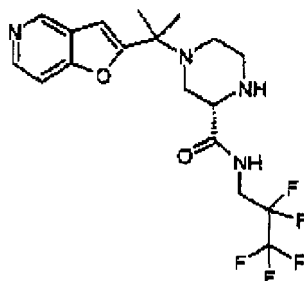


Etapa A



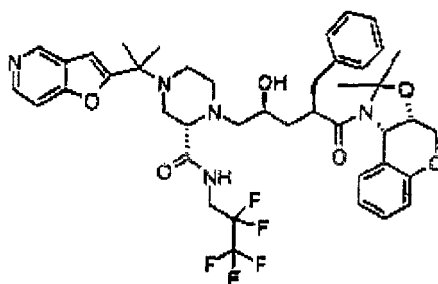
El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa G, partiendo del intermedio preparado en el Ejemplo 1, Etapa F (400 mg, 0,556 mmol) y 2,2,3,3,3-pentafluoropropilamina (109 mg, 0,731 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (hexano al 25% en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro. HPLC-MS (ES) 521,2 (M+1).

Etapa B



El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa B, partiendo del intermedio preparado en el Ejemplo 6, Etapa A (275 mg, 0,533 mmol), proporcionando el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro. Este se usó sin purificación adicional. HPLC-MS (ES) 421,1 (M+1).

Etapa C



El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa Q, partiendo del intermedio preparado en el Ejemplo 6, Etapa B (94,6 mg, 0,225 mmol) y el intermedio preparado en el Ejemplo 1, Etapa P (91,0 mg, 0,231 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol al 3% en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del epígrafe. HPLC-MS (ES) 814,3 (M+1).

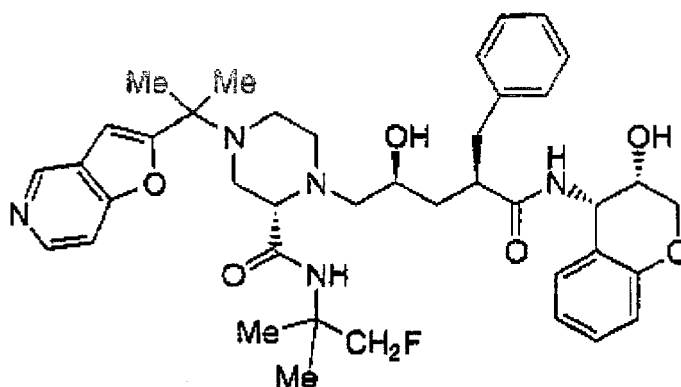
Etapa D

(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-((3S, 4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)-4-(1-furo[3,2-c]piridin-2-il-1-metiletil)-\gamma-hidroxi-2-[[2,2,3,3,3-pentafluoropropil]amino]carbonil]-\alpha-(fenilmetil)-1-piperazinpentanamida

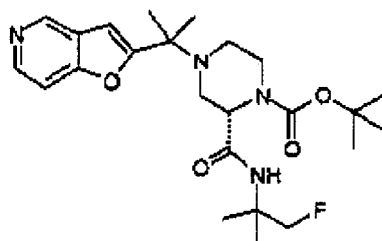
El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa R, partiendo del intermedio preparado en el Ejemplo 6, Etapa C (37,9 mg, 46,6 μ mol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol al 5% en acetato de etilo) proporcionó 19,4 mg (54%) del compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) 9,28 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,10 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,10 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,15 (t, $J = 3,7$ Hz, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,80 (m, 3H), 3,42 (s, 1H), 3,07 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,79 (m, 13H), 2,46 (t, $J = 13,5$ Hz, 2H), 1,91 (t, $J = 11,6$ Hz, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,57 (s, 3H); HPLC-MS (ES) 774,3 (M+1).

Ejemplo 7

(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-((3S, 4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)-2-[[2-fluoro-1,1-dimetiletil]amino]carbonil]-4-(1-furo[3,2-c]piridin-2-il-1-metiletil)-\gamma-hidroxi-\alpha-(fenilmetil)-1-piperazinpentanamida



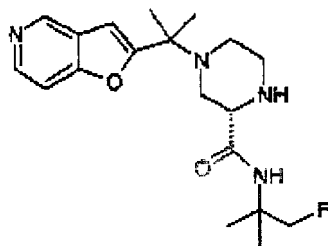
Etapa A



ES 2 295 068 T3

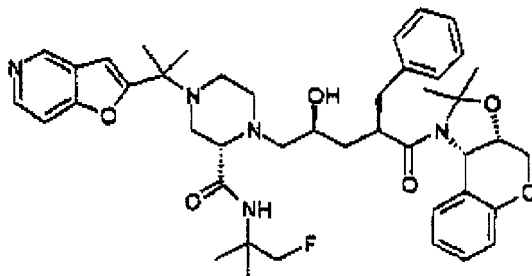
El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa G, partiendo del intermedio preparado en el Ejemplo 1, Etapa F (400 mg, 0,556 mmol) y clorhidrato de 1,1-dimetil-2-fluoroetilamina (preparado como se describe en Ok, D.; Fisher, M. H.; Wyvrat, M. J.; Meinke, P.T.; Tetrahedron Lett 1999, 40, 3831-3834) (93,3 mg, 0,731 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (hexano al 25% en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro. HPLC-MS (ES) 463,3 (M+1).

Etapa B



El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa B, partiendo del intermedio preparado en el Ejemplo 7, Etapa A (245 mg, 0,530 mmol), proporcionando el compuesto del epígrafe como un aceite transparente. Éste se usó sin purificación adicional. HPLC-MS (ES) 363,2 (M+1).

Etapa C



El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa Q, partiendo del intermedio preparado en el Ejemplo 7, Etapa B (15,0 mg, 0,041 mmol) y el intermedio preparado en el Ejemplo 1, Etapa P (24,3 mg, 0,062 mmol). La purificación por TLC preparativa (metanol al 4% en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. HPLC-MS (ES) 756,4 (M+1).

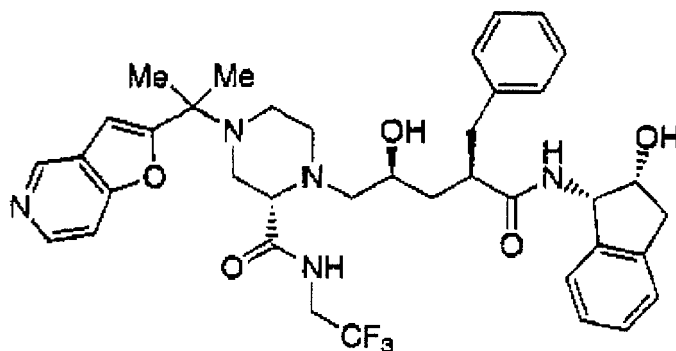
Etapa D

(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-((3S, 4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)-2-[[2-fluoro-1,1-dimetiletil]amino]carbonyl]-4-(1-fluoro[3,2-c]piridin-2-il-1-metiletil)-\gamma-hidroxi-\alpha-(fenilmetil)-1-piperazinpentanamida

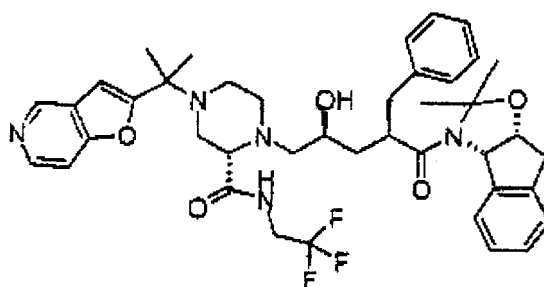
El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. Etapa R, partiendo del intermedio preparado en el Ejemplo 7, Etapa C (17,0 mg, 0,022 mmol). La purificación por TLC preparativa (cromatotron, metanol al 5-10% en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) 8,89 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,78 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,07 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,54 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 4,45 (d, 1H), 4,04 (d, 1H), 3,99 (dd, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,75 (t, 1H), 3,21 (s, 1H), 3,08 (d, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 1,88 (t, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,40 (t, 1H); HPLC-MS (ES) 716,3 (M+1).

Ejemplo 8

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((1*S, 2R*)-1,2-dihidro-2-hidroxi-1*H*-inden-1-il)-4-(1-furo[3,2-*c*]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida



Etapa A



El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa Q, partiendo del intermedio preparado en el Ejemplo 1, Etapa H (99,1 mg, 0,268 mmol) y epóxido de aminoindanilo correspondiente (preparado como se describe en Maligres, P. E.; Weissman, S. A.; Upadhyaya, V.; Cianciosi, S. J.; Reamer, R. A.; Purick, R. M.; Sager, J.; Rossen, K.; Eng, K. K.; Askin, D.; Volante, R. P.; Reider, P. J.; Tetrahedron, 1996, 52, 3327-3338) (50,0 mg, 0,132 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol al 5% en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del epígrafe como un aceite transparente. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 9,37 (t, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,32 (m, 5H), 7,20 (m, 2H), 6,95 (t, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,40 (d, 1H), 5,93 (d, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,40 (m, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 2,64 (m, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,58 (s, 6H), 1,37 (s, 3H).

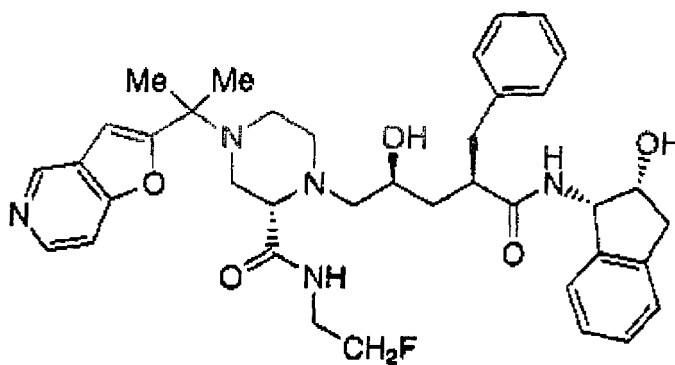
Etapa B

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((1*S, 2R*)-1,2-dihidro-2-hidroxi-1*H*-inden-1-il)-4-(1-furo[3,2-*c*]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

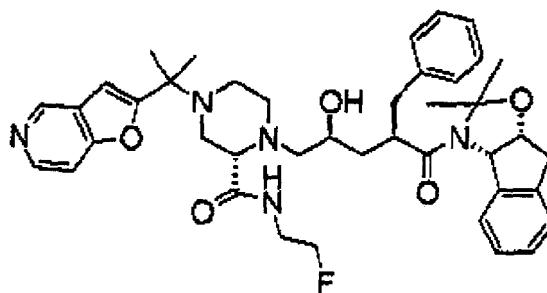
El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa R, partiendo del intermedio preparado en el Ejemplo 8, Etapa A (50,5 mg, 67,6 μmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol al 5% en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 9,34 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,48 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,16 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,13 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,27 (dd, $J = 4,4$ Hz, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,27 (m, 2H), 3,75 (m, 3H), 3,34 (s, 1H), 3,03 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,80 (m, 3H), 2,60 (m, 2H), 1,93 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 1,54 (s, 7H); HPLC-MS (ES) 708,4 ($M+1$).

Ejemplo 9

(αR,γS,2S)-N-((1S,2R)-1,2-dihidro-2-hidroxi-1H-inden-1-il)-2-[[2-(2-fluoroetil)amino]carbonil]-4-[1-furo[3,2-c]piridin-2-il-1-metiletil]-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-1-piperazinpentanamida



Etapa A



El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa Q, partiendo del intermedio preparado en el Ejemplo 2, Etapa B (69,8 mg, 0,209 mmol) y el epóxido intermedio empleado en el Ejemplo 8, Etapa A (78,8 mg, 0,209 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol al 2,5%, trietilamina al 5% en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 9,0 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,30 (m, 5H), 7,20 (m, 2H), 6,95 (t, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,40 (d, 1H), 5,93 (d, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,60 (s, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,30 (s, 1H), 3,05 (s, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,62 (m, 3H), 2,40 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,57 (s, 7H), 1,32 (s, 3H); HPLC-MS (ES) 712,3 (M+1).

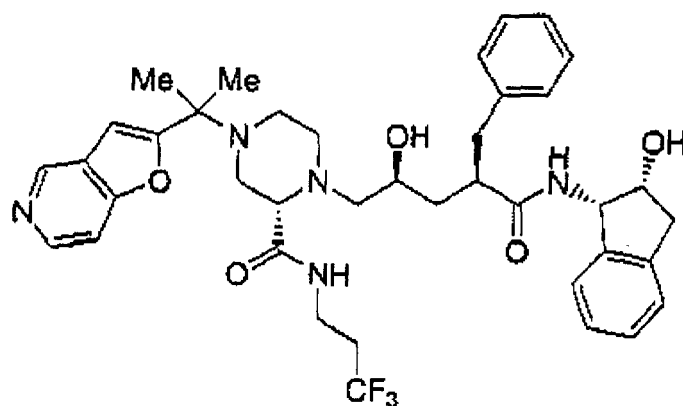
Etapa B

(αR,γS,2S)-N-((1S,2R)-1,2-dihidro-2-hidroxi-1H-inden-1-il)-2-[[2-(2-fluoroetil)amino]carbonil]-4-[1-furo[3,2-c]piridin-2-il-1-metiletil]-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-1-piperazinpentanamida

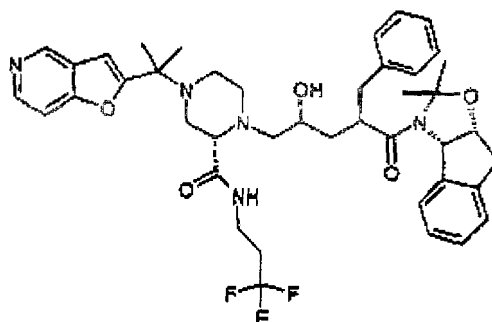
El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa R, partiendo del intermedio preparado en el Ejemplo 9, Etapa A (54,1 mg, 76,1 μmol). La purificación por TLC preparativa (metanol al 10% en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 9,00 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,30 (m, 5H), 7,18 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,95 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,28 (dd, $J = 4,8$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,28 (t, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,71 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,36 (s, 1H), 3,04 (m, 2H), 2,84 (m, 4H), 2,71 (m, 2H), 2,48 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 1,94 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 1,57 (s, 8H); HPLC-MS (ES) 672,3 (M+1).

Ejemplo 10

(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-((1S, 2R)-1,2-dihidro-2-hidroxi-1H-inden-1-il)-4-(1-furo[3,2-c]piridin-2-il-1-metiletil)-\gamma-hidroxi-\alpha-(fenilmetil)-2-[[(3,3,3-trifluoropropil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida



Etapa A



El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa Q, partiendo del intermedio preparado en el Ejemplo 5, Etapa B (93,8 mg, 0,244 mmol) y el epóxido empleado en el Ejemplo 8, Etapa A (92,2 mg, 0,244 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del epígrafe. HPLC-MS (ES) 762,3 (M+1).

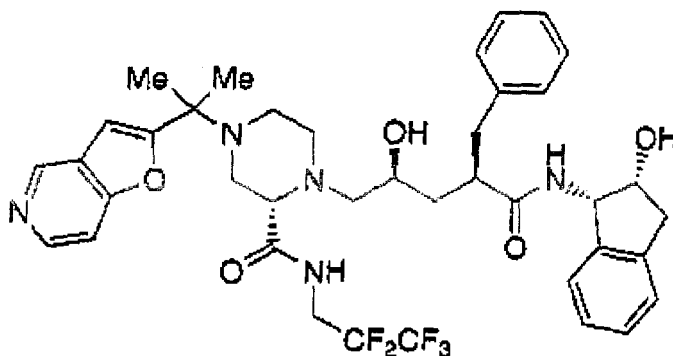
Etapa B

(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-((1S, 2R)-1,2-dihidro-2-hidroxi-1H-inden-1-il)-4-(1-furo[3,2-c]piridin-2-il-1-metiletil)-\gamma-hidroxi-\alpha-(fenilmetil)-2-[[(3,3,3-trifluoropropil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

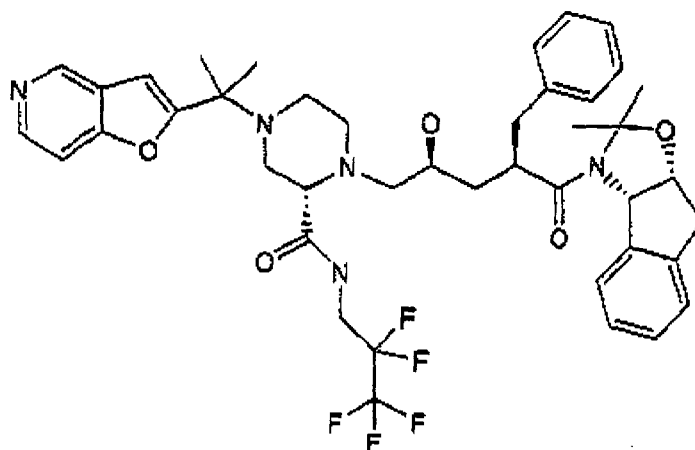
El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa R, partiendo del intermedio preparado en el Ejemplo 10, Etapa A. La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol al 5% en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) 8,95 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,30 (m, 4H), 7,17 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,10 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,27 (dd, $J = 4,8$ Hz, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,28 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,76 (m, 2H), 3,41 (m, 1H), 3,28 (t, $J = 2,9$ Hz, 1H), 3,04 (dd, $J = 5,3$ Hz, $J = 16,7$ Hz, 1H), 2,89 (m, 3H), 2,79 (m, 3H), 2,67 (m, 3H), 2,46 (m, 3H), 1,93 (t, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,53 (s, 3H); HPLC-MS (ES) 722,2 (M+1).

Ejemplo 11

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((1*S, 2R*)-1,2-dihidro-2-hidroxi-1*H*-inden-1-il)-4-(1-furo[3,2-*c*]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi-2-[[2,2,3,3,3-pentafluoropropil]amino]carbonil]- α -(fenilmetil)-1-piperazinpentanamida



Etapa A



El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa Q, partiendo del intermedio preparado en el Ejemplo 6, Etapa B (104 mg, 0,248 mmol) y el epóxido intermedio usado en el Ejemplo 8, Etapa A (94,0 mg, 0,249 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol al 3% en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. HPLC-MS (ES) 798,4 (M+1).

Etapa B

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((1*S, 2R*)-1,2-dihidro-2-hidroxi-1*H*-inden-1-il)-4-(1-furo[3,2-*c*]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi-2-[[2,2,3,3,3-pentafluoropropil]amino]carbonil]- α -(fenilmetil)-1-piperazinpentanamida

El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa R, partiendo del intermedio preparado en el Ejemplo 11, Etapa A (42,8 mg, 0,0537 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol al 3% en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) 9,30 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,51 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,23 (m, 3H), 7,23 (s, 2H), 7,17 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,08 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,39 (s, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,71 (m, 3H), 2,69 (m, 3H), 2,49 (m, 2H), 1,933 (t, 1H). HPLC-MS (ES) 758,4 (M+1).

10

15



25



35

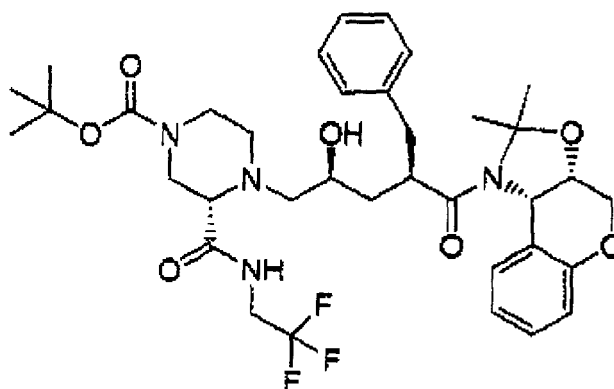
55



ES 2 295 068 T3

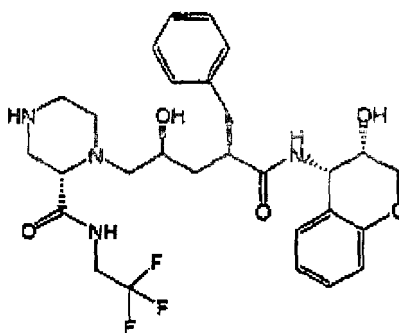
Se añadió 1,4-bis(difenilfosfino)butano (1,78 g, 3,10 mmol) a una solución de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (1,42 g, 1,55 mmol) en 150 ml de THF. Después de agitar 20 min a temperatura ambiente, esta solución se añadió mediante una cánula a una solución del intermedio preparado en la Etapa A (12,3 g, 31,0 mmol) y ácido tiosalicílico (7,18 g, 46,6 mmol) en 150 ml de THF. Después de 1 hora a temperatura ambiente la reacción se diluyó con 1 l de éter dietílico y se extrajo con HCl acuoso al 1% (250 ml x3). Las fases acuosas reunidas se neutralizaron con NaHCO₃ saturado en exceso y la suspensión resultante se extrajo con acetato de etilo (500 ml x2). Estas fases orgánicas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío, proporcionando el compuesto del epígrafe como un aceite transparente. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 7,28 (s, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,97 (m, 2H), 4,70 (s, 1H), 3,40 (dd, 1H), 3,20 (dd, 1H), 3,05 (s, 1H), 2,93 (d, 1H), 2,81 (t, 1H), 1,80 (s, 1H), 1,43 (s, 9H).

Etapa C



El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa Q, partiendo del intermedio preparado en el Ejemplo 12, Etapa B (1,82 g, 5,86 mmol) y el intermedio preparado en el Ejemplo 1, Etapa P (2,53 g, 6,45 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (65% acetato de etilo en hexano) proporcionó el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 7,25 (m, 5H), 7,20 (t, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,60 (m, 2H), 5,89 (d, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,45 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 4,23 (d, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,45 (m, 3H), 3,32 (m, 3H), 2,87 (m, 1H), 2,67 (d, 1H), 2,50 (m, 2H), 1,82 (t, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,24 (s, 6H); HPLC-MS (ES) 705,3 (M+1).

Etapa D



Se añadió HCl concentrado HCl (20 ml) a una solución del intermedio preparado en la Etapa C (2,43 g, 3,45 mmol) en 2-propanol (20 ml) a 0°C. Después de 16 horas a temperatura ambiente se llevó la reacción a pH 8 con NaOH acuoso 2N. La mezcla se extrajo entonces con acetato de etilo (200 ml x2). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 9,05 (t, 1H), 7,28 (m, 5H), 7,13 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,20 (d, 1H), 5,20 (dd, 1H), 4,08 (m, 4H), 3,80 (m, 2H), 3,28 (s, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,98 (m, 4H), 2,65 (m, 2H), 2,48 (dd, 1H), 1,91 (t, 1H), 1,58 (t, 1H); HPLC-MS (ES) 565,2 (M+1).

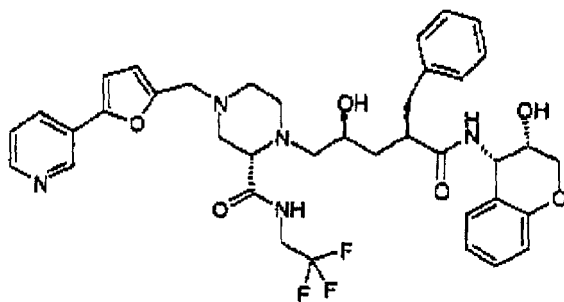
Etapa E

(α R, γ S,2S)-4-(2-benzofuranilmetil)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

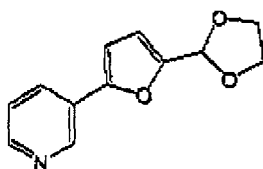
Se añadió benzofuran-2-carboxaldehído (26 μ l, 0,18 mmol) a una solución del intermedio preparado en la Etapa D (86 mg, 0,15 mmol) en ácido acético al 3%/DMF (1,5 ml). Después de 10 min a temperatura ambiente, se añadió triacetoxi borohidruro sódico (49 mg, 0,23 mmol). Después de 4 horas a temperatura ambiente la reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso al 5% (30 ml x 4). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco, RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) 7,53 (dd, *J* = 0,8 Hz, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (m, 10H), 6,81 (dt, *J* = 1,2 Hz, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,72 (dd, *J* = 1,2 Hz, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,15 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,97 (m, 1H), 3,74 (m, 6H), 3,11 (dd, *J* = 3,2 Hz, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,00 (m, 4H), 2,75 (m, 4H), 2,62 (dd, *J* = 8,0 Hz, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,53 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,42 (m, 3H), 2,05 (t, *J* = 11,2 Hz, 1H), 1,40 (dt, *J* = 3,6 Hz, *J* = 10,0 Hz, 1H); HPLC-MS (ES) 695,2 (M+1).

Ejemplo 13

(α R, γ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(3-piridinil)-1-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

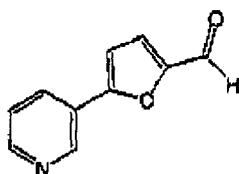


Etapa A



Se añadió etilenglicol (15,9 ml, 285 mmol) y ácido p-toluensulfónico monohidratado (282 mg, 1,48 mmol) a una solución de 5-bromo-2-furaldehído (20,0 g, 114 mmol) en 100 ml de benceno. La mezcla se calentó a reflujo con eliminación azeotrópica de agua durante 18 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en éter dietílico (1,5 l) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (150 ml) y salmuera (150 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío proporcionando un aceite naranja. Este material se disolvió en THF (300 ml) y se enfrió hasta -78°C. A esta solución se añadió *sec*-butil litio (100 ml de una solución 1,3M en ciclohexano, 130 mmol) a través de una cánula. Después de 1 hora a -78°C, se añadió una solución de cloruro de trimetilestano (12,6 g, 63 mmol, como una solución en 50 ml de THF) a través de una cánula. Después de otros 30 minutos a 78°C, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 2 horas la reacción se inactivó mediante la adición de 100 ml de acetona, seguido por 400 ml de agua. La mezcla se diluyó con éter dietílico (500 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (150 ml x2) y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío, proporcionando un aceite naranja. Este material se disolvió en DMF (320 ml) y se añadió 3-bromopiridina (5,5 ml, 57 mmol), seguido por tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (2,0 g, 1,73 mmol). La solución se calentó hasta 100°C durante 1 hora, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La solución se vertió sobre éter dietílico (1 l) y se lavó con NaHCO₃ acuoso al 5% (150 ml x3) y salmuera (150 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (50% acetato de etilo en hexano) proporcionó el compuesto del epígrafe como un aceite naranja. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 8,87 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,98 (m, 2H).

Etapa B



Se añadió HCl acuoso 1N (16,1 ml, 16,1 mmol) a una solución del intermedio preparado en la Etapa A (1,00 g, 4,60 mmol) en THF (100 ml) a 0°C. Después de calentar hasta temperatura ambiente durante 2 horas, la reacción se inactivó mediante la adición de NH₄OH 1N hasta que la reacción tenía un pH 8. La reacción se diluyó con 200 ml de acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (150 ml), salmuera (150 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío, proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 9,72 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,37 (d, 1H), 6,97 (d, 1H).

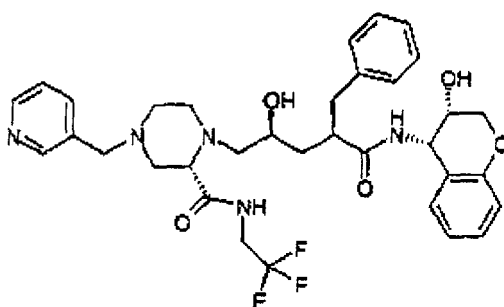
Etapa C

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(3-piridinil)-1-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, Etapa E, partiendo del intermedio preparado en la Etapa B (307 mg, 1,77 mmol), y usando el intermedio preparado en el Ejemplo 12, Etapa D (500 mg, 0,886 mmol). La purificación por recristalización (diclorometano/acetato de etilo) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) 9,04 (s, 1H), 8,90 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,52 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,29 (m, 7H), 7,12 (m, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,81 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,72 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 6,37 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,19 (m, 1H), 4,14 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,06 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,72 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 3,62 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,36 (s, 1H), 2,98 (m, 3H), 2,94 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,61 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 2,48 (m, 2H), 2,21 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 1,91 (t, 1H), 1,69 (s, 1H), 1,57 (t, 1H); HPLC-MS (ES) 722,2 (M+1).

Ejemplo 14

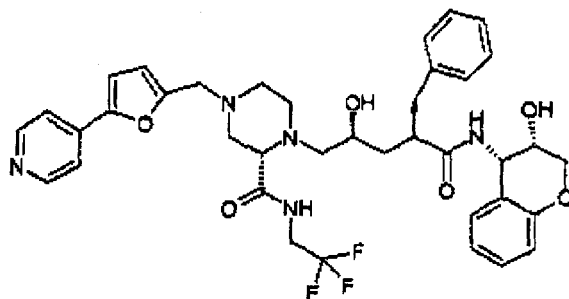
($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida



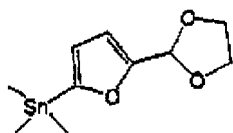
El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, Etapa E, partiendo de 3-piridincarboxaldehído (32 μ l, 0,30 mmol) y el intermedio preparado en el Ejemplo 12, Etapa D (86 mg, 0,15 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol al 10% en diclorometano) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco, RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) 8,47 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,43 (dd, *J* = 1,6 Hz, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 4,8 Hz, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,22 (m, 5H), 7,11 (m, 2H), 6,80 (dt, *J* = 1,2 Hz, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,16 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,94 (m, 1H), 3,80 (m, 4H), 3,57 (s, 3H), 3,11 (dd, *J* = 3,2 Hz, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,98 (m, 3H), 2,76 (dd, *J* = 6,4 Hz, *J* = 13,2 Hz, 1H), 2,67 (dd, *J* = 2,4 Hz, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,51 (m, 6H), 2,05 (t, *J* = 11,6 Hz, 1H), 1,41 (dt, *J* = 3,6 Hz, *J* = 10,0 Hz, 1H); HPLC-MS (ES) 656,3 (M+1).

Ejemplo 15

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(3-piridinil)-1-furranil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

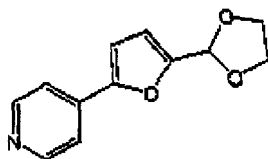


Etapa A



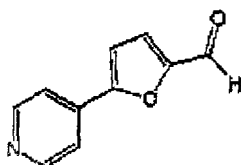
Se añadió etilenglicol (15,9 ml, 285 mmol) y ácido p-toluensulfónico monohidratado (282 mg, 1,48 mmol) a una solución de 5-bromo-2-furaldehído (20,0 g, 114 mmol) en 100 ml de benceno. La mezcla se calentó a reflujo con eliminación azeotrópica de agua durante 18 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en éter dietílico (1,5 l) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (150 ml) y salmuera (150 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío proporcionando un aceite naranja. Este material se disolvió en THF (300 ml) y se enfrió hasta -78°C. A esta solución se añadió *sec*-butil litio (100 ml de una solución 1,3M en ciclohexano, 130 mmol) a través de una cánula. Después de 1 hora a -78°C, se añadió una solución de cloruro de trimetilestano (12,6 g, 63 mmol, como una solución en 50 ml de THF) a través de una cánula. Después de otros 30 minutos a -78°C la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 2 horas la reacción se inactivó mediante la adición de 100 ml de acetona, seguido por 400 ml de agua. La mezcla se diluyó con éter dietílico (500 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (150 ml x2) y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío, proporcionando el 5-trimetiéstannilfuran-2-dioxolano como un aceite naranja.

Etapa B



Se disolvió el intermedio preparado en la Etapa A en DMF (320 ml) y se añadió di-isopropiletilamina (11,9 ml, 68,0 mmol), seguido por clorhidrato de 4-bromopiridina (11,8 g, 57,0 mmol). Se añadió entonces a esta solución tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (2,0 g, 1,7 mmol) y la mezcla se calentó hasta 100°C durante 1 hora. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con 1,5 l de éter dietílico. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso al 5% (300 ml x3), salmuera (300 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (50% acetato de etilo en hexano) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido naranja. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 8,60 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,08 (m, 2H).

Etapa C



ES 2 295 068 T3

Se añadió HCl acuoso 1N (32,2 ml, 32,2 mmol) a una solución del intermedio preparado en la Etapa B (2,00 g, 9,20 mmol) en THF (200 ml) a 0°C. Después de calentar hasta temperatura ambiente durante 2 horas, la reacción se inactivó mediante la adición de NH₄OH 1N hasta que la reacción tenía un pH 8. La reacción se diluyó con 200 ml de acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (150 ml), salmuera (150 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío, proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido naranja. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 9,87 (s, 1H), 8,62 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,01 (d, 1H).

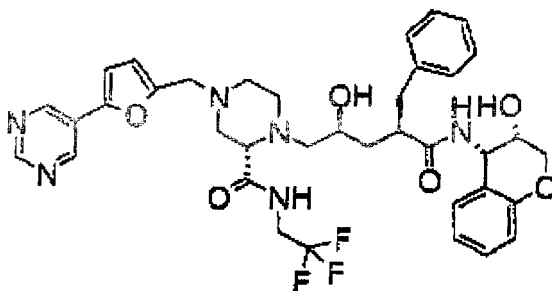
Etapa D

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(3-piridinil)-1-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

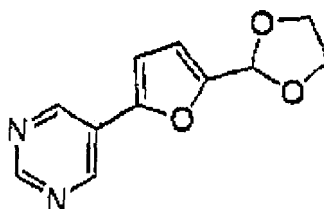
El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12. Etapa E, partiendo del intermedio preparado en la Etapa C (307 mg, 1,77 mmol) y usando el intermedio preparado en el Ejemplo 12, Etapa D (500 mg, 0,886 mmol). El material se obtuvo con una pureza > 95% de la mezcla de reacción, como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO- D₆, 500 MHz) 8,55 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,41 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,76 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 5,09 (m, 2H), 4,58 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 4,12 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,05 (dd, *J* = 4,1 Hz, *J* = 11,5 Hz, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,71 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,92 (m, 4H), 2,40 (t, *J* = 9,4 Hz, 1H), 2,26 (m, 4H), 1,95 (t, *J* = 11,6 Hz, 1H), 1,15 (t, *J* = 8,4 Hz); HPLC-MS (ES) 722,2 (M+1).

Ejemplo 16

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(5-pirimidinil)-1-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

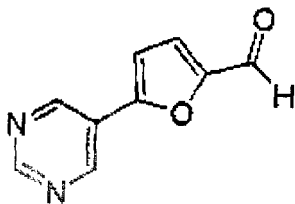


Etapa A



Se añadió 5-bromopirimidina (2,62 g, 16,5 mmol), seguido por tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,572 g, 0,49 mmol) a una solución del intermedio de trimetilestannilfurano preparado en el Ejemplo 15, Etapa A (5,00 g, 16,5 mmol) en DMF (100 ml). La mezcla resultante se calentó hasta 100°C durante 1 hora, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con 1,2 l de éter dietílico. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (500 ml x2), agua (500 ml x2) y salmuera (500 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación por recristalización en éter dietílico/hexano proporcionó la furanilpirimidina como un sólido naranja. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 9,11 (s, 1H), 9,01 (s, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,07 (m, 2H).

Etapa B



A una solución del intermedio preparado en la Etapa A (837 mg, 3,83 mmol) en THF (100 ml) y enfriado hasta 0°C. A esta solución se añadió HCl acuoso 1N (10 ml, 10 mmol). Después de 1 hora a 0°C la reacción se inactivó mediante la adición de NH₄OH concentrado (50 ml). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío, proporcionando el aldehído como un sólido naranja. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 9,76 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,17 (s, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,05 (d, 1H).

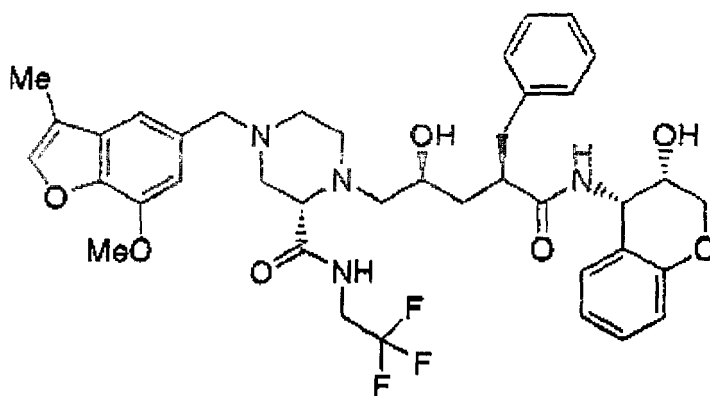
Etapa C

(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-4-[[5-(5-pirimidinil)-1-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

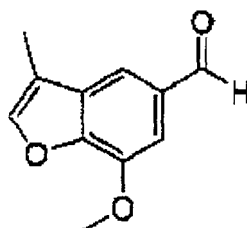
El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, Etapa E, partiendo del aldehído intermedio preparado en la Etapa B (166 mg, 0,953 mmol) y usando el intermedio preparado en el Ejemplo 12, Etapa D (312 mg, 0,554 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol al 3% en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 9,11 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,28 (m, 5H), 7,12 (m, 2H), 6,80 (m, 3H), 6,42 (s, 1H), 6,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,18 (dd, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,08 (m, 4H), 3,80 (s, 1H), 3,67 (m, 4H), 3,38 (s, 1H), 2,88 (m, 11H), 2,47 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 2,24 (s, 1H), 1,92 (t, *J* = 11,2 Hz, 1H), 1,56 (t, *J* = 10,8 Hz, 1H); HPLC-MS, (ES) 723,5 (M+1).

Ejemplo 17

(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)-γ-hidroxi-4-[(3-metil-7-metoxi-4-benzofuranil)metil]-α-(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)aminolcarbonil]-1-piperazinpentanamida



Etapa A



Se añadió K_2CO_3 (3,72 g, 27,0 mmol), seguido por bromuro de alilo (0,934 ml, 16,2 mmol) a una solución de 5-yodovainillina (3,00 g, 10,8 mmol) en DMF (10 ml). La reacción se calentó hasta 50°C durante 1,5 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con 300 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con $NaHSO_4$ acuoso 1N (300 ml), $NaHCO_3$ 0,5N (300 ml x3) y salmuera (300 ml). La fase orgánica se secó entonces ($MgSO_4$) y se concentró a vacío, proporcionando 3,38 g del éter alílico como un sólido amarillo. Este material se disolvió en DMF (20 ml) y a esta solución se añadió Na_2CO_3 (853 mg, 8,05 mmol), formiato sódico (1,37 g, 20,1 mmol), cloruro de tetrabutilamonio (2,46 g, 8,86 mmol) y acetato de paladio(II) (90,4 mg, 0,403 mmol). La reacción se calentó hasta 80°C durante 1 hora, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó 300 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con $NaHSO_4$ 1N (300 ml), $NaHCO_3$ 0,5N (300 ml x3) y salmuera (300 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío, proporcionando un aceite marrón. La purificación por cromatografía ultrarrápida (25% acetato de etilo en hexano) proporcionó el aldehído como un sólido blanco, RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) 10,0 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

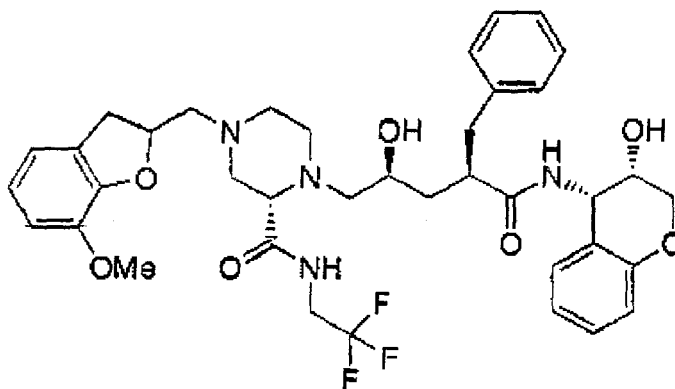
Etapa B

(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-((3S, 4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)-\gamma-hidroxi-4-[(3-metil-7-metoxi-4-benzofuranil)metil]-\alpha-(3-piridinilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

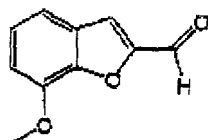
El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, Etapa E, partiendo del aldehído preparado en la Etapa A (22,3 mg, 0,118 mmol) y el intermedio preparado en el Ejemplo 12, Etapa D (33,2 mg, 0,0589 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (95% acetato de etilo en hexano) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) 9,19 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 7,27 (m, 5H), 7,14 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,82 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,94 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,20 (dd, $J = 4,4$ Hz, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,03 (m, 5H), 3,81 (m, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,36 (s, 1H), 3,05 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,79 (m, 3H), 2,56 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 2,47 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 2,35 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,11 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 1,92 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,27 (s, 2H); HPLC-MS (ES) 739,4 (M+1).

Ejemplo 18

(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-((3S, 4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)-\gamma-hidroxi-4-[(7-metoxi-2-benzofuranil)metil]-\alpha-(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida



Etapa A



Se añadió metanol (40 ml), seguido por trimetilsilildiazometano (2,72 ml de una solución 2,0 M en hexano, 5,42 mmol) a una solución de ácido 7-metoxi-2-benzofurancarboxílico (1,04 g, 5,42 mmol) en benceno (120 ml). Después de 30 min la reacción se diluyó con diclorometano (300 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (300 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío, proporcionando 1,11 g del éster metílico del ácido carboxílico como un sólido blanco. Este material se disolvió en THF (100 ml) y la solución resultante se enfrió hasta 0°C. A esta solución se añadió $LiAlH_4$ (13,5 ml de una solución 1,0M en THF, 13,5 mmol). Después de 30 min la reacción se inactivó mediante la adición lenta de NH_4Cl acuoso saturado (100 ml). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (300

ES 2 295 068 T3

ml) y La fase orgánica se lavó con NaHSO₄ 1N (300 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (300 ml) y salmuera (300 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío, proporcionando 977 mg del alcohol como un aceite incoloro. Este material se disolvió en DMSO (20 ml) y se añadió a esta solución trietilamina (4,52 ml, 32,5 mmol), seguido por complejo de trióxido de azufre piridina (2,58 g, 16,2 mmol). Después de 10 min la reacción se diluyó con diclorometano (200 ml) y se lavó con NaHSO₄ acuoso 1N (200 ml), seguido por NaHCO₃ acuoso 0,5N (200 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío, proporcionando el aldehído como un aceite amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 9,92 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,26 (t, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,02 (s, 3H).

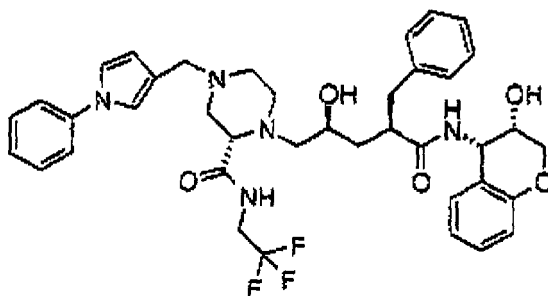
Etapa B

(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)-γ-hidroxi-4-[(7-metoxi-2-benzofuranil)metil]-α-(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

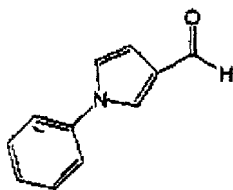
El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, Etapa E, partiendo del aldehído preparado en la Etapa A (25,6 mg, 0,145 mmol) y el intermedio preparado en el Ejemplo 12, Etapa D (41,0 mg, 0,0727 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (95% acetato de etilo en hexano) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 9,33 (s, 1H), 7,22 (m, 10H), 6,83 (m, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,18 (dd, J = 4,0 Hz, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,07 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,87 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,75 (m, 1H, 1H), 3,63 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,75 (m, 3H), 2,56 (m, 2H), 2,23 (s, 1H), 1,91 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 1,57 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 1,27 (s, 1H); HPLC-MS (ES) 725,4 (M+1).

Ejemplo 19

(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-4-[(1-fenil-1H-pirrol-3-il)metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida



Etapa A



Se añadió 2,5-dimetoxi-3-tetrahydrofurancarboxaldehído (2,95 g, 18,4 mmol) a una solución de anilina (1,68 ml, 18,4 mmol) en ácido acético (25 ml). La solución resultante se calentó hasta 90°C durante 30 min, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se añadió lentamente a NaHCO₃ acuoso saturado (500 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (200 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (25% acetato de etilo en hexano) proporcionó el aldehído como un aceite amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 9,89 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,40 (m, 5H), 7,12 (d, 1H), 6,80 (d, 1H).

Etapa B

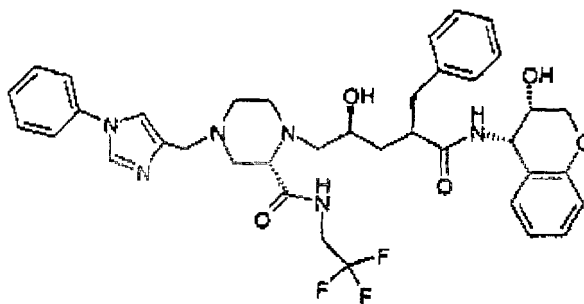
(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-4-[(1-fenil-1H-pirrol-3-il)metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, Etapa E, partiendo del aldehído preparado en la Etapa A (19,7 mg, 0,115 mmol) y el intermedio preparado en el Ejemplo 12, Etapa D

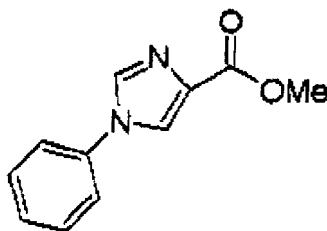
(43,3 mg, 0,0767 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 9,38 (s, 1H), 7,45 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,28 (m, 4H), 7,14 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,84 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,23 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,97 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,18 (dd, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,07 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,01 (dd, $J = 5,2$ Hz, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,55 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,44 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,55 (s, 1H), 3,01 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,01 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 2,97 (t, $J = 10,4$ Hz, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,81 (dd, $J = 4,4$ Hz, $J = 12,0$ Hz, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,46 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 2,31 (t, $J = 10,4$ Hz, 1H), 2,16 (s, 1H), 1,91 (t, $J = 10,8$ Hz, 1H), 1,58 (m, 2H); HPLC-MS (ES) 720,5 (M+1).

Ejemplo 20

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirran-4-il)- γ -hidroxi-4-[(1-fenil-1*H*-imidazol-4-il)metil]- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

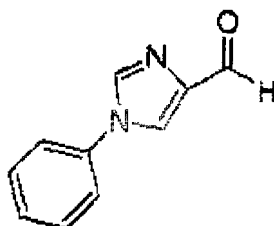


Etapas A



Se añadió ácido acético (3,5 ml) seguido por ortoformiato de trietilo (5,77 ml, 34,7 mmol) a una solución de anilina (3,16 ml, 34,7 mmol) en etanol (66 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 30 min y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió nitroacetato de metilo (6,38 ml, 69,4 mmol) y la reacción se calentó de nuevo hasta reflujo durante 3,5 horas. La mezcla se enfrió entonces hasta 0°C , y el precipitado que se formó se recogió por filtración y se secó a vacío, proporcionando 5,16 g de la nitro enamina como un sólido blanco. Este material se disolvió en ortoformiato de trietilo (60 ml). Se añadió a la solución Pd al 10%/C (1,70 g) y la reacción se colocó a $2,53 \times 10^5$ Pa de H_2 a 70°C durante 2 horas. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en THF (300 ml) y se enfrió hasta 0°C , seguido por adición de HCl acuoso 1N hasta que la solución tenía pH 1. Después de 30 min a 0°C la solución se ajustó a pH 8 con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (300 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (300 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (65% acetato de etilo en hexano) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 7,95 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,40 (m, 3H), 3,92 (s, 3H).

Etapas B



Se añadió LiAlH_4 (1,98 ml de una solución 1,0M en THF, 1,98 mmol) a una solución del éster metílico preparado en la Etapa A (200 mg, 0,990 mmol) en THF (4 ml) a 0°C. Después de 30 min la reacción se inactivó mediante la adición de NaOH acuoso al 20% (2 ml). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío, proporcionando 166 mg del alcohol como un aceite incoloro. Este material se disolvió en 1:1 de pentano:diclorometano (10 ml). A esta solución se añadieron 1,10 g de Celite, seguido por MnO_2 (1,10 g, 12,7 mmol). Después de 2 horas la mezcla se filtró a través de Celite y se concentró a vacío, proporcionando el aldehído, que se usó sin purificación adicional. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) 9,97 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,45 (m, 5H).

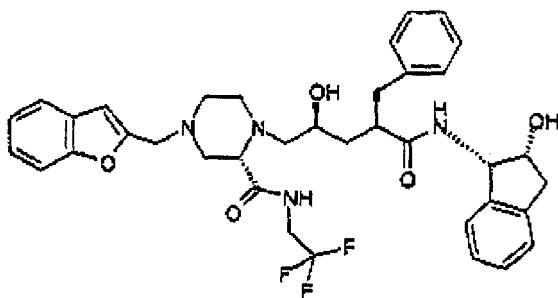
Etapa C

(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-((3S, 4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirran-4-il)-\gamma-hidroxi-4-[(1-fenil-1H-imidazol-4-il)metil]-\alpha-(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

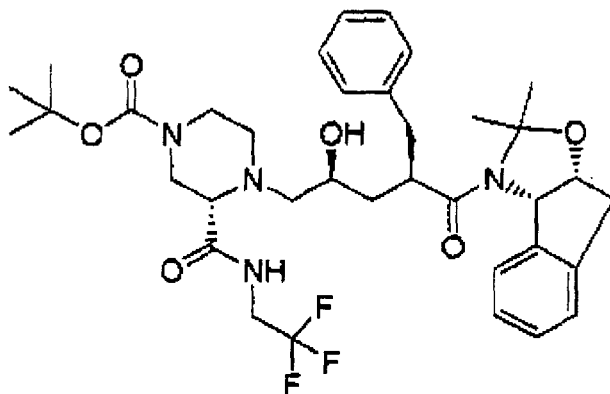
El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, Etapa E, partiendo del aldehído preparado en la Etapa B (18 mg, 0,11 mmol) y el intermedio preparado en el Ejemplo 12, Etapa D (50 mg, 0,089 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol al 7% en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco, RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) 8,10 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H) 7,53 (m, 6H), 7,40 (m, 1H), 7,23 (m, 5H), 7,18 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,82 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,16 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,76 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,15 (m, 1H), 3,03 (m, 3H), 2,75 (m, 6H), 2,59 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,41 (m, 2H), 2,05 (t, $J = 11,6$ Hz, 1H), 1,41 (m, 2H); HPLC-MS (ES) 721,6 (M+1).

Ejemplo 21

(\alpha R, \gamma S, 2S)-4-(2-benzofuranilmetil)-N-((1S, 2R)-1,2-dihidro-2-hidroxi-1H-inden-1-il)-\gamma-hidroxi-\alpha-(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

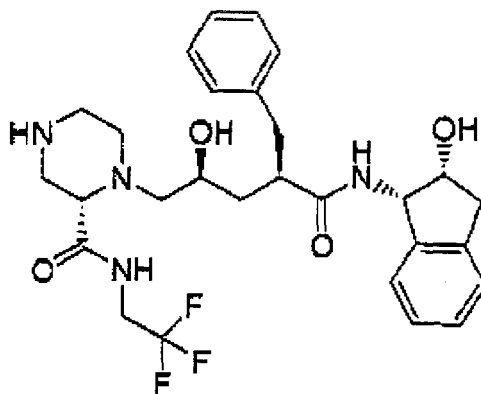


Etapa A



El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa Q, partiendo del intermedio preparado en el Ejemplo 12, Etapa B (187 mg, 0,603 mmol) y el epóxido intermedio empleado en el Ejemplo 8, etapa A (250 mg, 0,663 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (65% acetato de etilo en hexano) proporcionó el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 7,25 (m, 8H), 6,92 (t, 1H), 6,40 (d, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 3,90 (m, 3H), 3,78 (d, 1H), 3,51 (m, 4H), 3,30 (m, 1H), 3,19 (s, 1H), 3,09 (s, 2H), 2,90 (d, 1H), 2,82 (dd, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,52 (m, 2H), 1,88 (dd, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,60 (t, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,39 (s, 3H); HPLC-MS (ES) 689,2 (M+1).

Etapa B



Se añadió HCl acuoso concentrado (10 ml) a una solución del intermedio preparado en la Etapa A (288 mg, 0,419 mmol) en 2-propanol (10 ml) a 0°C. Después de 16 horas a temperatura ambiente la reacción se llevó a pH 8 con NaOH acuoso 2N. La mezcla se extrajo entonces con acetato de etilo (200 ml x2). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 9,00 (t, 1H), 7,22 (m, 9H), 6,17 (d, 1H), 5,28 (dd, 1H), 4,28 (t, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,81 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,10 (dd, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,90 (dd, 1H), 2,85 (m, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,50 (dd, 1H), 1,98 (t, 1H), 1,58 (t, 1H); HPLC-MS (ES) 549,2 (M+1).

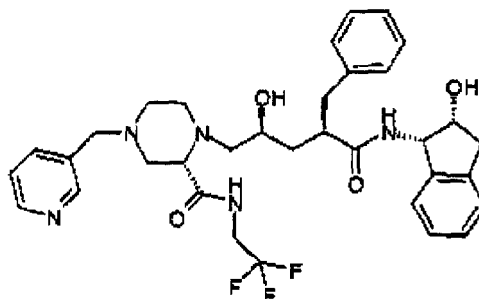
Etapa C

(αR,γS,2S)-4-(2-benzofuranilmetil)-N-((1S,2R)-1,2-dihidro-2-hidroxi-1H-inden-1-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-2-[[[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, Etapa E, partiendo de benzofuran-2-carboxaldehído (22 mg, 0,15 mmol) y el intermedio preparado en el Ejemplo 21, Etapa B (70 mg, 0,13 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol al 1% en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) 7,52 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,18 (m, 5H), 6,70 (s, 1H), 5,19 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,31 (dt, *J* = 2,4 Hz, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,73 (m, 4H), 3,10 (m, 2H), 3,03 (d, 5,2 Hz, 1H), 2,96 (m, 3H), 2,75 (m, 7H), 2,61 (dd, *J* = 8,0 Hz, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,54 (dd, *J* = 2,8 Hz, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,39 (m, 4H), 2,02 (dt, *J* = 2,0 Hz, *J* = 13,6 Hz, 1H), 1,40 (dt, *J* = 2,8 Hz, *J* = 10,0 Hz, 1H); HPLC-MS (ES) 679,2 (M+1).

Ejemplo 22

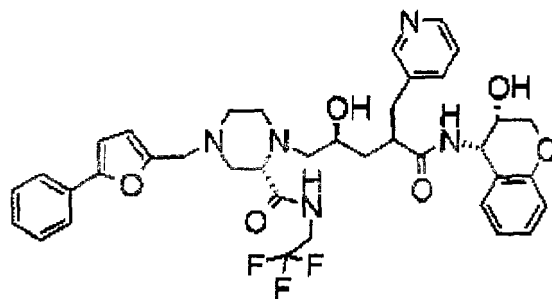
(αR,γS,2S)-N-((1S,2R)-1,2-dihidro-2-hidroxi-1H-inden-1-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-4-(3-piridinilmetil)-2-[[[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida



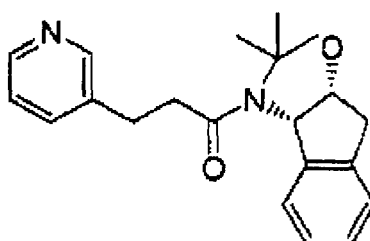
El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, Etapa E, partiendo de piridin-3-carboxaldehído (28 mg, 0,26 mmol) y el intermedio preparado en el Ejemplo 21, Etapa B (70 mg, 0,13 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol al 10% en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) 8,47 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,43 (dd, *J* = 1,6 Hz, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,81 (dt, *J* = 1,6 Hz, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 5,2 Hz, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,19 (m, 9H), 5,20 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,32 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,83 (m, 3H), 3,56 (s, 2H), 3,04 (m, 4H), 2,85 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,66 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,47 (m, 7H), 2,02 (m, 1H), 1,34 (m, 1H); HPLC-MS (ES) 640,3 (M+1).

Ejemplo 23

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[(5-fenil-2-furanil)metil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

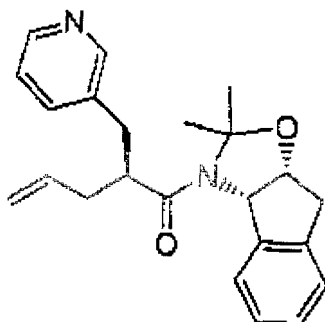


Etapa A



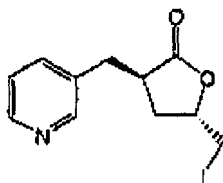
Se añadió diclorometano (2,2 l), seguido por ácido 3-piridinpropiónico (100 g, 660 mmol), HOBT (134 g, 990 mmol) y EDC (189 g, 990 mmol) a una solución de 2(R)-hidroxi-1(S)-aminoindano (98,7 g, 660 mmol) en DMF (400 ml). Después de 2 horas se filtró la suspensión densa y el filtrado se secó a vacío. Este material se disolvió en diclorometano (1,5 l) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió a la solución 2-metoxipropeno (259 ml, 2,69 mol), seguido por ácido canfosulfónico (150 g, 697 mmol). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente durante 1 hora, luego se llevó a pH 10 con NaOH acuoso 1N. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El sólido amarillo resultante se valoró con hexano proporcionando un sólido beige. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 8,55 (s, 1H), 8,47 (d, 1H)m 7,60 (d, 1H), 7,20 (m, 5H), 5,14 (d, 1H), 4,70 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 3,05 (s, 2H), 2,93 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

Etapa B



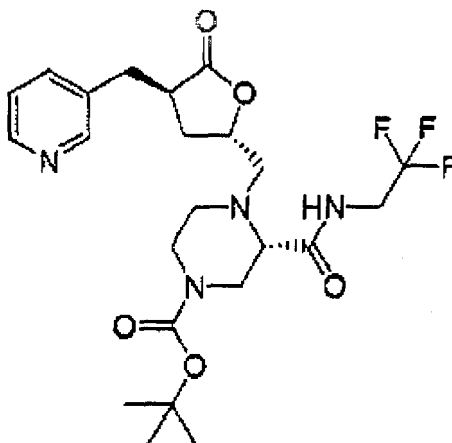
El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa N, usando el intermedio de la Etapa A (30,0 g, 93,1 mmol). La valoración del material bruto con hexano proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido beige. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 8,60 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,61 (dt, 1H), 7,20 (m, 4H), 6,82 (t, 1H), 6,12 (d, 1H), 5,85 (m, 1H), 5,20 (d, 1H), 5,08 (d, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,38 (dd, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,00 (s, 2H), 2,78 (dd, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,27 (s, 3H).

Etapa C



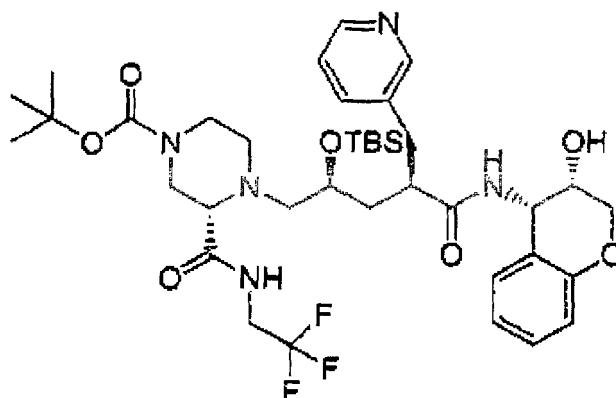
Se añadió agua (250 ml) a una solución del intermedio de la Etapa B (29,8 g, 82,2 mmol) en THF (250 ml). La mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió I₂ (83,5 g, 329 mmol), seguido por ácido metanosulfónico (10,7 ml, 164 mmol). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La reacción se diluyó entonces con acetato de etilo (1 l) y se lavó con NaHSO₄ 1N (300 ml x3). La fase acuosa se llevó a pH 8 con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con diclorometano (500 ml x2). Estas fases orgánicas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido beige. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 8,51 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,35 (dd, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,18 (dd, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,82 (dd, 1H), 2,20 (m, 2H); HPLC-MS (ES) 318,0 (M+1).

Etapa D



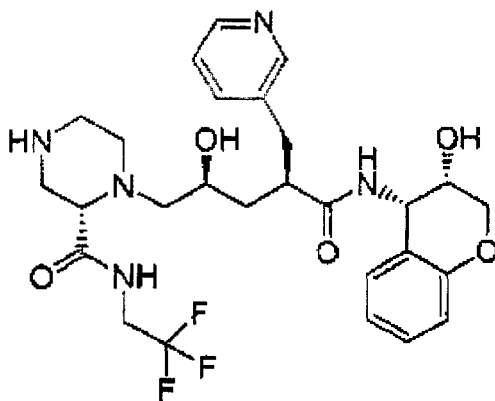
Se añadió el intermedio del Ejemplo 12, Etapa B (5,83 g, 18,7 mmol) y di-*iso*-propiletilamina (3,92 ml, 22,5 mmol) a una solución del intermedio de la Etapa C (6,90 g, 21,8 mmol) en DMF (15 ml). La mezcla se calentó hasta 100°C durante 16 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (1 l) y se lavó con NaHCO₃ acuoso 0,5N (300 ml x3) y salmuera (300 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 8,55 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,10 (m, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,85 (dd, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,40 (t, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

Etapa E



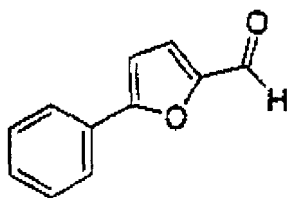
Se añadió LiOH acuoso 1N (7,36 ml, 7,36 mmol) a una solución del intermedio de la Etapa D (3,35 g, 6,70 mmol) en 1,2-dimetoxietano (30 ml) a 0°C. Después de 30 min la reacción se concentró a vacío y se secó el ácido carboxílico (sal de litio) producto hasta un polvo blanco por secado azeotrópico repetido con benceno a vacío. Este material se disolvió en DMF (50 ml) y se añadió a esta solución cloruro de *tert*-butildimetilsililo (10,1 g, 67,0 mmol) e imidazol (9,12 g, 134 mmol). Después de 2 horas a temperatura ambiente la reacción se inactivó con tampón fosfato pH 7 acuoso 0,05 N (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (300 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (300 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El éster silílico resultante se disolvió en THF (20 ml) y se añadió agua (10 ml). La mezcla se concentró a vacío, eliminándose el agua residual por secado azeotrópico repetido con benceno a vacío. El ácido libre resultante se disolvió en DMF (100 ml), y se añadió a esta solución el intermedio de aminocromanol quiral del Ejemplo 1, Etapa I (1,11 g, 6,70 mmol), seguido por HOBT (2,26 g, 16,7 mmol), di-iso-propiletilamina (4,61 ml, 26,8 mmol) y HBTU (3,81 g, 10,0 mmol). Después de 16 horas a temperatura ambiente la reacción se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con NaHCO₃ 0,5 N (300 ml x3) y salmuera (300 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 8,48 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,79 (d, 1H), 5,20 (dd, 1H), 4,08 (s, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,80 (m, 4H), 3,64 (d, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,00 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,02 (s, 3H), 0,02 (s, 3H).

Etapa F



Se añadió HCl acuoso concentrado (20 ml) a una solución del intermedio de la Etapa E (5,32 g, 6,83 mmol) en 2-propanol (20 ml) a 0°C. Después de 1 hora la reacción se añadió a NaHCO₃ acuoso saturado (400 ml) y se extrajo con diclorometano hasta que no quedó producto en la fase acuosa por análisis HPLC (200 ml x20). Las fases orgánicas reunidas se concentraron a vacío, proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 8,41 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,83 (t, 1H), 6,77 (d, 1H), 5,20 (d, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,08 (m, 3H), 3,75 (m, 3H), 3,28 (t, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,85 (m, 3H), 2,50 (dd, 1H), 2,40 (dd, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,40 (m, 1H).

Etapa G



Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (660 mg, 0,570 mmol), seguido por ácido fenilbórico (1,39 g, 11,4 mmol) y Na₂CO₃ acuoso 2 N (11,4 ml de una solución 2,0 M, 22,9 mmol) a una solución de 4-bromofurancarboxaldehído (2,00 g, 11,4 mmol) en DMF desoxigenado (50 ml). La mezcla se calentó hasta 100°C durante 16 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (500 ml). La mezcla se lavó con NaHCO₃ 0,5 N (300 ml x3) y salmuera (300 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (35% acetato de etilo en hexano) proporcionó el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) 9,62 (s, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,31 (d, 1H), 6,80 (d, 1H).

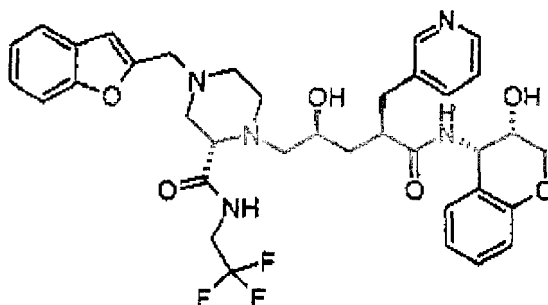
Etapa H

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-(($3S, 4S$)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi-4-[(5-fenil-2-furanil)metil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, Etapa E, partiendo del intermedio preparado en la Etapa F (368 mg, 0,652 mmol) y el aldehído preparado en la Etapa G (168 mg, 0,978 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol al 10% en acetato de etilo) proporcionó 348 mg (74%) del compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 9,16 (s, 1H), 8,42 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H) 8,39 (d, 1H), 7,64 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 4,4$ Hz, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,33 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 5,22 (dd, $J = 4,0$ Hz, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,12 (m, 2H), 4,01 (dd, $J = 5,2$ Hz, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,78 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,72 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,56 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,54 (dd, $J = 2,8$ Hz, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,45 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 1,87 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 1,51 (t, $J = 10,8$ Hz, 1H); HPLC-MS (ES) 722,4 (M+1).

Ejemplo 24

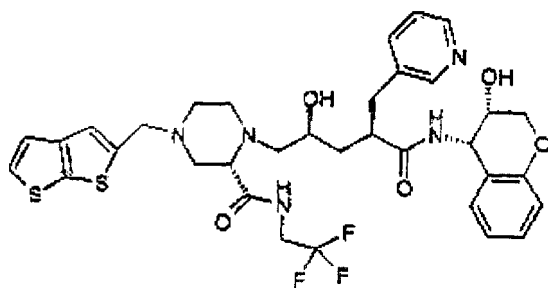
($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-(2-benzopiránilmetil)-*N*-(($3S, 4S$)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi- α -(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)aminolcarbonil]-1-piperazinpentanamida



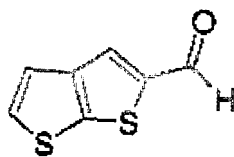
El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, Etapa E, partiendo del intermedio preparado en el Ejemplo 23, Etapa F (357 mg, 0,632 mmol) y benzofuran-2-carboxaldehído (185 mg, 1,26 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol al 10% en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 9,19 (s, 1H), 8,45 (s, 2H), 7,56 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,29 (m, 6H), 7,12 (m, 2H), 6,82 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,22 (dd, $J = 4,4$ Hz, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,11 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,02 (dd, $J = 5,2$ Hz, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,35 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 2,99 (m, 3H), 2,87 (m, 1H), 2,76 (m, 3H), 2,61 (dd, $J = 3,2$ Hz, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,48 (m, 2H), 1,89 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 1,55 (t, $J = 10,4$ Hz, 1H); HPLC-MS (ES) 696,3 (M+1).

Ejemplo 25

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-(($3S, 4S$)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi- α -(3-piridinilmetil)-4-(tieno[2,3-*b*]tien-2-ilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida



Etapa A



Se añadió metanol (13 ml), seguido por trimetilsilildiazometano (3,99 ml de una solución 1,5 M en hexano, 7,99 mmol) a una solución de ácido 2-tieno-[2,3-b]tiofencarboxílico (preparado como se describe en Gronowitz, S.; Persson, B. Acta Chem. Scand., 1967, 21, 812-813) (0,981 g, 5,32 mmol) en benceno (38 ml). Después de 20 min a temperatura ambiente la reacción se inactivó mediante la adición de ácido acético (5 ml) y la solución se concentró a vacío. Se disolvió este éster metílico en THF (15 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió a esta solución hidruro de litio y aluminio (10,6 ml de una solución 1,0M en THF, 10,6 mmol). Después de 20 min la reacción se inactivó mediante la adición de NaOH acuoso al 20% (20 ml). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El alcohol resultante se disolvió en diclorometano (25 ml) y se añadió Celite (100 mg) a la reacción, seguido por clorocromato de piridinio (1,57 g, 7,28 mmol). Después de 90 min la reacción se diluyó con éter dietílico (200 ml) y se filtró a través de Celite. El líquido se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 11% en hexano) proporcionó el aldehído. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 9,94 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,33 (d, 1H).

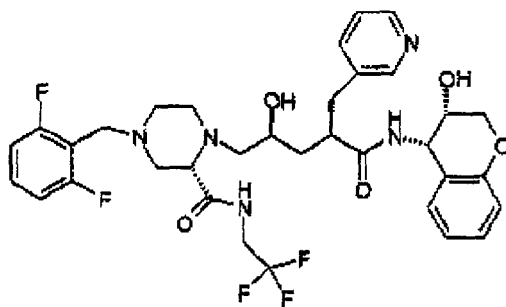
Etapa B

(α R, γ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirran-4-il)- γ -hidroxi- α -(3-piridinilmetil)-4-(tieno[2,3-b]tien-2-ilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, Etapa E, partiendo del intermedio preparado en el Ejemplo 23, Etapa F (357 mg, 0,632 mmol) y el aldehído preparado en la Etapa A (220 mg, 1,32 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol al 7,5% en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) 8,40 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,35 (dd, *J* = 1,6 Hz, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,74 (dt, *J* = 1,6 Hz, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 4,8 Hz, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,12 (m, 3H), 6,80 (dt, *J* = 0,8 Hz, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5,81 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 4,03 (m, 3H), 3,78 (m, 3H), 3,04 (m, 4H), 2,79 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,56 (dd, *J* = 7,6 Hz, *J* = 3,2 Hz, 1H), 2,45 (m, 4H), 2,08 (dt, *J* = 2,4 Hz, *J* = 10,4 Hz, 1H); HPLC-MS (ES) 718,4 (M+1).

Ejemplo 26

(α R, γ S,2S)-4-[(2,6-difluorofenil)metil]-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirran-4-il)- γ -hidroxi- α -(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida



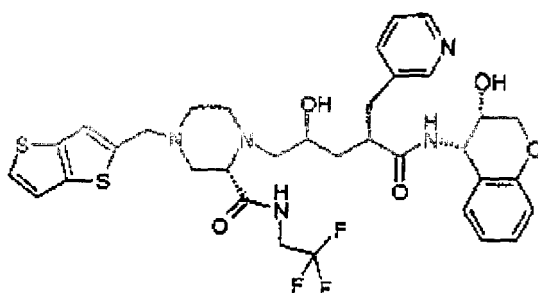
El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, Etapa E, partiendo del intermedio preparado en el Ejemplo 23, Etapa F (50 mg, 0,089 mmol) y 2,6-difluorobenzaldehído (25 mg, 0,178 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol al 10% en acetato de etilo) proporcionó el compuesto

ES 2 295 068 T3

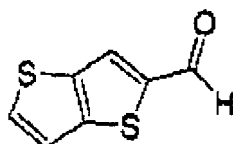
del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) 8,40 (s, 1H), 8,36 (dd, $J = 3,6$ Hz, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,01 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,82 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,18 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,03 (m, 3H), 3,77 (m, 2H), 3,70 (m, 3H), 3,0 (m, 4H), 2,9 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,38 (m, 4H), 2,06 (m, 1H), 1,40 (m, 1H); HPLC-MS (ES) 692,2 (M+1).

Ejemplo 27

($\alpha R, \gamma S, 2S$)- N -(($3S, 4S$)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi- α -(3-piridinilmetil)-4-(tieno[3,2-b]tien-2-ilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida



Etapas A



Se añadió POCl_3 (110 mg, 0,700 mmol) a una solución de tieno[3,2-B]tiofeno (100 mg, 0,700 mmol) en DMF (5 ml) a 0°C . La mezcla se calentó lentamente hasta 100°C durante 1 hora y se agitó a dicha temperatura durante 3 horas. La mezcla se enfrió seguidamente hasta temperatura ambiente y se vertió en agua fría (100 ml). Se ajustó el pH a 6 con acetato sódico sólido, y la mezcla se extrajo con éter dietílico (100 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 10% en hexano) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 9,98 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,35 (d, 1H).

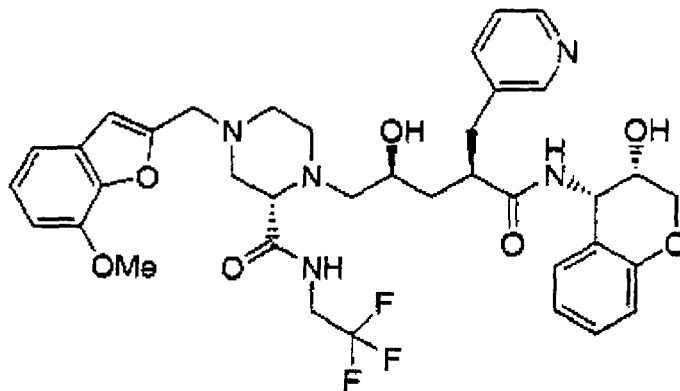
Etapas B

($\alpha R, \gamma S, 2S$)- N -(($3S, 4S$)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi- α -(3-piridinilmetil)-4-(tieno[3,2-b]tien-2-ilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, Etapa E, partiendo del intermedio preparado en el Ejemplo 23, Etapa F (50 mg, 0,089 mmol) y el aldehído preparado en la Etapa A (22,6 mg, 0,13 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol al 13% en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) 8,40 (s, 1H), 8,36 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 4,8$ Hz, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,13 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,09 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,82 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,18 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,02 (m, 3H), 3,83 (m, 4H), 3,16 (dd, $J = 3,2$ Hz, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,03 (m, 4H), 2,83 (m, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,62 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,42 (m, 5H), 2,08 (t, $J = 11,6$ Hz, 1H), 1,43 (m, 1H); HPLC-MS (ES) 718,1 (M+1).

Ejemplo 28

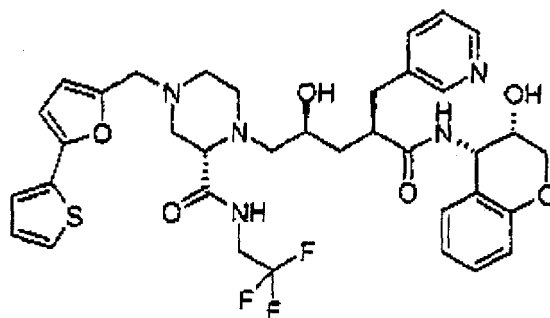
($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi-4-[(7-metoxi-2-benzofuranil)metil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida



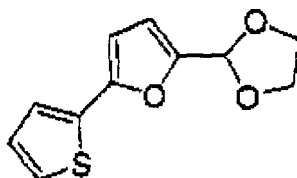
El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, Etapa E, partiendo del intermedio preparado en el Ejemplo 23, Etapa F (53,1 mg, 0,094 mmol) y el aldehído preparado en el Ejemplo 18, Etapa A (33,1 mg, 0,188 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol al 10% en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) 8,34 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 4,8$ Hz, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,77 (m, 2H), 6,67 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,11 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 3,98 (m, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,67 (m, 3H), 3,06 (dd, $J = 3,2$ Hz, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,35 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,00 (t, $J = 11,6$ Hz, 1H), 1,36 (t, 1H); HPLC-MS (ES) 726,3 (M+1).

Ejemplo 29

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi- α -(3-piridinilmetil)-4-[[5-(2-tienil)-2-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida



Etapa A

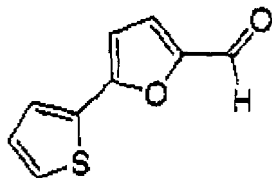


Se añadió etilenglicol (16 ml, 0,28 mol) y ácido *p*-toluensulfónico (290 mg, 1,5 mmol) a una solución de 5-bromo-2-furaldehído (20 g, 0,11 mol) en benceno (100 ml). La reacción se calentó hasta reflujo durante 16 horas con eliminación azeotrópica de agua, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con éter dietílico (1,5 l). La solución se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (150 ml) y salmuera (200 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío, proporcionando 23 g de un aceite incoloro. Se disolvió una porción de este material (3,0 g, 14 mmol) en DMF (8 ml). Se añadió a esta solución 2-(tributylestannil)tiofeno (5,2 ml, 16 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (560 mg, 0,48 mmol). La mezcla se calentó hasta 100°C durante 3 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La

ES 2 295 068 T3

reacción se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso 0,5N (125 ml x3) y salmuera (125 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 10% en hexano) proporcionó el compuesto del epígrafe. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 7,30 (m, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,05 (m, 2H).

Etapa B



Se añadió HCl acuoso 1N (25 ml, 25 mmol) a una solución del intermedio preparado en la Etapa A (1,28 g, 5,75 mmol) en THF (35 ml). Después de 16 horas a temperatura ambiente la reacción se vertió sobre NaHCO₃ acuoso saturado (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (1 l). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío, proporcionando el compuesto del epígrafe como un aceite naranja. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 9,63 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 6,69 (d, 1H).

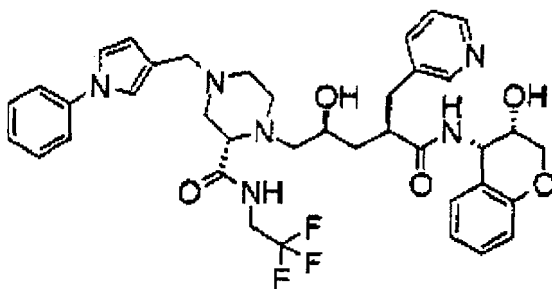
Etapa C

(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)-γ-hidroxi-α-(3-piridinilmetil)-4-[[5-(2-tienil)-2-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, Etapa E, partiendo del intermedio preparado en el Ejemplo 23, Etapa F (43,3 mg, 0,0766 mmol) y el aldehído preparado en la Etapa B (29,4 mg, 0,165 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol al 7% en diclorometano) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) 9,14 (s, 1H) 8,39 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,10 (m, 3H), 6,80 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 6,30 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,22 (dd, *J* = 4,1 Hz, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,10 Hz, (m, 3H), 3,82 (m, 2H), 3,69 (d, *J* = 14,0 Hz, 2H), 3,55 (m, 3H), 3,34 (s, 1H), 2,97 (m, 4H), 2,70 (m, 3H), 2,53 (dd, *J* = 3,0 Hz, *J* = 11,7 Hz, 1H), 2,43 (m, 2H), 1,86 (t, 1H), 1,50 (t, 1H); HPLC-MS (ES) 728,3 (M+1).

Ejemplo 30

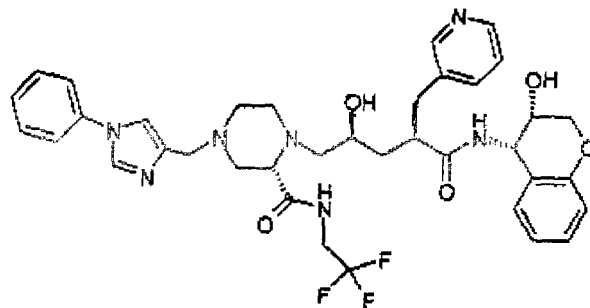
(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)-γ-hidroxi-4-[(1-fenil-1H-pirrol-3-il)metil]-α-(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida



El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, Etapa E, partiendo del intermedio preparado en el Ejemplo 23, Etapa F (52,7 mg, 0,0934 mmol) y el aldehído preparado en el Ejemplo 19, Etapa A (47,9 mg, 0,280 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol al 10% en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 9,38 (s, 1H), 8,44 (s, 2H), 7,56 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 7,12 (m, 3H), 6,99 (s, 1H), 6,83 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,22 (dd, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,11 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,00 (dd, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,78 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,55 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,44 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,09 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,00 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 2,46 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,31 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 1,88 (t, *J* = 11,2 Hz, 1H), 1,55 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H); HPLC-MS (ES) 721,4 (M+1).

Ejemplo 31

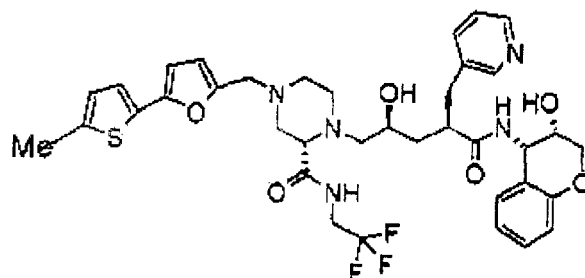
($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi-4-(1-fenil-1*H*-imidazol-4-il)metil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida



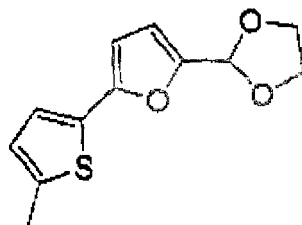
El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, Etapa E, partiendo del intermedio preparado en el Ejemplo 23, Etapa F (90 mg, 0,160 mmol) y el aldehído preparado en el Ejemplo 20, Etapa B (14 mg, 0,081 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (15% metanol en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) 8,41 (s, 1 H), 8,36 (dd, $J = 1,2$ Hz, $J = 4,8$ Hz, 1H) 8,09 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,54 (m, 5H), 7,36 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 6,83 (dt, $J = 1,2$ Hz, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,18 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,00 (m, 3H), 3,77 (m, 3H), 3,59 (s, 2H), 3,12 (dd, $J = 3,2$ Hz, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,01 (m, 3H), 2,79 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,42 (m, 3H), 2,09 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 1,41 (m, 2H), 1,28 (s, 1H); HPLC- MS (ES) 722,4 (M+1).

Ejemplo 32

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi-4-[[5-(5-metil-2-tienil)-2-furanil]metil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

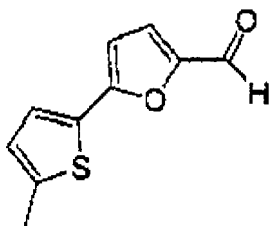


Etapa A



Se añadió *sec*-butil litio (4,15 ml de una solución 1,3 M en ciclohexano, 5,40 mmol) a una solución del intermedio preparado en el Ejemplo 29, Etapa A (1,00 g, 4,50 mmol) en THF (25 ml) a -78°C . Después de 30 min la reacción se calentó hasta -50°C durante 1 hora, luego se volvió a enfriar hasta -78°C . Se añadió yodometano (0,309 ml, 4,95 mmol) y la reacción se calentó hasta 0°C y se agitó durante 1 hora. La reacción se inactivó mediante la adición lenta de NH_4Cl acuoso saturado (20 ml) y se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (100 ml), salmuera (100 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 10% en hexano) proporcionó el compuesto del epígrafe. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 7,08 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 5,98 (s, 1H), 2,53 (s, 3H).

Etapa B



Se añadió HCl acuoso 1N (10 ml, 10 mmol) a una solución del intermedio preparado en la Etapa A (912 mg, 3,86 mmol) en THF (20 ml) a 0°C. Después de 1 hora la reacción se inactivó mediante la adición lenta de NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml) y se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (200 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío, proporcionando el compuesto del epígrafe, que se usó sin purificación adicional. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 9,60 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 2,57 (s, 3H).

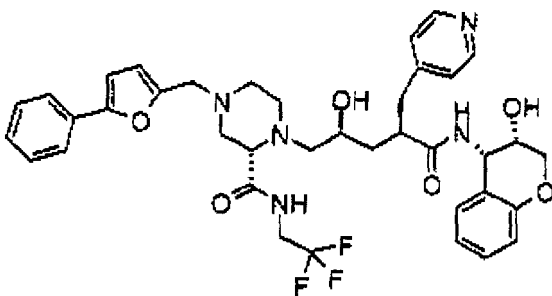
Etapa C

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi-4-[[5-(5-metil-2-tienil)-2-furanil]metil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

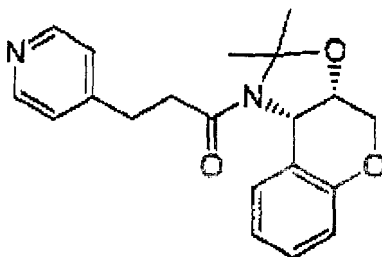
El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, Etapa E, partiendo del intermedio preparado en el Ejemplo 23, Etapa F (404 mg, 0,716 mmol) y el aldehído preparado en la Etapa B (291 mg, 1,51 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol al 5% en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco, RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) 9,18 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,02 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 6,77 (m, 4H), 6,35 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,26 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 5,21 (m, 1H), 4,08 (m, 4H), 3,79 (m, 2H), 3,68 (d, *J* = 14,0 Hz, 2H), 3,52 (m, 3H), 3,32 (s, 1H), 2,93 (m, 4H), 2,67 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,44 (m, 4H), 1,85 (t, 1H), 1,47 (t, 1H); HPLC-MS (ES) 742,3 (M+1).

Ejemplo 33

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi-4-[(5-fenil-2-furanil)metil]- α -(4-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

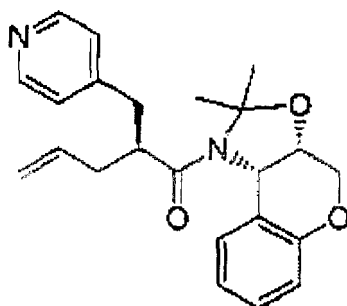


Etapa A



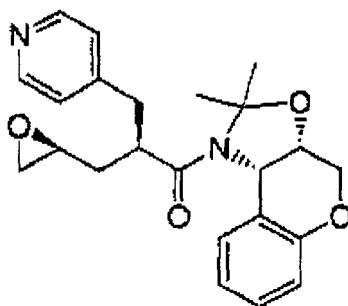
Se añadió Pd(0) al 10%/C (2,50 g) a una solución de ácido 3-(4-piridil)-acrílico (25,0 g, 168 mmol) en etanol:THF 1:1 (250 ml). El recipiente de reacción se colocó a $7,58 \times 10^5$ Pa de H_2 hasta que se había consumido 1,0 equivalente de H_2 lo cual se indicó por una caída en la presión en el recipiente de reacción. La mezcla se diluyó entonces con 1 l de metanol caliente y se filtró a través de Celite, aclarando con metanol caliente. El líquido obtenido se concentró a vacío, proporcionando 11,0 g (43% de ácido 3-(4-piridil)-propiónico. Este material se disolvió en DMF (300 ml) y se añadió a esta solución el intermedio aminocromanol del Ejemplo 1, Etapa I (12,0 g, 72,5 mmol), HOBT (11,7 g, 87,0 mmol), di-*iso*-propiletilamina (27,8 ml, 159 mmol) y HBTU (27,5 g, 72,5 mmol). Después de 2 horas a temperatura ambiente, la reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso 0,5N (500 ml) y se diluyó con acetato de etilo (1L). La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ 0,5 N (300 ml x3), salmuera (300 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró a vacío, proporcionando 13,2 g (61%) de la amida como un sólido blanco. Se disolvió una porción de este material (2,27 g, 7,61 mmol) en diclorometano (100 ml) y se añadió y 2-metoxipropeno (3,64 ml, 38 mmol), seguido por ácido canfosulfónico (1,20 g, 5,17 mmol). Después de 3 horas a temperatura ambiente la reacción se inactivó mediante la adición de 1,4 ml de trietilamina y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol al 3% en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del epígrafe como un aceite transparente. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) 8,55 (d, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,26 (m, 3H), 7,00 (d, 1H), 6,84 (t, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,40 (d, 2H), 4,18 (m, 3H), 3,02 (m, 3H), 2,70 (m, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,30 (s, 1H).

Etapa B



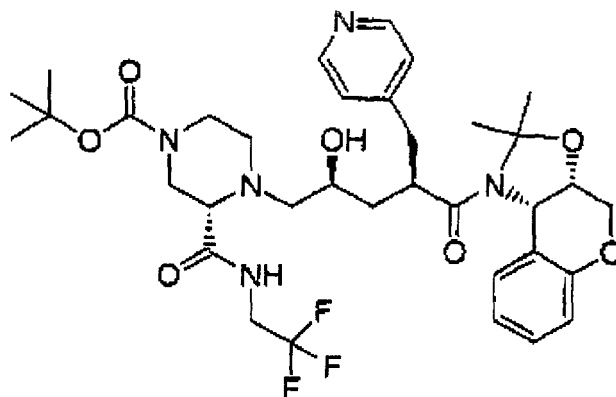
El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa N, usando el intermedio preparado en la Etapa A (3,89 g, 11,5 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 80% en hexano) proporcionó el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro. RMN de 1H reveló una mezcla 3:1 de rotámeros. RMN de 1H del rotámero mayoritario: ($CDCl_3$, 400 MHz) 8,60 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,10 (t, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,50 (t, 1H), 6,23 (d, 1H), 5,85 (m, 1H), 5,20 (d, 2H), 4,99 (d, 1H), 4,40 (dd, 1H), 4,20 (dd, 1H), 3,40 (dd, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 1,70 (s, 3H), 1,44 (s, 3H).

Etapa C



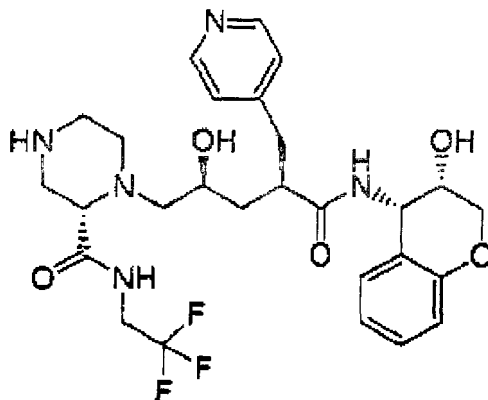
El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento de dos etapas descrito en el Ejemplo 1, Etapas O y P, usando el intermedio preparado en la Etapa B (3,32 g, 8,78 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (2% metanol en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro. RMN de 1H reveló una mezcla 3:1 de rotámeros. RMN de 1H del rotámero mayoritario ($CDCl_3$, 400 MHz) 8,60 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,58 (t, 1H), 6,38 (d, 1H), 5,39 (d, 1H), 4,43 (dd, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,57 (t, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,30 (s, 3H).

Etapa D



El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa Q, usando el intermedio preparado en la Etapa C (1,89 g, 4,80 mmol) y el intermedio de piperazina preparado en el Ejemplo 12, Etapa B (1,50 g, 4,80 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol al 4% en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del epígrafe como una goma amarilla. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 8,60 (d, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,10 (m, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,63 (t, 1H), 6,50 (d, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,40 (m, 2H), 4,20 (d, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,90 (t, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,20 (, 2H), 3,08 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 1,80 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,28 (s, 3H).

Etapa E



El compuesto del epígrafe se obtuvo como un sólido blanco siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, Etapa D, usando el intermedio preparado en la Etapa D (2,13 g, 3,02 mmol). RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) 8,40 (d, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,16 (m, 2H), 6,86 (t, 1H), 6,77 (d, 1H), 5,20 (d, 1H), 4,10 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,80 (m, 3H), 3,18 (m, 1H), 2,90 (m, 4H), 2,45 (dd, 1H), 2,35 (dd, 1H), 2,26 (m, 1H), 1,07 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,08 (d, 1H).

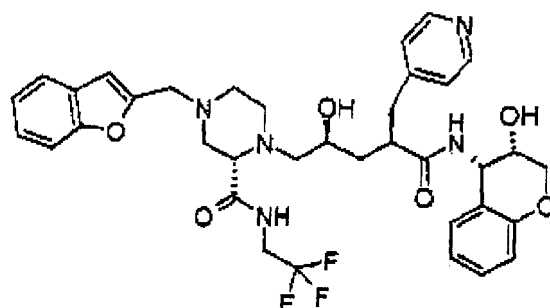
Etapa F

(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-((3S, 4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)-\gamma-hidroxi-4-[(5-fenil-2-furanil)metil]-\alpha-(4-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, Etapa E, partiendo del intermedio preparado en el Ejemplo 33, Etapa E (104 mg, 0,184 mmol) y el aldehído preparado en el Ejemplo 23, Etapa G (74 mg, 0,431 mmol). La purificación por valoración del material bruto con éter dietílico proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) 8,39 (dd, $J = 1,6$ Hz, $J = 4,7$ Hz, 2H), 7,66 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,36 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 7,24 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,83 (dt, $J = 1,1$ Hz, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,39 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 5,18 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 4,07 (m, 3H), 3,80 (m, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,09 (dd, $J = 3,2$ Hz, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,81 (m, 3H), 2,57 (m, 2H), 2,42 (m, 3H), 2,08 (t, 1H), 1,39 (t, 1H); HPLC-MS (ES) 722,5 (M+1).

Ejemplo 34

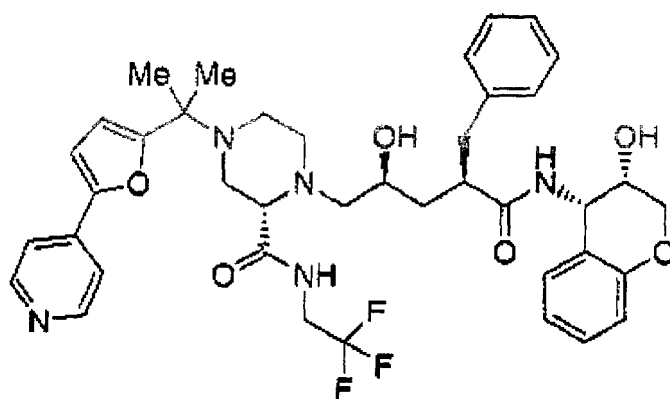
($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-(2-benzofuranilmetil)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi- α -(4-piridinilmetil)-2-[[[(2,2,2-trifluoroetil)aminol]carbonil]-1-piperazinpentanamida



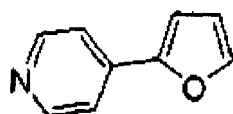
El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, Etapa E, partiendo del intermedio preparado en el Ejemplo 33, Etapa E (50 mg, 0,088 mmol) y benzofuran-2-carboxaldehído (30 mg, 0,20 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol al 4% en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco, RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 9,22 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 7,56 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,32 (dt, $J = 1,3$ Hz, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 0,6$ Hz, 2H), 7,17 (m, 3H), 6,82 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,39 (d, 1H), 5,20 (dd, 1H), 4,09 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,66 (m, 3H), 3,35 (s, 1H), 3,03 (m, 4H), 2,70 (m, 5H), 2,46 (d, $J = 10,6$ Hz, 2H). 1,87 (t, 1H), 1,58 (t, 1H); HPLC-MS (ES) 696,4 (M+1).

Ejemplo 35

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-[5-(4-piridinil)-2-furanil]etil]- α -(fenilmetil)-2-[[[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida



Etapa A

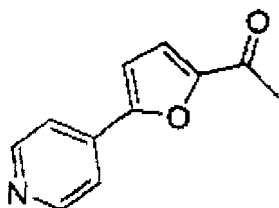


Se añadió di-*iso*-propiletilamina (43,0 ml, 248 mmol) y clorhidrato de 4-bromopiridina (35,4 g, 182 mmol), seguido por tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (5,74 g, 49,7 mmol) a una solución de 2-(tributylestannil)-furano (52,1 ml, 165 mmol) en DMF (1,6 l). La solución se calentó hasta 100°C durante 4 horas, luego se enfrió hasta temperatura

ES 2 295 068 T3

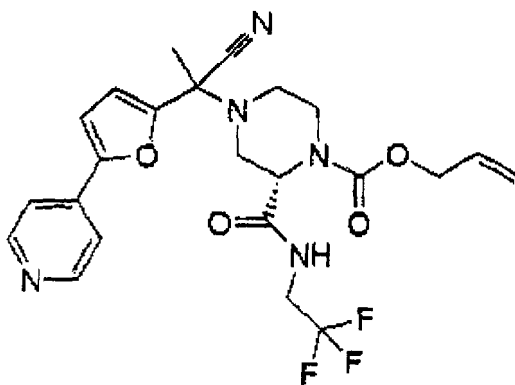
ambiente y se diluyó con 2 l de éter dietílico. La fase orgánica se lavó con KF acuoso saturado al 50% (1 l x2), seguido por NaHCO₃ acuoso saturado (1 l) y salmuera (1 l). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 35% en hexano) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 8,61 (d, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,50 (t, 1H).

Etapa B



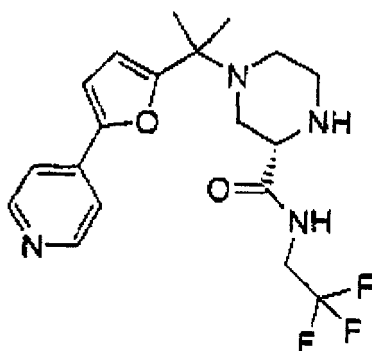
Se añadió *sec*-butil litio (66,3 ml de una solución 1,3 M en ciclohexano, 86,1 mmol) a una solución del intermedio preparado en la Etapa A (11,3 g, 78,3 mmol) en THF (300 ml) a -78°C. Después de 1 hora a -78°C, se añadió N-metoxi-N-metilacetamida (9,69 g, 94,0 mmol). Después de 5 horas a -78°C la reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado (500 ml), se calentó hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (500 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (500 ml), salmuera (500 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 80% en hexano) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 8,70 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,30 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 2,56 (s, 3H)

Etapa C



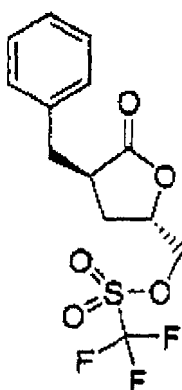
Se añadió ácido trifluoroacético (100 ml) a una solución del intermedio de piperazina preparado en el Ejemplo 12, Etapa A (18,2 g, 46,1 mmol) en diclorometano (200 ml). Después de 1 hora la reacción se concentró a una masa mínima a vacío, proporcionando un aceite incoloro. Se añadió lentamente a este material cianuro de trimetilsililo (50 ml) a través de una cánula en una atmósfera ventilada de nitrógeno (precaución generación de HCN). Se añadió entonces a esta solución el intermedio cetona preparado en la Etapa B (6,63 g, 35,4 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 60°C durante 3 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se añadió lentamente a una mezcla bien agitada de hielo y NH₄OH acuoso al 50% a través de una cánula. Esta solución se extrajo con acetato de etilo (500 ml x2) y las fases orgánicas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 80% en hexano) proporcionó el compuesto del epígrafe (mezcla 1:1 de diastereoisómeros) como un sólido amarillo.

Etapa D



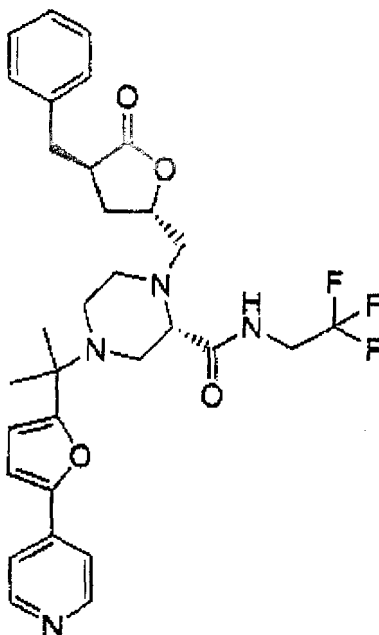
Se añadió ácido tiosalicílico (4,06 g, 23,3 mmol) a una solución del intermedio preparado en la Etapa C (8,62 g, 17,6 mmol) en THF (90 ml). Se preparó en un matraz separado una solución de tris(dibencilidina)acetona dipaladio (0) (804 mg, 0,877 mmol) y 1,4-bis(difenilfosfina)butano (1,01 g, 1,76 mmol) en THF (90 ml). Se añadió la solución de paladio(0) a la mezcla de reacción a través de una cánula. Después de 2 horas, la reacción se inactivó mediante la adición de HCl acuoso al 1% (100 ml). La mezcla se diluyó con éter dietílico (300 ml), se lavó con HCl acuoso al 1% (100 ml x3). Las fases orgánicas reunidas se llevaron a pH 8 con NaHCO₃ acuoso saturado, y se extrajeron con acetato de etilo (300 ml). Esta fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El aceite resultante se disolvió en 1,2-dimetoxietano (200 ml) y se enfrió hasta -20°C. A esta solución se añadió cloruro de metilmagnesio (50 ml de una solución 3,0 M en THF, 150 mmol) y la suspensión se agitó a 20°C durante 20 horas. La reacción se inactivó mediante la adición lenta de NH₄Cl acuoso saturado (100 ml) y se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (400 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (200 ml) y salmuera (200 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol al 5% en acetona) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido beige. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 8,60 (d, 2H), 7,95 (t, 1H), 7,63 (d, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,23 (d, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,43 (dd, 1H), 2,95 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,47 (s, 3H).

Etapa E



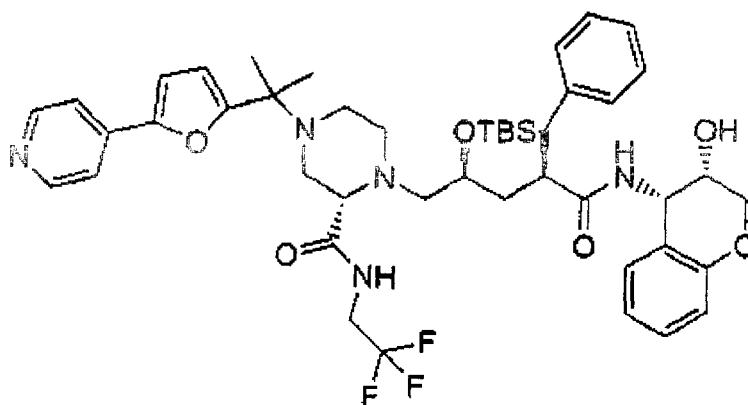
Se añadió 2,6-lutidina (3,42 ml, 29,4 mmol) seguido por anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico (4,28 ml, 25,5 mmol) a una solución de dihidro-5(S)-(hidroximetil)-3(R)-(fenilmetil)-3(2H)-furanona (preparada como se describe en Dorsey *et al.*, J. Med. Chem. 1994, 37, 3443-3451) (4,04 g, 19,6 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0°C. Después de 1 hora la reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 ml) y se diluyó con diclorometano. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol al 5% en acetona) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 7,32 (m, 3H), 7,20 (d, 2H), 4,60 (dd, 1H), 4,50 (m, 2H), 3,20 (dd, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,89 (dd, 1H), 2,20 (m, 2H).

Etapa F



Se añadió di-*iso*-propiletilamina (4,00 ml, 23,0 mmol), seguido por la lactona intermedio preparada en la Etapa E (4,27 g, 12,6 mmol) a una solución del intermedio piperazina preparado en la Etapa D (4,55 g, 11,5 mmol) en 2-propanol (11,5 ml) a 0°C. Después de 1 hora a 0°C la reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml) y se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido beige, RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 8,60 (d, 2H), 8,54 (s, 1h), 7,43 (d, 2H), 7,27 (m, 3H), 7,18 (d, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,28 (d, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,80 (m, 3H), 2,50 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,47 (s, 3H).

Etapa G



El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 23, Etapa E, usando la lactona intermedio preparada en la Etapa F (3,16 g, 5,41 mmol) y el aminocromanol intermedio preparado en el Ejemplo 1, Etapa L (1,16 g, 7,03 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 75% en hexano) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 8,60 (d, 2H), 8,42 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,20 (d, 2H), 7,15 (m, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,28 (d, 1H), 5,62 (d, 1H), 5,19 (dd, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,20 (t, 1H), 2,80 (m, 4H), 2,60 (m, 3H), 2,34 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 0,82 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,00 (s, 3H).

Etapa H

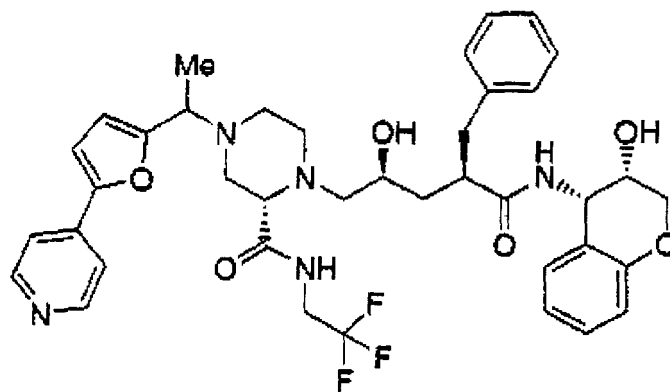
($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-[5-(4-piridinil)-2-furanil]etil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (47,8 ml de una solución 1,0M en THF, 47,8 mmol) a una solución del intermedio preparado en la Etapa G (4,12 g, 4,78 mmol) en THF (50 ml). Después de 9 horas a temperatura ambiente la reacción se diluyó con diclorometano (300 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (200 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 9,29 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,62 (dd, *J* = 1,6 Hz, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 1,6 Hz, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,29 (m, 5H), 7,10 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 5,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,16 (dd, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,07 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 4,00 (dd, *J* = 5,2 Hz, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,75 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,35 (s, 1H), 3,10 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,86 (m, 4H), 2,64 (m, 2H), 1,89 (t, *J* = 10,8 Hz, 1H), 1,65 (t, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,53 (s, 3H); HPLC-MS (ES) 750,4 (M+1).

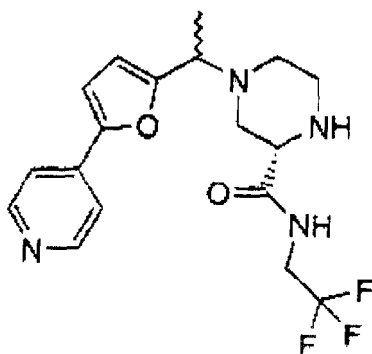
Ejemplo 36

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[1-[5-(4-piridinil)-1-furanil]etil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[1-[5-(4-piridinil)-1-furanil]etil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida



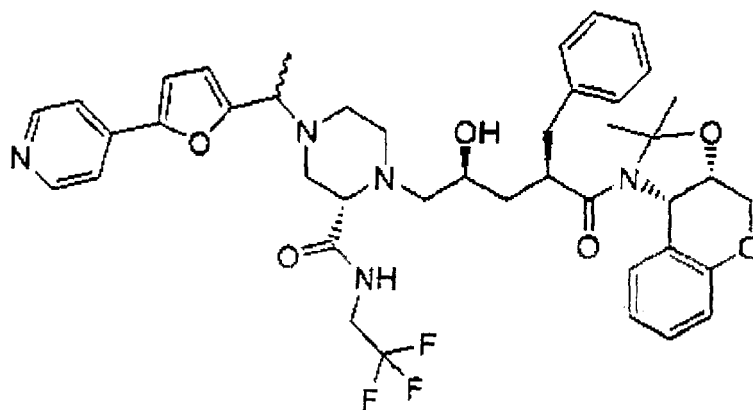
Etapa A



Se añadió ácido tiosalicílico (360 mg, 2,33 mmol) a una solución del intermedio preparado en el Ejemplo 35, Etapa C (740 mg, 1,56 mmol) en THF (5 ml). Se preparó en un matraz separado una solución de tris(dibencilidina)acetona) dipaladio(0) (72,5 mg, 0,079 mmol) y 1,4-bis(difenilfosfina)butano (67,4 mg, 0,158 mmol) en THF (5 ml). La solución de paladio(0) se añadió a la mezcla de reacción a través de una cánula. Después de 2 horas, la reacción se inactivó mediante la adición de HCl acuoso al 1% (100 ml). La mezcla se diluyó con éter dietílico (300 ml), se lavó con HCl acuoso al 1% (50 ml x3). Las fases acuosas reunidas se llevaron a pH 8 con NaHCO₃ acuoso saturado, y se extrajeron

con acetato de etilo (100 ml). Esta fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol al 7% en acetato de etilo) proporcionó la piperazina libre como un sólido blanco. Se añadió a una solución de este intermedio (313 mg, 0,770 mmol) en etanol (5 ml) NaBH_4 (582 mg, 15,4 mmol). La mezcla se calentó hasta 83°C y se agitó durante 2,5 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (50 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (50 ml), se secó (NaHCO_3) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol al 10% en diclorometano) proporcionó el compuesto del epígrafe como una mezcla 1:1 de diastereoisómeros. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 8,60 (d, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,48 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,30 (m, 1H), 3,90 (m, 4H), 3,49 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,80 (dd, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 1,48 (d, 3H); HPLC-MS (ES) 383,3 (M+1) en dos picos, relación 1:1.

Etapa B



El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa Q, partiendo del intermedio preparado en el Ejemplo 36, Etapa A (163 mg, 0,425 mmol) y el epóxido intermedio preparado en el Ejemplo 1, Etapa P (235 mg, 0,597 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (diclorometano : metanol : NH_4OH 100 : 10 : 0,5) proporcionó 220 mg (67%) de una mezcla 1:1 de diastereoisómeros. HPLC-MS (ES) 776,6 (M+1) como dos picos, relación 1:1. Este material se purificó adicionalmente por Cromatotron (metanol al 0-3% en acetato de etilo) proporcionando material enriquecido en el diastereoisómero que eluye más rápido (Diastereoisómero A) y luego material enriquecido en el diastereoisómero que eluye más lento (Diastereoisómero B).

Etapa C

(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-((3S, 4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)-\gamma-hidroxi-\alpha-(fenilmetil)-4-[1-[5-(4-piridinil)-1-furanil]etil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

Se disolvió en 10 ml de una solución saturada de HCl (g) en metanol a 0°C el material enriquecido en el Diastereoisómero A de la Etapa B (32 mg, 41 μmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante 18 horas, luego se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado (15 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. La purificación por Cromatotron (acetona al 50% en hexano) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. (Diastereoisómero A, diastereoisoméricamente puro >95%) RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) 9,09 (s, 1H), 8,61 (d, $J = 4,5$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 7,28 (m, 3H), 7,23 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 6,87 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 6,78 (m, 2H), 6,35 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,03 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,05 (m, 3H), 3,91 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,80 (m, 3H), 3,35 (s, 1H), 3,02 (d, 1H), 2,89 (m, 4H), 2,73 (m, 5H), 2,55 (m, 2H), 2,45 (dd, $J = 3,0$ Hz, $J = 13,0$ Hz, 1H), 1,89 (t, 1H), 1,55 (t, 1H), 1,51 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H); HPLC-MS (ES) 736,6 (M+1). HPLC quiral (columna Chiralpak AD, 2-propanol al 20% en hexano) indicó pureza diastereoisomérica > 95% (tr = 14,80 min)

Etapa D

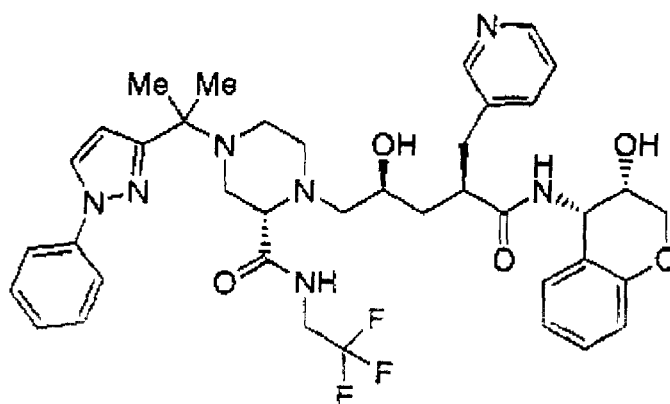
(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-((3S, 4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)-\gamma-hidroxi-\alpha-(fenilmetil)-4-[1-[5-(4-piridinil)-1-furanil]etil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

El compuesto del epígrafe se obtuvo usando el procedimiento descrito en la Etapa C usando el material enriquecido en el Diastereoisómero B de la Etapa B (23 mg, 30 μmol). La purificación por Cromatotron (diclorometano : metanol : NH_4OH 150 : 10 : 1) proporcionó 10 mg (46%) de una mezcla de diastereoisómeros sin enriquecimiento diastereoi-

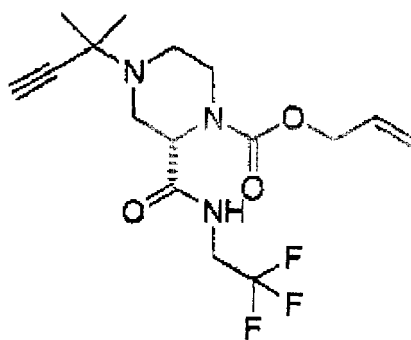
somérico apreciable sobre el material de partida. Se preparó una solución saturada de este material en 2-propanol y se inyectó 1 ml de esta solución en una HPLC preparativa quiral (Chiralpak AD, 2-propanol al 20% en hexano). Las fracciones enriquecidas en el diastereoisómero B se recogieron y se concentraron a vacío, proporcionando de un sólido blanco. HPLC quiral (Chiralpak AD, 2-propanol al 20% en hexano) indicó una mezcla 82 : 18 de Diastereoisómero B (tr = 16,16 min) y Diastereoisómero A (tr = 14,80 min). RMN de ^1H del diastereoisómero mayoritario (CDCl_3 , 500 MHz) 9,12 (s, 1H), 8,63 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 4,6$ Hz, 2H), 7,31 (m, 4H), 7,09 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 6,79 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,36 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 6,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,16 (dd, $J = 3,9$ Hz, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,06 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 3,96 (m, 4H), 3,80 (s, 2H), 3,34 (s, 1H), 2,96 (m, 4H), 2,78 (m, 4H), 2,68 (m, 4H), 2,45 (d, $J = 13,0$ Hz, 2H), 2,19 (s, 1H), 1,90 (t, 1H), 1,55 (t, 1H), 1,49 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H); HPLC-MS (ES) 736,5 (M+1).

Ejemplo 37

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-(1-fenil-1*H*-pirazol-3-il)etil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

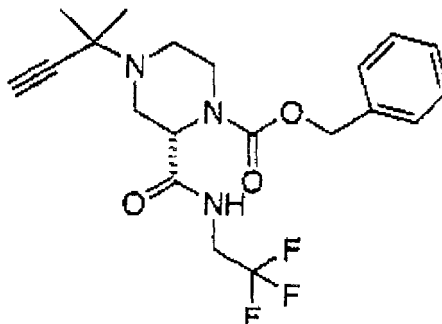


Etapa A



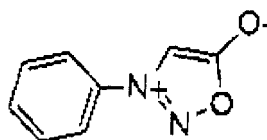
Se añadió ácido trifluoroacético (25 ml) a una solución del intermedio de piperazina preparado en el Ejemplo 12, Etapa A (15,3 g, 38,7 mmol) en diclorometano (50 ml). Después de 70 min la reacción se concentró a vacío hasta un aceite incoloro. Este material se disolvió en THF (200 ml) y se enfrió hasta 0°C. A esta solución se añadió CuCl (380 mg, 3,87 mmol), seguido por 3-cloro-3-metil-1-butino (5,22 ml, 46,5 mmol), polvo de cobre (250 mg, 3,87 mmol) y trietilamina (12 ml, 85,2 mmol). Después de calentar hasta temperatura ambiente y agitar 16 horas, la reacción se filtró a través de Celite. El licor se diluyó con acetato de etilo (500 ml), se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (500 ml) y salmuera (500 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol al 10% en diclorometano) proporcionó el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 7,50 (s, 1H), 5,91 (m, 1H), 5,33 (d, 1H), 5,20 (d, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,60 (m, 2H), 3,93 (m, 3H), 3,52 (d, 1H), 3,14 (s, 1H), 2,96 (s, 1H), 2,43 (d, 1H), 2,28 (m, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,38 (s, 3H); HPLC-MS (ES) 362,3 (M+1).

Etapa B



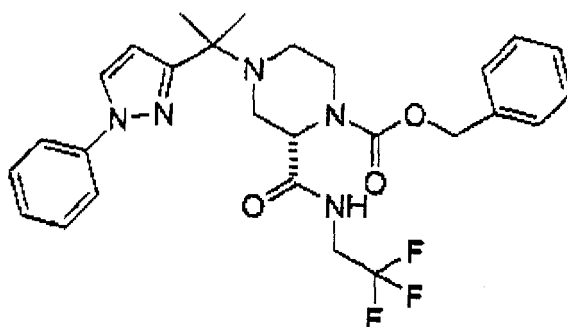
Se añadió ácido tiosalicílico (6,97 g, 45,2 mmol) a una solución del intermedio preparado en la Etapa A (10,9 g, 30,1 mmol) en THF (150 ml). Se preparó en un matraz separado una solución de tris(dibencilidina)acetona dipaladio(0) (1,38 g, 1,51 mmol) y 1,4-bis(difenilfosfina)butano (1,73 g, 3,01 mmol) en THF (150 ml). La solución de paladio(0) se añadió a la mezcla de reacción a través de una cánula. Después de 2 horas la reacción se inactivó mediante la adición de HCl acuoso al 1% (300 ml). La mezcla se diluyó con éter dietílico (600 ml), se lavó con HCl acuoso al 1% (100 ml x3). Las fases acuosas reunidas se llevaron a pH 8 con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajeron con acetato de etilo (500 ml). Esta fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío, proporcionando un aceite incoloro. Este material se disolvió en diclorometano (250 ml) y se enfrió hasta 0°C. A esta solución se añadió trietilamina (4,49 ml, 32,2 mmol) y cloruro de benzoilo (4,60 ml, 32,2 mmol). La solución se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas, luego se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado (200 ml). La fase orgánica se extrajo y se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol al 5% en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 7,27 (m, 5H), 5,18 (dd, 2H), 4,80 (s, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,55 (d, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,92 (s, 1H), 2,40 (dd, 1H), 2,24 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,39 (s, 3H); HPLC-MS (ES) 412,3 (M+1).

Etapa C



Se añadió agua (70 ml) a una suspensión de N-fenilglicina (10,0 g, 66,2 mmol) en ácido acético (70 ml). La suspensión se enfrió hasta 0°C y se añadió lentamente NaNO₂ (5,02 g, 72,8 mmol). Después de 90 min la reacción se extrajo con benceno (200 ml x2). Las fases orgánicas se secaron (MgSO₄) y se añadió a la solución resultante anhídrido acético (18,7 ml, 198 mmol). La reacción se calentó hasta reflujo durante 18 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (300 ml) y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 65% en hexano) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 7,74 (d, 2H), 7,68 (m, 3H), 6,70 (s, 1H).

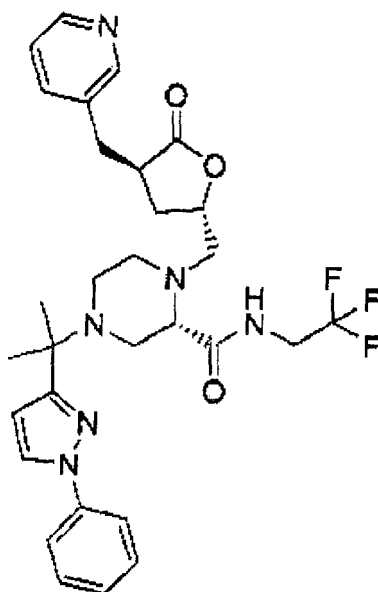
Etapa D



ES 2 295 068 T3

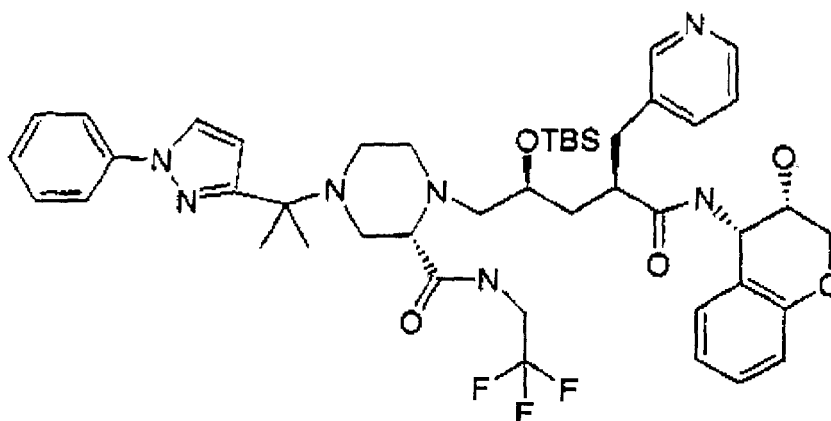
A una solución del intermedio de la Etapa B (6,95 g, 16,9 mmol) en m-diclorobenceno (13 ml) se añadió el intermedio de la Etapa C (2,74 g, 16,9 mmol). La suspensión resultante se calentó hasta 180°C durante 22 horas. El disolvente se eliminó a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 30% en hexano) proporcionó el compuesto del epígrafe. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 8,17 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,52 (t, 2H), 7,30 (m, 5H), 6,40 (d, 1H), 5,17 (m, 2H), 4,70 (d, 1H), 3,94 (m, 4H), 3,60 (m, 1H), 3,37 (m, 3H), 3,00 (m, 2H), 2,44 (dt, 1H), 2,22 (m, 1H), 1,51 (s, 6H).

Etapa E



Se añadió trietilamina (2,24 ml, 16,1 mmol) y Pd(0) al 10% sobre carbón (1,13 g) a una solución del intermedio de la Etapa D (5,66 g, 10,7 mmol) en metanol (50 ml). La mezcla de reacción se colocó en 1,013 x 10⁵ Pa de H₂ gas durante 3 horas, luego se filtró la reacción a través de Celite. La solución se concentró a vacío y el aceite resultante se disolvió en DMF (8 ml). A esta solución se añadió di-*iso*-propiletilamina (2,05 ml, 11,8 ml), seguido por el intermedio del Ejemplo 23 Etapa C (3,39 g, 10,7 mmol). La solución se calentó hasta 90°C durante 17 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso 0,5N (200 ml x3). La fase orgánica se lavó entonces con salmuera (200 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol al 7% en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del epígrafe. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) 8,48 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,52 (t, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,36 (t, 1H), 6,50 (d, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,58 (m, 4H), 2,17 (m, 2H), 1,53 (s, 6H); HPLC-MS (ES) 585,4 (M+1).

Etapas F



El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 23, Etapa E, usando la lactona intermedio preparada en la Etapa E (1,94 g, 3,32 mmol) y el aminocromanol intermedio preparado en el Ejemplo 1, Etapa L (0,80 g, 3,92 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (15% acetato de etilo en hexano) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. HPLC-MS (ES) 864,5 (M+1).

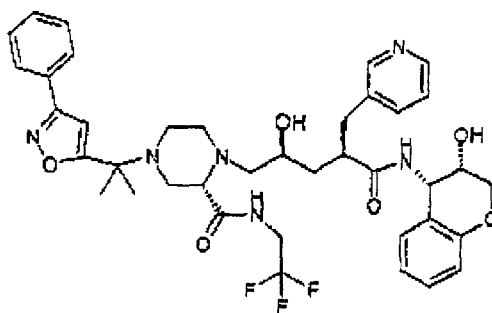
Etapa G

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-(1-fenil-1*H*-pirazol-3-il)etil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

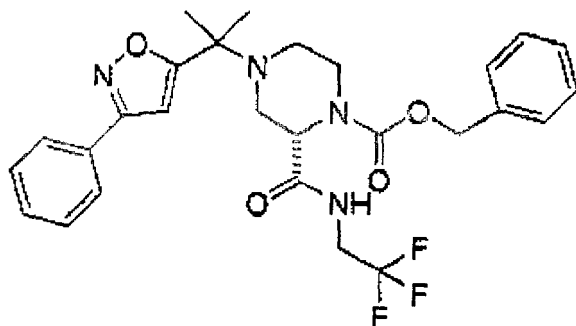
Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (19,7 ml de una solución 1,0M en THF, 19,7 mmol) a una solución del intermedio preparado en la Etapa F (1,70 g, 1,97 mmol) en THF (50 ml). Después de 9 horas a temperatura ambiente la reacción se diluyó con diclorometano (300 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (200 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol al 10% en diclorometano) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) 8,38 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,34 (dd, *J* = 1,6 Hz, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 1,2 Hz, *J* = 7,6 Hz, 3H), 7,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,80 (dt, *J* = 1,2 Hz, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,72 (dd, *J* = 0,8 Hz, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,16 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,01 (m, 3H), 3,73 (m, 3H), 3,00 (m, 4H), 2,70 (m, 5H), 2,55 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,39 (m, 3H), 2,06 (t, *J* = 11,6 Hz, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,39 (dt, *J* = 2,8 Hz, *J* = 9,2 Hz, 1H); HPLC-MS (ES) 750,4 (M+1).

Ejemplo 38

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-(3-fenil-5-isoxazolil)etil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida



Etapa A



Se añadió N-clorosuccinimida (6,68 g, 50,0 mmol) durante 1 hora a una solución de bezaldehído oxima (6,06 g, 50,0 mmol) en DMF (42 ml) a 0°C. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante 1 hora, luego se inactivó mediante la adición de agua (200 ml). La mezcla se extrajo con éter dietílico (200 ml x2) y las fases orgánicas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml), salmuera (100 ml) y se concentraron a vacío, proporcionando 6,4 g (82%) del cloruro de ácido hidroxámico como un sólido blanco. Este material (6,24 g, 40,2 mmol) se añadió a una solución que contenía el intermedio del Ejemplo 37, Etapa B (6,68 g, 16,25 mmol) y trietilamina (6,73 ml, 48,3 mmol)

10

15



40

45



65

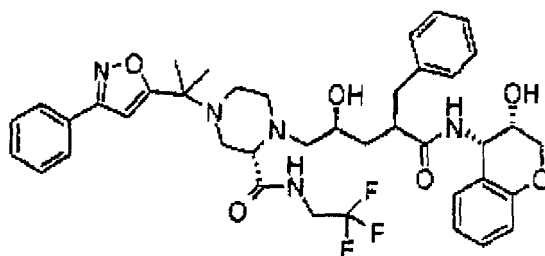
Etapa D

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-(($3S, 4S$)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-(3-fenil-5-isoxazolil)etil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

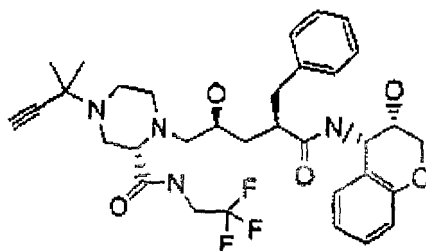
El compuesto del epígrafe se preparó como se describe en el Ejemplo 37, Etapa G, usando el intermedio preparado en la Etapa C (310 mg, 0,36 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol al 6% en diclorometano) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz) 8,38 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,34 (dd, $J = 1,6$ Hz, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,72 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,32 (dd, $J = 4,8$ Hz, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,82 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,75 (m, 3H), 5,16 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,03 (m, 3H), 3,76 (m, 3H), 3,01 (m, 4H), 2,80 (m, 3H), 2,64 (dd, $J = 6,8$ Hz, $J = 10,4$ Hz, 1H), 2,51 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,41 (m, 3H), 2,05 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 1,55 (s, 6H), 1,39 (m, 2H); HPLC-MS (ES) 751,5 (M+1).

Ejemplo 39

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-(($3S, 4S$)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-(3-fenil-5-isoxazolil)etil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]aminol]carbonil]-1-piperazinpentanamida



Etapa A



Se añadió trietilamina (0,546 ml, 3,92 mmol), seguido por CuCl (17,6 mg, 1,78 mmol), 3-cloro-3-metilbuteno (0,200 ml, 1,78 mmol) y polvo de cobre (11,3 mg, 1,78 mmol) a una solución del intermedio preparado en el Ejemplo 12, Etapa D (1,01 g, 1,78 mmol) en THF (20 ml) a 0°C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó 18 horas, luego se inactivó mediante la adición de NaHCO_3 acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con diclorometano (100 ml x2). Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a vacío, proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 9,14 (m, 1H), 7,25 (m, 5H), 7,18 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,83 (t, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,05 (d, 1H), 5,20 (dd, 1H), 4,06 (m, 3H), 3,90 (m, 1H), 3,60 (d, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,21 (d, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,65 (m, 3H), 2,47 (m, 3H), 2,23 (s, 1H), 1,93 (t, 1H), 1,60 (t, 1H), 1,40 (s, 6H).

Etapa B

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-(($3S, 4S$)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-(3-fenil-5-isoxazolil)etil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

Se añadió trietilamina (1,10 ml, 7,94 mmol) a una solución del intermedio preparado en la Etapa A (500 mg, 0,794 mmol) en THF (1 ml). La solución se calentó hasta 50°C y se añadió mediante una bomba de jeringa durante 5 horas una solución del cloruro de ácido hidroxámico preparado en el Ejemplo 38, Etapa A (1,00 g, 6,43 mmol) en 2,2 ml de THF. Después de 36 horas a 50°C la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 0,5 N (100 ml), salmuera (100 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol al 4% en diclorometano) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) 9,16 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,28 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,22 (s, 2H), 7,08 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 6,79 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,15 (d, $J = 8,0$

Hz, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,79 (m, 3H), 3,56 (s, 1H), 3,50 (c, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,33 (s, 1H), 2,92 (m, 4H), 2,80 (d, 11,6 Hz, 1H), 2,71 (m, 4H), 2,45 (s, 2H), 2,32 (s, 1H), 1,90 (t, $J = 12,1$ Hz, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,22 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H); HPLC-MS (ES) 750,5 (M+1).

5

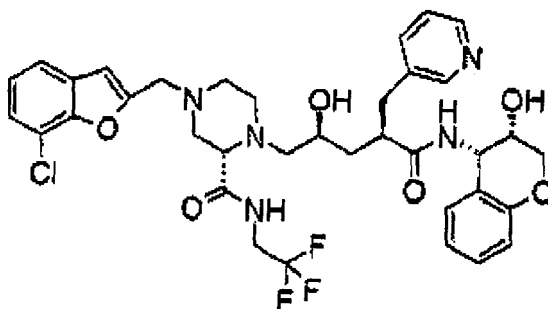
Ejemplo 40

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-[(7-clorobenzofuran-2-il)metil]-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

10

15

20



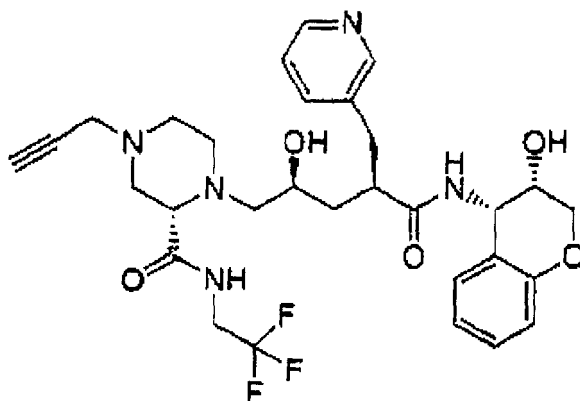
Etapa A

25

30

35

40

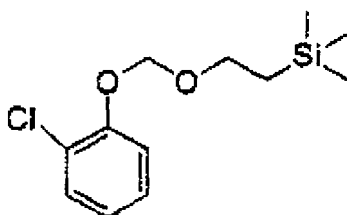


Se añadió di-iso-propiletilamina (44,5 μ l, 0,255 mmol), seguido por bromuro de propargilo (12,5 μ l de una solución al 80% en tolueno, 0,112 mmol) a una solución del intermedio obtenido en el Ejemplo 23, Etapa F (57,7 mg, 0,102 mmol) en DMF (2 ml) a 0°C. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La reacción se inactivó luego mediante la adición de NaHCO₃ acuoso 0,5N (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío, proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido beige. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 Mhz) 8,76 (t, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,60 (d, 1H), 5,20 (dd, 1H), 4,10 (m, 3H), 3,80 (m, 3H), 3,37 (m, 3H), 3,04 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,47 (dd, 1H), 1,87 (d, 1H), 154 (t, 1H).

Etapa B

55

60

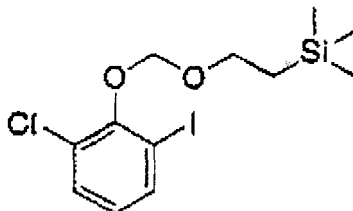


65

Se añadió hexametildisilazida de sodio (5,30 ml de una solución 1,0M en THF, 5,30 mmol) a una solución de 2-clorofenol (0,500 ml, 4,83 mmol) en THF (10 ml) a 0°C. Después de 30 min a 0°C, se añadió cloruro de 2-(trimetilsililoxi)etoximetilo (0,940 ml, 5,30 mmol) y la solución se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó otras 2 horas. La

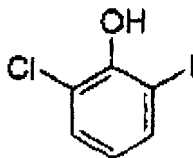
reacción se diluyó con éter dietílico (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 1% en hexano) proporcionó el compuesto del epígrafe. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) 7,36 (d, 1H), 7,21 (d, 2H), 6,96 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,80 (dd, 2H), 0,97 (dd, 1H), 0,00 (s, 9H).

Etapa C



Se añadió t-butil litio (0,760 ml de una solución 1,7 M en hexanos, 1,29 mmol) a una solución del intermedio preparado en la Etapa B (304 mg, 1,17 mmol) en THF (6 ml) a -78°C. La solución se calentó hasta 0°C durante 45 min, luego se volvió a enfriar hasta -78°C. Se añadió gota a gota una solución de I₂ (327 mg, 1,29 mmol) en THF (3 ml) y la reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml) y se diluyó con éter dietílico (100 ml). La fase orgánica se lavó con Na₂S₂O₃ acuoso 1N (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 1% en hexano) proporcionó el compuesto del epígrafe. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) 7,68 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 6,77 (t, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,02 (dd, 2H), 1,04 (dd, 1H), 0,02 (s, 9H).

Etapa D



Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (13,5 ml de una solución 1,0M en THF, 13,5 mmol) a una solución del intermedio preparado en la Etapa C (2,60 g, 6,76 mmol) en THF (20 ml). La reacción se calentó hasta reflujo durante 2 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió sobre acetato de etilo (100 ml). La suspensión resultante se filtró a través de Celite. El líquido se lavó entonces con agua (100 ml x2) y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 2% en hexano) proporcionó el compuesto del epígrafe. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) 7,62 (dd, 1H), 7,32 (dd, 1H), 6,63 (d, 1H), 5,93 (s, 1H).

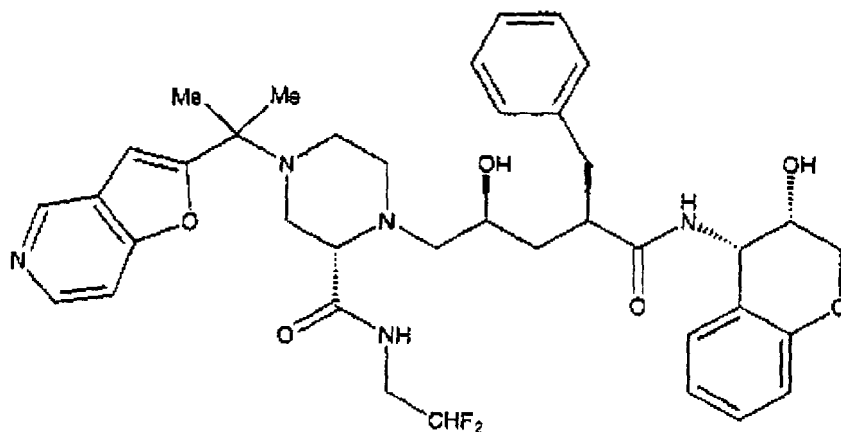
Etapa E

(α R, γ S,2S)-4-[(7-clorobenzofuran-2-il)metil]-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi- α -(3-piridinilmetil)-2-[[[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

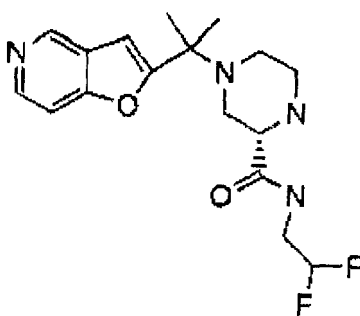
Se añadió el intermedio preparado en la Etapa D (18,3 mg, 0,0744 mmol), seguido por Cu₂O (13,3 mg, 0,093 mmol) a una solución del intermedio preparado en la Etapa A (37,4 mg, 0,0620 mmol) en piridina (1 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (30 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (30 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol al 10% en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 9,16 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (m, 6H), 6,81 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,23 (d, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,12 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,84 (m, 4H), 3,36 (s, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,60 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,47 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 1,89 (t, *J* = 12,4 Hz, 1H), 1,54 (t, 1H); HPLC-MS (ES) 730,4 (M+1).

Ejemplo 41

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il)-4-(1-furo[3,2-*c*]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2-difluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida



Etapa A



El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa G, partiendo del intermedio preparado en el Ejemplo 1, Etapa F (200 mg, 0,278 mmol) y 2,2-difluoroetilamina (33,8 mg, 4,20 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 70% en diclorometano) proporcionó el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 8,68 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,06 (t, 1H), 5,92 (t, 1H), 5,79 (t, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,71 (m, 2H), 3,52 (d, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,92 (d, 1H), 2,29 (dd, 1H), 2,20 (t, 1H), 1,93 (s, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,45 (s, 3H).

Etapa B

El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa B, partiendo del intermedio preparado en la Etapa A (127 mg, 0,278 mmol), proporcionando el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro. Este se usó sin purificación adicional.

Etapa C

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il)-4-(1-furo[3,2-*c*]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2-difluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa Q, partiendo del intermedio preparado en la Etapa B (75,0 mg, 0,213 mmol) y el intermedio preparado en el Ejemplo 1, Etapa P (50,0 mg, 0,133 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol al 5% en acetato de etilo) proporcionó 58,8 mg (62%) del alcohol intermedio. Este material se trató con ácido como se describe en el Ejemplo 1, Etapa R. La purificación por TLC preparativa (metanol al 5% en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 9,16 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,23 (m, 3H), 7,10 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,79 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,10 (t, 1H), 6,06 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,96 (t, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,82 (t, 1H), 5,15 (dd, $J = 4,0$ Hz, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,06 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,00 (dd, $J = 5,2$ Hz, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,56 (m,

ES 2 295 068 T3

2H), 3,33 (s, 1H), 3,06 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,85 (m, 4H), 2,68 (m, 3H), 2,43 (dt, $J = 4,4$ Hz, $J = 10,8$ Hz, 2H), 1,90 (t, $J = 10,8$ Hz, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,56 (s, 6H); HPLC-MS (ES) 706,3 (M+1).

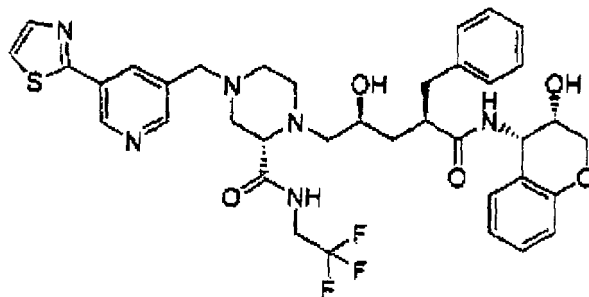
5 Ejemplo 42

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-(($3S, 4S$)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(2-tiazolil)-3-piridinil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

10

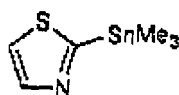
15

20



Etapa A

25



30

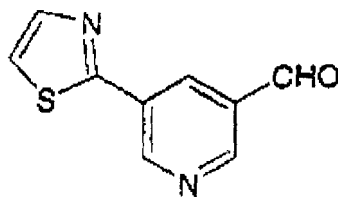
35

Se añadió *n*BuLi (2,1 ml, 5,46 mmol) a éter dietílico anhidro agitado (20 ml) enfriado hasta -78°C en N_2 . Se añadió entonces gota a gota tiazol (425,0 mg; 4,99 mmol) en éter dietílico (12 ml). Después de 1 hora a -78°C se añadió Me_3SnCl (1,1 g, 5,5 mmol) en éter dietílico (7,5 ml) durante un período de 10 minutos. La reacción se agitó a -78°C durante una hora antes de dejar que alcanzara temperatura ambiente. La filtración a través de Celite seguido por evaporación del disolvente a vacío proporcionó el estannano deseado contaminado con aproximadamente 15% del tiazol de partida. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0,5 (s, 9H), 7,58 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J=3,6$ Hz, 1H).

Etapa B

40

45



50

55

Se agitó a 100°C durante 5 minutos una mezcla del bromuro obtenido del Ejemplo 59 Etapa D (200 mg; 1,08 mmol), AgO (250 mg; 1,08 mmol) y $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (62 mg; 0,054 mmol) en DMF seco (4,3 ml), tiempo después del cual se añadió gota a gota una solución del estannano obtenido de la Etapa A anterior (295 mg; 1,19 mmol) en DMF seco (2,0 ml). Después de 18 horas, la mezcla se filtró a través de Celite; se vertió en EtOAc (100 ml); se lavó con H_2O , solución saturada de NaHCO_3 y salmuera; se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 25%/hexano) proporcionó el aldehído deseado como un sólido amarillo pálido. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,51 (d, $J=3,3$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J=3,3$ Hz, 1H), 8,69 (t aparente, $J=2,2$ Hz, 1H), 9,13 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 9,45 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 10,22 (s, 1H).

60 Etapa C

65

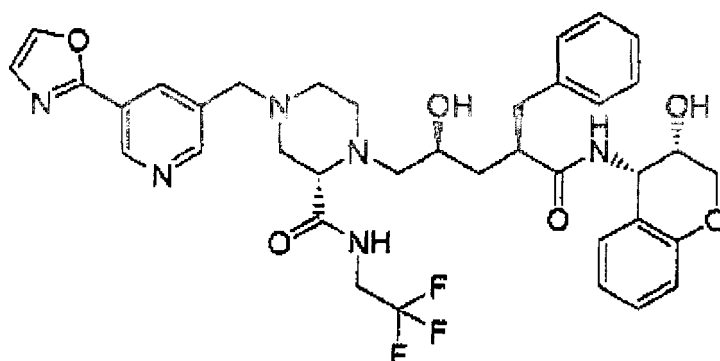
($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-(($3S, 4S$)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(2-tiazolil)-3-piridinil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]aminolcarbonil]-1-piperazinpentanamida

El compuesto del epígrafe se obtuvo como un sólido blanco después de purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH al 5%/ CH_2Cl_2) a partir de una solución del aldehído obtenido de la Etapa B anterior (19 mg; 0,10 mmol), el penúltimo intermedio del Ejemplo 12 Etapa D (50 mg; 0,070 mmol) y NaHB(OAc)_3 (21 mg; 0,10 mmol) en DMF anhidro (1,0 ml), usando el procedimiento del Ejemplo 46 Etapa F. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1,43

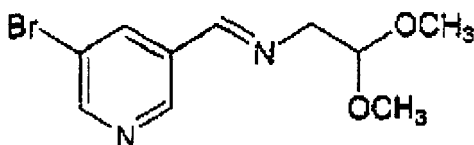
(m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,38-2,54 (m complejo, 4H), 2,59-2,68 (m complejo, 2H), 2,70-2,79 (m complejo, 2H), 2,93-2,99 (m, 1H), 3,01-3,09 (m complejo, 2H), 3,15 (dd, J=3,3, 7,1 Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,74-3,95 (m complejo, 4H), 4,04-4,11 (m complejo, 2H), 5,16 (d, J=4,1 Hz, 1H), 6,73 (dd, J=0,9, 8,2 Hz, 1H), 6,81 (td aparente, J=1,0, 7,5 Hz, 1H), 7,06-7,28 (m complejo, 7H), 7,72 (d, J=3,3 Hz, 1H), 7,95 (d, J=3,2 Hz, 1H), 8,33 (t aparente, J=2,1 Hz, 1H), 8,56 (d, J=1,9 Hz, 1H), 9,03 (d, J=2,2 Hz, 1H); espectro de masas de ionización por electronebulización: m/e 739,5 (MH^+ calculado para $C_{37}H_{41}F_3N_5O_6S$, 739,3).

Ejemplo 43

($\alpha R, \gamma S, 2S$)- N -(($3S, 4S$)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi-4-[[5-(2-oxazolil)-3-piridinil]metil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

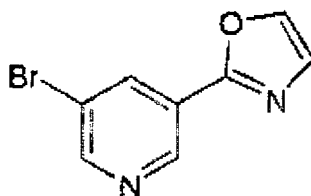


Etapa A



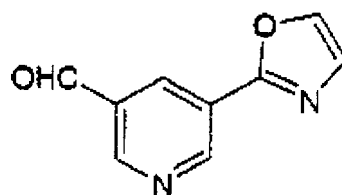
Se añadió aminoacetaldehído dimetil acetal (0,171 ml; 1,57 mmol) a una solución agitada del aldehído obtenido del Ejemplo 59, Etapa D (225,0 mg; 1,20 mmol) en benceno (12 ml). El recipiente de reacción se equipó con un aparato de Dean-Stark y se calentó hasta reflujo durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. El secado ($MgSO_4$), filtración y eliminación del disolvente a vacío proporcionó el acetal deseado. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,44 (s, 6H), 3,82 (d, J=7,2 Hz, 2H), 4,69 (dd, J1=J2=7,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,72 (d, J=3,2 Hz, 1H), 8,75 (d, J=2,4 Hz, 1H).

Etapa B



Al acetal obtenido en la Etapa A (361,0 mg; 1,32 mmol) se añadió con enfriamiento a $0^\circ C$ H_2SO_4 concentrado (7 ml). Seguidamente, se añadió como un sólido P_2O_5 (487,0 mg; 1,72 mmol) y el conjunto se calentó hasta $100^\circ C$ durante 30 minutos. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El día siguiente, se vertieron los contenidos de la reacción en hielo y se añadió NH_4OH concentrado con enfriamiento hasta $0^\circ C$ hasta que la mezcla de reacción tenía un pH de aproximadamente 8. La fase acuosa se extrajo varias veces con $CHCl_3$. La fase orgánica se lavó entonces con salmuera. El secado ($MgSO_4$), filtración y eliminación del disolvente a vacío proporcionó un rendimiento cuantitativo del oxazol deseado. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,32 (s, 1H), 7,81 (d, J=0,8 Hz, 1H), 8,49 (t aparente, J=2,0, 1H), 8,76 (d, J=2,2 Hz, 1H), 9,21 (d, J=2,0 Hz, 1H).

Etapa C



Se cargó un matraz lleno de nitrógeno con el oxazol obtenido en la Etapa B (98,0 mg; 0,44 mmol), NaOOCH (45,0 mg, 0,66 mmol) y $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ (15,0 mg, 0,22 mmol). Se reemplazó la atmósfera por CO. Se añadió DMF (4 ml). Se inyectó monóxido de carbono a través de la mezcla de reacción mientras se calentaba la reacción hasta 100° durante aproximadamente 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Después de secado (MgSO_4), filtración y eliminación del disolvente a vacío, la purificación empleando cromatografía ultrarrápida Biotage (EtOAc al 75%/hex) proporcionó el aldehído deseado. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,25 (d, $J=3,7$ Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,35 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,65 (m, 1H), 9,72 (s, 1H).

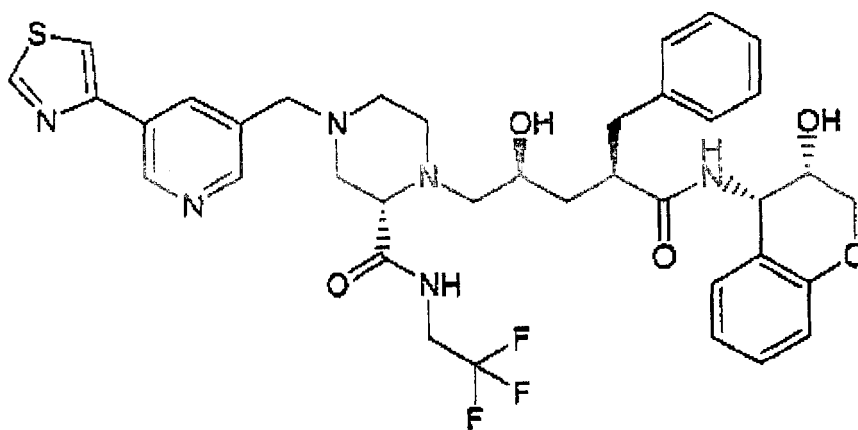
Etapa D

(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-((3S, 4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)-\gamma-hidroxi-4-[[5-(2-oxazolil)-3-piridinil]metil]-\alpha-(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

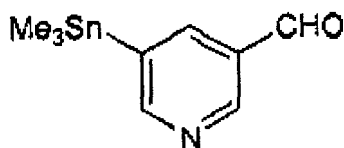
A partir del aldehído obtenido en la Etapa C anterior (20,0 mg; 0,09 mmol), el penúltimo intermedio obtenido en el Ejemplo 12, Etapa D (50,0 mg; 0,012 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (24,0 mg; 0,12 mmol) en DMF anhidro (0,9 ml) siguiendo el procedimiento de aminación reductora general descrito para el Ejemplo 53, Etapa E se obtuvo el compuesto deseado después de cromatografía ultrarrápida Biotage (MeOH al 5%/DCM). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,41 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,36-2,54 (m complejo, 5H), 2,56-2,67 (m, 2H), 2,68-2,80 (m complejo, 2H), 2,91-3,09 (m complejo, 4H), 3,14 (dd, $J=3,3$, 7,2 Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,73-3,98 (m complejo, 6H), 4,01-4,12 (m complejo, 2H), 5,15 (d, $J=3,9$ Hz, 1H), 6,72 (dd, $J=1,0$, 8,2 Hz, 1H), 6,81 (td aparente, $J=1,1$, 7,5 Hz, 1H), 7,05-7,14 (m complejo, 2H), 7,18-7,30 (m complejo, 5H), 7,37 (d, $J=0,7$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J=0,7$ Hz, 1H), 8,39 (m, 1H), 8,60 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 9,09 (d, $J=2,0$ Hz, 1H); espectro de masas de ionización por electronebulización: m/e 723,4 (MH^+ calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_6$, 723,3).

Ejemplo 44

(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-((3S, 4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)-\gamma-hidroxi-\alpha-(fenilmetil)-4-[[5-(4-tiazolil)-3-piridinil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]-amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

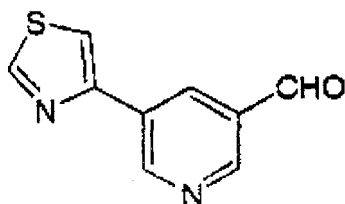


Etapa A



Se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos una solución agitada del intermedio obtenido del Ejemplo 59 Etapa D (483 mg; 2,60 mmol), $(\text{Me}_3\text{Sn})_2$ (0,550 ml; 2,86 mmol) y PPh_3 (20 mg; 0,078 mmol) en tolueno seco (10 ml), después de lo cual se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (150 mg; 0,13 mmol) y la solución se calentó hasta reflujo. Después de 45 minutos, la reacción se vertió en EtOAc (120 ml), se lavó sucesivamente con solución saturada de NaHCO_3 y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna Biotage (40S; EtOAc al 15%/hexano) proporcionó el compuesto deseado. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,41 (s, 9H), 8,27 (t aparente, $J=1,9$ Hz, 1H), 8,86 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 8,99 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 10,11 (s, 1H).

Etapa B



El compuesto deseado se obtuvo a partir de una solución agitada de 4-bromotiazol (180 mg; 1,09 mmol), intermedio estannano de la Etapa A anterior (147 mg; 0,545 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (31 mg; 0,027 mmol) en DMF (5 ml), usando el procedimiento del Ejemplo 49 Etapa A después de purificación por cromatografía en columna Biotage (EtOAc al 35%/hexano). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,79 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 8,70 (t aparente, $J=1,6$ Hz, 1H), 8,98 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 9,07 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 9,44 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 10,22 (s, 1H).

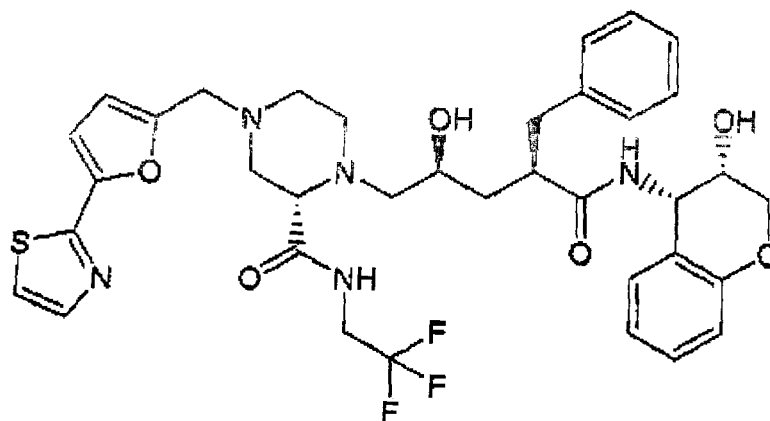
Etapa C

(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-((3S, 4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)-\gamma-hidroxi-\alpha-(fenilmetil)-4-[[5-(4-tiazolil)-3-piridinil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

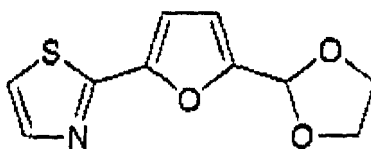
A partir de una solución del aldehído obtenido de la Etapa B anterior (25 mg; 0,13 mmol), penúltimo intermedio del Ejemplo 12 Etapa D (50 mg; 0,089 mmol), y $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$ (28 mg; 0,13 mmol) en DMF anhidro (1,0 ml), usando el procedimiento del Ejemplo 46 Etapa F, se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido blanco después de purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH al 5%/CH₂Cl₂). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1,42 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,38-2,53 (m complejo, 4H), 2,60-2,79 (m complejo, 4H), 2,93-2,99 (m, 1H), 3,01-3,08 (m complejo, 2H), 3,10 (dd, $J=3,3$, 7,0 Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,73-3,95 (m complejo, 4H), 4,04-4,08 (m complejo, 2H), 5,16 (d, $J=3,9$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 6,81 (t aparente, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,06-7,28 (m complejo, 7H), 8,12 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 8,36 (t aparente, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,46 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 9,04 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 9,11 (d, $J=1,9$ Hz, 1H); espectro de masas de ionización por electronebulización: m/e 739,5 (MH^+ calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$, 739,3).

Ejemplo 45

(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-4-[[5-(2-tiazolil)-2-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

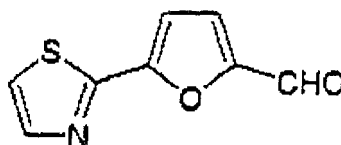


Etapa A



El compuesto deseado se obtuvo a partir de una solución agitada de 2-bromotiazol (0,191 ml; 2,12 mmol), estannano intermedio del Ejemplo 46 Etapa B (321 mg; 1,06 mmol) y $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (37 mg; 0,032 mmol) en DMF (10 ml), usando el procedimiento del Ejemplo 46, Etapa B, después de purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 25%/hexano). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 4,02-4,19 (m complejo, 4H), 6,01 (s, 1H), 6,57 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J=3,2$ Hz, 1H).

Etapa B



A partir de una solución agitada del intermedio de la Etapa A anterior (133 mg; 0,60 mmol) y solución de HCl (2,4 ml; 2,4 mmol) en THF (6,5 ml), siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 46 Etapa E, se obtuvo el aldehído deseado después de tratamiento y se usó sin purificación posterior. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,16 (d, $J=3,9$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J=3,7$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J=3,1$ Hz, 1H), 9,72 (s, 1H).

Etapa C

(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-4-[[5-(2-tiazolil)-2-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

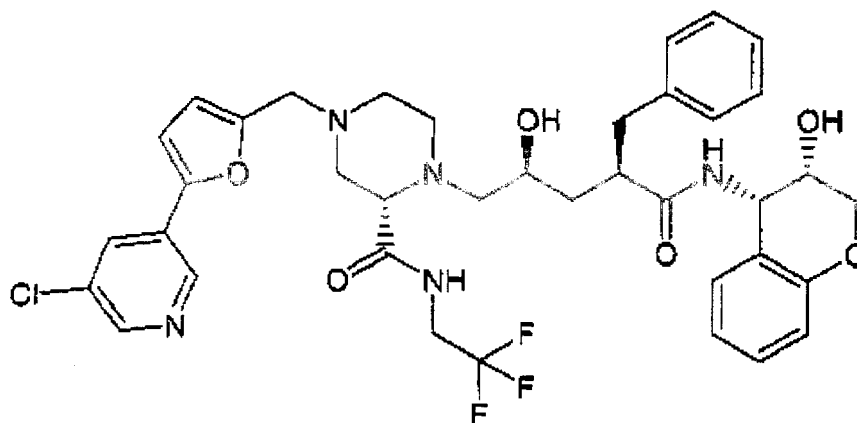
A partir de una solución del aldehído obtenido de la Etapa D anterior (247 mg; 1,27 mmol), el penúltimo intermedio del Ejemplo 12 Etapa D (481 mg; 0,85 mmol) y NaHB(OAc)_3 (269 mg; 1,27 mmol) en DMF anhidro (6 ml), usando el procedimiento del Ejemplo 46 Etapa F se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido blanco después de purificación por cromatografía en columna Biotage (40M; MeOH al 5%/CH₂Cl₂). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1,40 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,34-2,56 (m complejo, 4H), 2,61 (m, 1H), 2,69-2,81 (m complejo, 3H), 2,92-3,06 (m complejo, 3H), 3,11 (dd, $J=3,3, 7,7$ Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,72-3,80 (m complejo, 3H), 3,94-4,00 (m complejo, 1H),

ES 2 295 068 T3

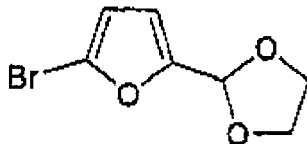
4,07-4,11 (m complejo, 2H), 5,16 (d, J=4,1 Hz, 1H), 6,51 (d, J=3,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,82 (td aparente, J=1,0, 7,5 Hz, 1H), 7,01 (d, J=3,5 Hz), 7,07-7,27 (m complejo, 7H), 7,57 (d, J=3,3 Hz, 1H), 7,82 (d, J=3,3 Hz, 1H); espectro de masas de ionización por electronebulización: m/e 728,4 (MH^+ calculado para $C_{36}H_{40}F_3N_5O_6S$, 728,3).

Ejemplo 46

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-[[5-(5-cloro-3-piridinil)-2-furanil]metil]-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

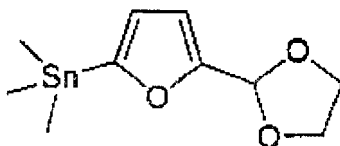


Etapa A



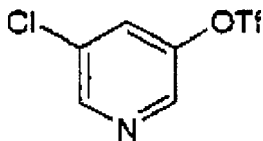
Se añadió etilenglicol (6,02 ml; 109,5 mmol) y p -TsOH·H₂O (108 mg; 0,57 mmol) a una solución agitada de 5-bromo-2-furaldehído (7,66 g; 43,8 mmol) en benceno (44 ml). El recipiente de reacción se equipó con un aparato de Dean-Stark y se calentó hasta reflujo durante 75 minutos. La mezcla de reacción se vertió en Et₂O (750 ml) y se lavó con solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (elución con gradiente EtOAc al 4% a 5%/hexano) proporcionando el compuesto deseado como un aceite amarillo pálido. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,98-4,15 (m complejo, 4H), 5,87 (s, 1H), 6,28 (d, J=3,2Hz, 1H), 6,41 (d, J=3,6Hz, 1H).

Etapa B



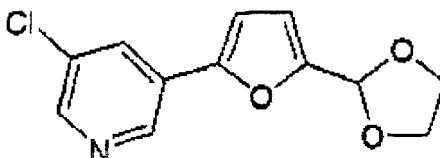
Se añadió gota a gota t-BuLi (6,7 ml; 11,4 mmol) a una solución agitada del intermedio de la Etapa A (1,19 g; 5,43 mmol) en THF seco (29 ml) enfriado hasta -78°C. Después de 30 minutos se añadió gota a gota una solución de cloruro de trimetilestano (1,19 g; 5,97 mmol) en THF seco (3 ml). Se dejó que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente durante 40 minutos. Los volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se vertió en Et₂O (200 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío proporcionando el estannano que se usó sin purificación adicional. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,32 (s, 9H). 4,00-4,14 (m complejo, 4H), 5,98 (s, 1H), 6,45 (d, J=3,0Hz, 1H), 6,52 (d, J=3,2Hz, 1H).

Etapa C



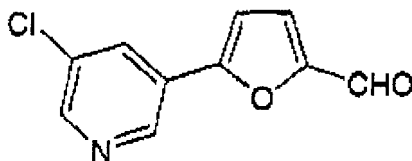
Se cargó en un matraz en una atmósfera de nitrógeno una suspensión (60% en peso) de NaH en aceite mineral (1,36 g; 34,0 mmol) y se lavó dos veces con THF seco. Se suspendió en THF seco (100 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota una solución de 5-cloro-3-piridinol (4,0 g; 30,9 mmol) en THF seco (100 ml) y se retiró el baño de agua. Después de 30 minutos, se volvió a enfriar la mezcla de reacción hasta 0°C, se añadió gota a gota CF₃SO₂Cl puro y se nuevo se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Se eliminaron los volátiles a vacío y el residuo se vertió en EtOAc/Et₂O (900 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró proporcionando el compuesto deseado que se usó sin purificación adicional. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,68 (t aparente, J=2,2 Hz, 1H), 8,51 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,64 (d, J=2,0 Hz, 1H).

Etapa D



Se añadió Pd(PPh₃)₄ (66 mg; 0,057 mmol) seguido por AgO (237 mg; 1,91 mmol) a una solución agitada del intermedio preparado en la Etapa C (500 mg; 1,91 mmol) en DMF seco (19 ml) en nitrógeno. Después de agitar la mezcla a 100°C durante 5 minutos, se añadió una solución del estannano preparado en la Etapa B en DMF seco (2 ml). Después de otros 10 minutos la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se diluyó con EtOAc (400 ml). Después de lavar sucesivamente con solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera, secado (Na₂SO₄), filtración y eliminación de los disolventes a vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 25%/hexano) proporcionando el producto deseado. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,00-4,19 (m complejo, 4H), 5,98 (s, 1H), 6,54 (d, J=4,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J=4,0 Hz, 1H), 7,93 (t aparente, J=2,0 Hz, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,76 (m, 1H).

Etapa E



Se añadió HCl 1N (6,84 ml; 6,84 mmol) a una solución del intermedio preparado en la Etapa D (430 mg; 1,71 mmol) disuelto en THF (20 ml). Después de 75 minutos se llevó la solución a pH básico mediante la adición de NH₄OH diluido. Se eliminó el THF a vacío y el residuo se vertió en EtOAc/Et₂O (200 ml). Después de lavar sucesivamente con solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera, secar (Na₂SO₄), filtrar y eliminar los disolventes a vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (30% EtOAc/hexano) proporcionando el producto deseado. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 6,97 (d, J=3,7Hz, 1H), 7,35 (d, J=3,7Hz, 1H), 8,11 (t aparente, J=2,1Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 9,71 (s, 1H).

Etapa F

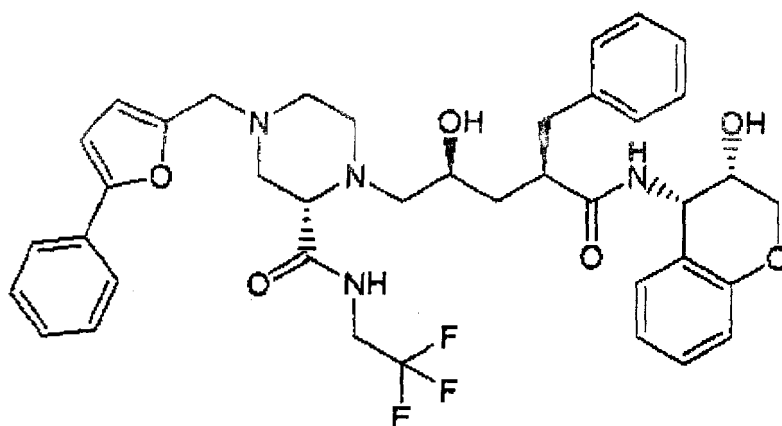
(αR,γS,2S)-4-[[5-(5-cloro-3-piridinil)-2-furanil]metil]-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirran-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

Se añadió NaHB(OAc)₃ (283 mg; 1,34 mmol) a una solución de aldehído obtenido de la Etapa E (277 mg; 1,34 mmol) anterior y penúltimo obtenido del Ejemplo 12 Etapa D (500 mg; 0,89 mmol) en DMF anhidro (9 ml). Después de 18 horas la solución se vertió en EtOAc, se lavó con solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera, se

secó (Na_2SO_4), se filtró y se eliminó el disolvente a vacío. La purificación por cromatografía en columna Biotage (40M, MeOH al 5%/CH₂Cl₂) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,40 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,42-2,53 (m complejo, 3H), 2,57-2,62 (m, 1H), 2,70-2,82 (m complejo, 3H), 2,92-3,05 (m complejo, 3H), 3,12 (dd, J=3,4, 8,0 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,74-3,80 (m complejo, 3H), 3,91-4,00 (m complejo, 1H), 4,04-4,11 (m complejo, 2H), 5,16 (d, J=4,1 Hz, 1H), 6,48 (d, J=3,5 Hz, 1H), 6,73 (dd, J=0,9, 8,2 Hz, 1H), 6,82 (td aparente, J=1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J=3,3 Hz, 1H), 7,07-7,27 (m complejo, 7H), 8,13 (t aparente, J=2,1 Hz, 1H), 8,41 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,80 (d, J=1,8 Hz, 1H); espectro de masas de ionización por electronebulización: *m/e* 756,4 (MH⁺ calculado para C₃₈H₄₁ClF₃N₅O₆, 756,3).

Ejemplo 47

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi-4-[(5-fenil-2-furanil)metil]- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida



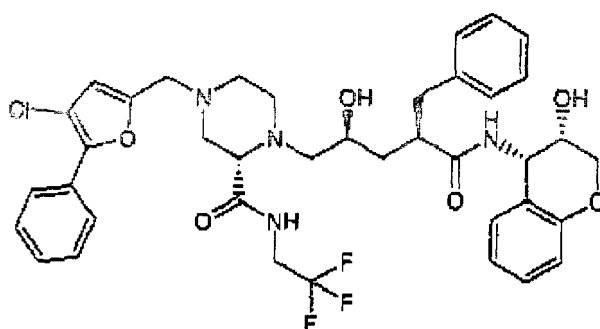
Etapa A

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi-4-[(5-fenil-2-furanil)metil]- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

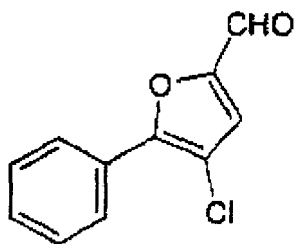
Se añadió NaHB(OAc)₃ (334 mg; 1,58 mmol) a una solución del aldehído obtenido del Ejemplo 23 Etapa G (271 mg; 1,58 mmol) y el penúltimo intermedio obtenido del Ejemplo 12 Etapa D (594 mg; 1,05 mmol) en DMF anhidro (10 ml). Después de 18 horas la solución se vertió en EtOAc, se lavó con solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se eliminó el disolvente a vacío. La purificación por cromatografía en columna Biotage (40M; MeOH al 4%/CH₂Cl₂) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,40 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,34-2,47 (m complejo, 3H), 2,50-2,61 (m complejo, 2H), 2,72-2,77 (m complejo, 2H), 2,83 (m, 1H), 2,92-3,05 (m complejo, 3H), 3,11 (dd, J=3,3, 8,0 Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,69-3,80 (m complejo, 3H), 3,91-4,04 (m complejo, 1H), 4,07-4,11 (m complejo, 2H), 5,15 (d, J=3,9 Hz, 1H), 6,39 (d, J=3,3 Hz, 1H), 6,70 (d, J=3,1 Hz, 1H), 6,73 (dd aparente, J=1,0, 8,2 Hz, 1H), 6,82 (td aparente, J=1,1, 7,6 Hz, 1H), 7,06-7,27 (m complejo, 8H), 7,37 (t aparente, J=7,7 Hz, 2H), 7,66 (d aparente, J=7,2 Hz, 2H); espectro de masas de ionización por electronebulización: *m/e* 721,5 (MH⁺ calculado para C₃₉H₄₃F₃N₄O₆, 721,3).

Ejemplo 48

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-[(4-cloro-5-fenil-2-furanil)metil]-*N*-((3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida



Etapa A



Se añadió gota a gota n-BuLi (0,470 ml; 1,23 mmol) a una solución agitada de 3-cloro-2-fenilfurano (200 mg; 1,12 mmol), (preparado como se describe en D. Obrecht, *Helv. Chim. Acta* 1989, 72, 447) en THF seco (10 ml) enfriado hasta -78°C. Después de 35 minutos, se añadió lentamente DMF seco (0,130 ml; 1,68 mmol). Cincuenta minutos después se dejó agitando la solución a temperatura ambiente 2 horas. La reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado y se vertió en EtOAc/Et₂O (80 ml). Después de lavar con agua y salmuera, secar (MgSO₄), filtrar y eliminar los disolventes a vacío, el residuo se purificó por Cromatografía en columna Biotage (12M; EtOAc al 7%/hexano) proporcionando el producto deseado. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,28 (s, 1H), 7,43-7,51 (m complejo, 3H), 8,06 (d aparente, J=7,8 Hz, 2H), 9,64 (s, 1H).

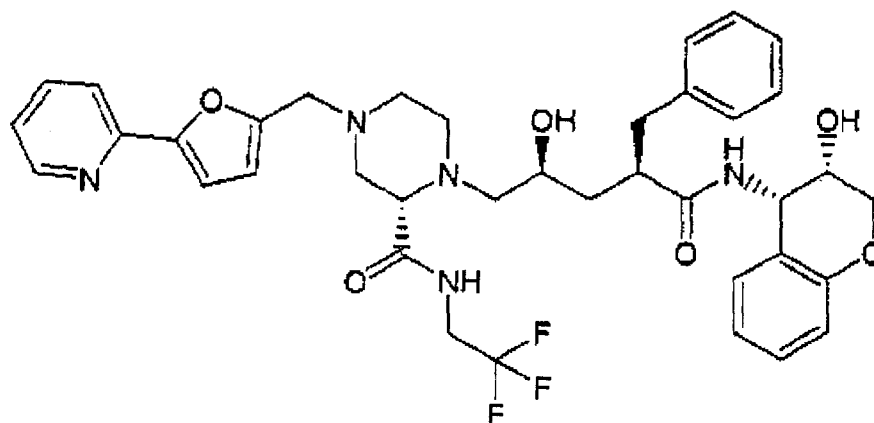
Etapa B

(\alpha R, \gamma S, 2S)-4-[(4-cloro-5-fenil2-furanil)metil]-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-\gamma-hidroxi-\alpha-(fenilmetil)-2-[[[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-perazinpentanamida

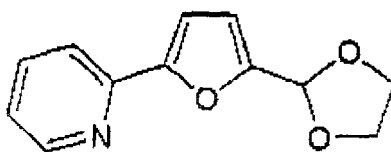
El compuesto del epígrafe se obtuvo como un sólido blanco a partir de una solución del aldehído obtenido de la Etapa A anterior (41 mg; 0,200 mmol), el penúltimo intermedio del Ejemplo 12 Etapa D (75 mg; 0,133 mmol) y NaHB (OAc)₃ (43 mg; 0,200 mmol) en DMF anhidro (1,2 ml) usando el procedimiento del Ejemplo 46 Etapa F después de purificación por cromatografía en columna Biotage (12M; MeOH al 5%/CH₂Cl₂). RMN de ¹H (400 MHz, CDC₃OD): δ 1,39 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,33- 2,46 (m complejo, 3H), 2,49-2,55 (m, 1H), 2,57-2,62 (m, 1H), 2,72-2,86 (m complejo, 3H), 2,91-3,05 (m complejo, 3H), 3,11 (dd, J=3,3, 8,0 Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,71-3,79 (m complejo, 3H), 3,91-4,04 (m complejo, 1H), 4,07-4,11 (m complejo, 2H), 5,16 (d, J=4,1 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,73 (d aparente, J=8,2 Hz, 1H), 6,82 (td aparente, J=1,1, 7,5 Hz, 1H), 7,07-7,27 (m complejo, 7H), 7,33 (m, 1H), 7,43 (t aparente, J=7,6 Hz, 2H), 7,89 (d aparente, J=7,3 Hz, 2H); espectro de masas de ionización por electronebulización: *m/e* 755,4 (MH⁺ calculado para C₃₉H₄₂ClF₃N₄O₆ 755,3).

Ejemplo 49

(α R, γ S,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(2-piridinil)-2-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

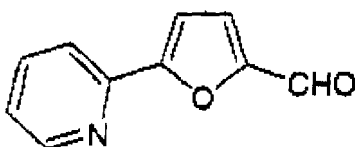


Etapa A



Se añadió 2-bromopiridina (0,397 ml; 4,16 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (72 mg; 0,0624 mmol) a una solución agitada del estannano obtenido del Ejemplo 46, Etapa B (630,0 mg; 2,08 mmol) en DMF anhidro (20 ml) en N_2 . El recipiente de reacción se calentó hasta 100°C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Después de secar (Na_2SO_4), filtrar y eliminar el disolvente a vacío, la purificación empleando cromatografía ultrarrápida (30% EtOAc/hex) proporcionó el acetal deseado. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 4,03-4,10 (m complejo, 2H), 4,12-4,19 (m complejo, 2H), 6,03 (s, 1H), 6,57 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,68-7,74 (m complejo, 2H), 8,58 (m, 1H).

Etapa B



Se añadió HCl 1N (7,2 ml; 7,2 mmol) a una solución agitada del acetal obtenido en la Etapa A (388,0 mg; 1,79 mmol) en THF (20 ml). Después de aproximadamente 1,25 horas, se añadió NH_4OH diluido hasta que el pH de la reacción fue básico. La mezcla se vertió entonces en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. El secado (Na_2SO_4), filtración y eliminación del disolvente a vacío proporcionó el aldehído deseado. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,25 (d, $J=3,7$ Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,35 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,65 (m, 1H), 9,72 (s, 1H).

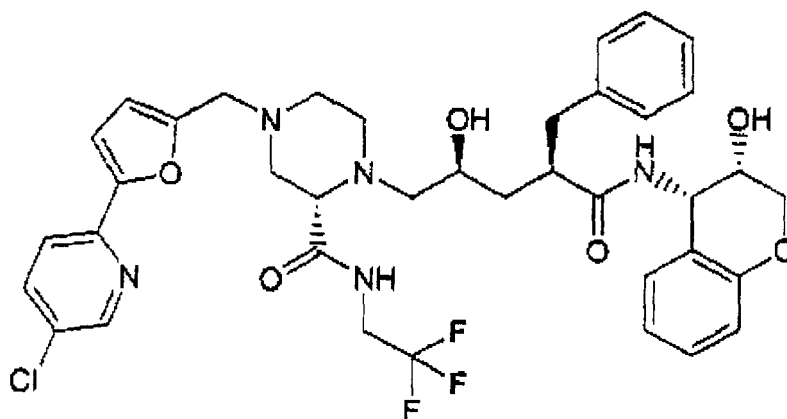
Etapa C

(\alpha R, \gamma S, 2 S)-N-((3 S, 4 S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2 H-1-benzopirán-4-il)-\gamma-hidroxi-\alpha-(fenilmetil)-4-[[5-(2-piridinil)-2-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

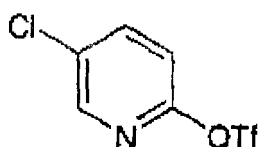
El compuesto deseado se obtuvo a partir del aldehído obtenido en la Etapa C anterior (727,0 mg; 4,2 mmol), el penúltimo intermedio obtenido en el Ejemplo 12, Etapa D (1,58 g; 2,79 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (890,0 mg; 4,2 mmol) en DMF anhidro (20 ml) siguiendo el procedimiento de aminación reductora general que se describe para el Ejemplo 53, Etapa E después de cromatografía ultrarrápida Biotage (MeOH al 5%/DCM) seguido por recristalización en EtOAc caliente/hex. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1,41 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,33-2,49 (m complejo, 4H), 2,50-2,57 (m, 1H), 2,58-2,65 (m, 1H), 2,69-2,85 (m complejo, 4H), 2,91-3,08 (m complejo, 4H), 3,12 (dd, $J=3,3, 8,0$ Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,73-3,81 (m complejo, 4H), 3,91-4,01 (m complejo, 2H), 4,02-4,12 (m complejo, 2H), 5,15 (d, $J=4,1$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J=3,3$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,82 (td aparente, $J=1,0, 7,5$ Hz, 1H), 7,05-7,40 (m complejo, 9H), 7,77 (m, 1H), 7,84 (td aparente, $J=1,6, 7,5$ Hz, 1H), 8,49 (d aparente, $J=4,8$ Hz, 1H); espectro de masas de ionización por electronebulización: m/e 722,5 (MH^+ calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_6$ 722,3).

Ejemplo 50

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-[[5-(5-cloro-2-piridinil)-2-furanil]metil]-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazin]pentanamida

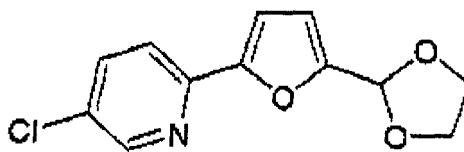


Etapa A



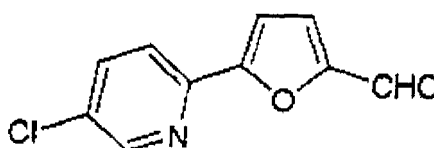
Este intermedio se preparó del mismo modo que el Ejemplo 46 Etapa C, empleando suspensión de NaH (340 mg; 8,47 mmol), 5-cloro-2-piridinol (1,0 g; 7,7 mmol) y $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ (0,902 ml; 8,47 mmol). El producto bruto se purificó por Cromatografía ultrarrápida Biotage (40M; EtOAc al 7%/hexano) proporcionando el compuesto deseado como un aceite amarillo pálido. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,16 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,86 (dd, $J=8,6, 2,7\text{Hz}$, 1H), 8,35 (d, $J=2,2\text{Hz}$, 1H).

Etapa B



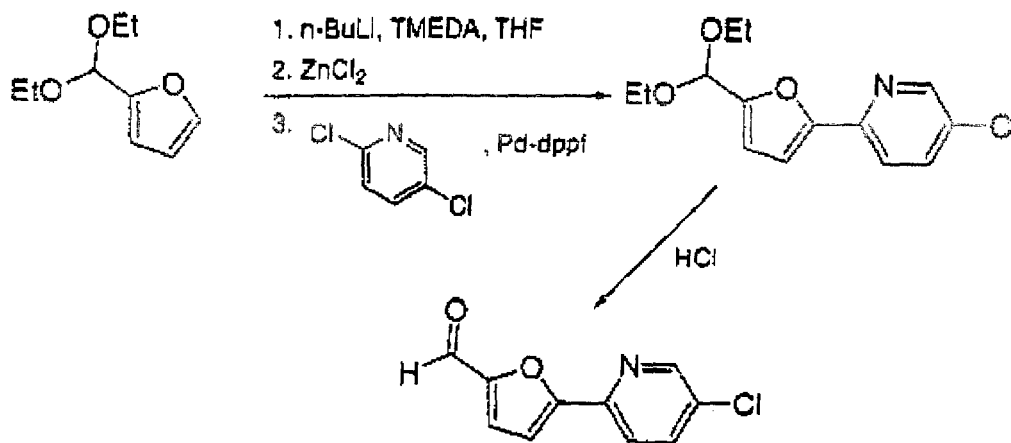
Este intermedio se preparó del mismo modo que el Ejemplo 46 Etapa D, empleando el triflato obtenido de la Etapa A anterior (814 mg; 3,11 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (108 mg; 0,093 mmol), AgO (385 mg; 3,11 mmol) y el intermedio obtenido del Ejemplo 46 Etapa B (1,13 g; 3,73 mmol). La cromatografía en columna Biotage (40S, EtOAc al 15%/hexano) proporcionó el bi-heteroarilo. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 4,04-4,16 (m complejo, 4H), 6,00 (s, 1H), 6,57 (d, $J=3,4\text{Hz}$, 1H), 7,01 (d, $J=3,4\text{Hz}$, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,51 (s, 1H).

Etapa C



Este aldehído se preparó del mismo modo que el Ejemplo 46 Etapa E, empleando el acetal obtenido de la Etapa B anterior (685 mg; 2,72 mmol). El aldehído deseado se obtuvo como un sólido amarillo pálido y se usó después de tratamiento sin purificación posterior. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,26 (d, $J=3,7\text{Hz}$, 1H), 7,37 (d, $J=3,7\text{Hz}$, 1H), 7,78 (dd, $J=8,4$, 2,3 Hz, 1H), 7,90 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H), 8,61 (d, $J=2,5\text{Hz}$, 1H), 9,73 (s, 1H).

El aldehído también se preparó como sigue:



Se añadieron a temperatura ambiente THF (125 ml; KF <200 ppm), TMEDA (24,40 ml; 1,1 eq.; KF <125 ppm) y 2-furaldehído dietil acetal (24,80 ml) a temperatura ambiente a un matraz de fondo de redondo de 1 litro equipado con un termopar, un agitador en cabeza, entrada de nitrógeno y un embudo de adición. La solución se enfrió hasta -40°C durante 15 min. y luego se añadió $n\text{-BuLi}$ (101 ml; 1,1 eq.) durante 1 hora manteniendo la temperatura a menos de -20°C . La mezcla se agitó 15 min a -25°C , y luego se ensayó por LC. El ensayo mostró una desprotonación del 96%. La mezcla de reacción se enfrió hasta -35°C , y se añadió durante una hora una suspensión de ZnCl_2 1,5M/THF (68,5 ml; 0,7 eq.; KF = 680 ppm - secada por destilación de Soxhlet a través de tamices moleculares durante 3 días), manteniendo la temperatura a menos de -20°C durante la adición. La mezcla se agitó entonces durante 30 minutos a -25°C y se calentó hasta 25°C durante 60 min. Se añadió entonces Pd(dppf)Cl_2 sólido (0,60 g; 0,5% en mol), seguido por 2,5-dicloropiridina sólida (23,91 g; 1,1 eq.), cada uno en una porción. La mezcla se calentó entonces hasta 55°C y se envejeció durante 3 h (conversión del 95% por ensayo RMN; rendimiento del ensayo $\sim 85\%$ por LC), después de lo cual se dejó que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche.

La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta 0°C y se inactivó con AcOH 5% 5M (294 ml; 5 eq.) durante 10 min manteniendo la temperatura a menos de 25°C en todo momento. La mezcla se agitó durante 15 min a 23°C y luego se dejó asentar durante 2 h. Se eliminó la fase acuosa y la fase orgánica se enfrió hasta 0°C seguido por adición a la misma de NaOH al 10% a 5°C (250 ml; 5 ml/g) durante 10 min manteniendo la temperatura a $<25^\circ\text{C}$ en todo momento. La mezcla se agitó durante 15 minutos a 23°C , se dejó asentar durante 2 horas, se eliminó la fase acuosa, seguido por adición de salmuera saturada (62,5 ml; 2,5 ml/g) durante 2 minutos con la temperatura mantenida a menos de 25°C .

La mezcla se agitó durante 15 minutos a 23°C , se dejó asentar durante 2 horas y se eliminó la fase acuosa.

La solución orgánica se concentró hasta 5 ml/g (125 ml) a vacío manteniendo la temperatura de la solución entre $25\text{--}35^\circ\text{C}$. La solución concentrada se diluyó hasta 10 ml/g (250 ml) con heptano. Esto se repitió dos veces más para cambiar totalmente a heptano (THF <1%). Se añadió Darco G-60 (12,5 g) a la solución y la mezcla se calentó hasta 50°C durante 2 h, se enfrió hasta 23°C durante 1 h y se envejeció a 23°C durante 15 h. La mezcla se filtró a través de Solka flocc (25 g) y la torta del filtro se lavó con heptano (250 ml).

La solución en heptano del acetal se añadió entonces a un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con un termopar, un agitador superior, una entrada de N_2 y un aparato de destilación, se concentró hasta 340 ml y luego se diluyó con THF (25 ml). Se añadió a la solución de acetal durante 1 minuto y se envejeció durante 5 min a temperatura ambiente un cuarto de una carga de ácido constituida por HCl (5M; 3 ml = 10 mol% en base al acetal de partida) diluido en 12,5 ml de THF. La carga se sembró luego con aldehído 0,25 g y se envejeció a temperatura ambiente durante 15 min tras lo cual comenzó a cristalizar parte del aldehído. La carga de ácido restante se añadió entonces durante 5 minutos y la suspensión se envejeció a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de dicho tiempo, la desprotección se había completado solo al 90% como se determinó por ensayo de LC, por lo que se añadieron 0,3 ml más de ácido a la suspensión. La suspensión se envejeció durante otros 30 minutos con poco cambio en el porcentaje de aldehído desprotegido.

La suspensión se concentró a un volumen de carga constante a ~ 350 ml con la inyección de 200 ml de heptano para eliminar el THF y el EtOH que se formó tras la desprotección. (La temperatura de la suspensión se mantuvo $<35^\circ\text{C}$). La suspensión se diluyó hasta 375 ml con heptano y se enfrió hasta 23°C . En este momento la desprotección

fue completa, quedando solo aproximadamente 1% de acetal. El aldehído sólido se filtró y se lavó con desplazamiento con 250 ml de heptano a temperatura ambiente y se secó durante la noche en una corriente de nitrógeno. El aldehído se secó entonces durante 2 días a 40°C y $2,66 \times 10^4$ Pa.

Etapa D

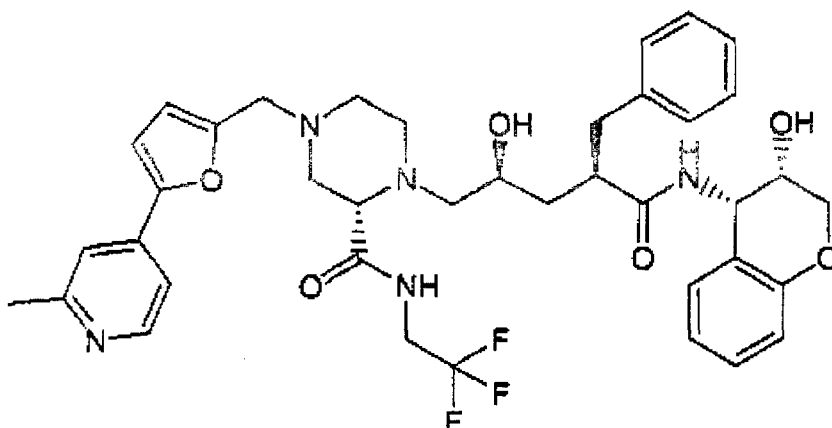
(αR,γS,2S)-4-[[5-(5-cloro-2-piridinil)-2-furanil]metil]-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirran-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

El compuesto del epígrafe se obtuvo después de purificación por cromatografía en columna Biotage (12M; 4% MeOH/CH₂Cl₂) como un sólido blanco a partir de una solución del aldehído obtenido de la Etapa C anterior (42 mg; 0,200 mmol), el penúltimo intermedio del Ejemplo 12 Etapa D (75 mg; 0,133 mmol), y NaHB(OAc)₃ (43 mg; 0,200 mmol) en DMF anhidro (1,2 ml) usando el procedimiento del Ejemplo 46 Etapa F. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,39 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,33-2,46 (m complejo, 3H), 2,49-2,55 (m, 1H), 2,57-2,62 (m, 1H), 2,72-2,82 (m complejo, 3H), 2,91-3,06 (m complejo, 3H), 3,10 (dd, J=3,3, 8,0 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,71-3,80 (m complejo, 3H), 3,94-4,02 (m complejo, 1H), 4,04-4,08 (m complejo, 2H), 5,15 (d, J=4,1 Hz, 1H), 6,48 (d, J=3,3 Hz, 1H), 6,73 (dd, J=1,2, 8,2 Hz, 1H), 6,82 (td aparente, J=1,2, 7,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J=3,3 Hz, 1H), 7,07-7,28 (m complejo, 7H), 7,74 (dd, J=0,8, 8,6 Hz, 1H), 7,86 (dd, J=2,5, 8,6 Hz, 1H), 8,49 (m, 1H); espectro de masas de ionización por electronebulización: m/e 756,4 (MH⁺ calculado para C₃₈H₄₁ClF₃N₅O₆, 756,3).

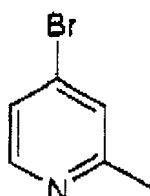
Se obtuvieron cristales del compuesto del epígrafe a partir de n-propanol. p.f. = 204-206°C.

Ejemplo 51

(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirran-4-il)-γ-hidroxi-4-[[5-(2-metil-4-piridinil)-2-furanil]metil]-α-(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida



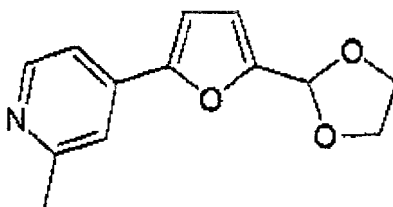
Etapa A



Se añadió durante 25 minutos MeMgBr (152 ml; 212,8 mmol) a una suspensión agitada de clorhidrato de 4-bromopiridina (20,7 g; 106,4 mmol) en THF seco (500 ml) enfriado hasta -78°C. Después de 15 minutos, se añadió gota a gota cloroformiato de fenilo (13,4 ml; 106,4 mmol). Después de 20 minutos se dejó que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente. La reacción se inactivó con solución saturada de NH₄Cl y se vertió en Et₂O (600 ml); se lavó con H₂O, HCl 2N, H₂O y salmuera; se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en tolueno seco (450 ml) y se añadió una solución de o-cloranilo (26,2 g; 106,4 mmol) en AcOH (220 ml). Después

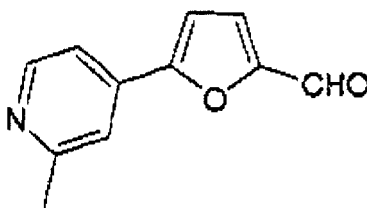
de agitar 25 horas, la reacción se enfrió hasta 0°C y se basificó con solución de NaOH. La mezcla se filtró a través de Celite, la fase orgánica se lavó con H₂O y tres veces con HCl 2N. Los extractos ácidos se reunieron, se lavaron con Et₂O y se basificaron con solución de NaOH, luego se extrajeron tres veces con CH₂Cl₂. El secado (Na₂SO₄), filtración y eliminación de los volátiles a vacío proporcionó el compuesto deseado como un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,52 (s, 3H), 7,27 (m, 1H), 7,34 (d, J=1,4 Hz, 1H), 8,30 (d, J=5,3 Hz, 1H).

Etapa B



El compuesto del epígrafe se obtuvo a partir de una solución agitada del intermedio de la Etapa A anterior (800 mg; 4,65 mmol), el estannano intermedio del Ejemplo 46 Etapa B (986 mg; 3,26 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (161 mg; 0,140 mmol) en DMF anhidro (23 ml), usando el procedimiento del Ejemplo 49 Etapa A después de purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 50%/hexano). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,58 (s, 3H), 4,04-4,22 (m complejo, 4H), 6,01 (s, 1H), 6,56 (d, J=3,0 Hz, 1H), 6,83 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 8,49 (d, J=5,0 Hz, 1H).

Etapa C



El aldehído deseado se obtuvo después de tratamiento a partir de una solución agitada del intermedio de la Etapa B anterior (370 mg; 1,60 mmol) y solución de HCl (6,4 ml; 6,4 mmol) en THF (16 ml), siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 46 Etapa E, y se usó sin purificación posterior. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,61 (s, 3H), 7,00 (d, J=3,7 Hz, 1H), 7,33 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,45 (dd, J=5,4, 1,3 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,57 (d, J=4,2 Hz, 1H), 9,71 (s, 1H).

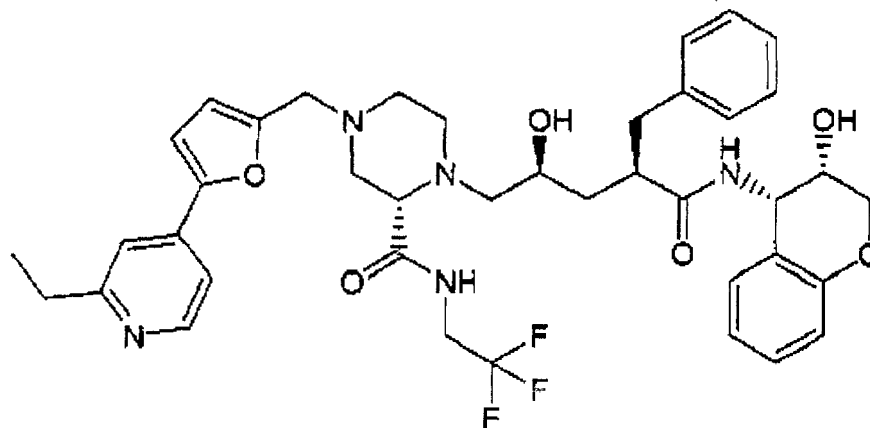
Etapa D

(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)-γ-hidroxi-4-[[5-(2-metil-4-piridinil)-2-furanil]metil]-α-(fenilmetil)-2-[[[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

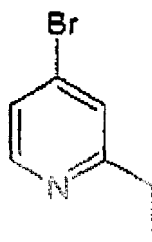
El compuesto del epígrafe se obtuvo a partir de una solución del aldehído obtenido de la Etapa C anterior (297 mg; 1,59 mmol), el penúltimo intermedio del Ejemplo 12 Etapa D (628 mg; 1,11 mmol) y NaHB(OAc)₃ (337 mg; 1,59 mmol) en DMF anhidro (12 ml), usando el procedimiento del Ejemplo 46 Etapa F después de cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH al 5%/CH₂Cl₂). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,40 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,33-2,56 (m complejo, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,69-2,83 (m complejo, 3H), 2,94 (m, 1H), 3,00-3,08 (m complejo, 2H), 3,11 (dd, J=3,3, 8,0 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,73-3,81 (m complejo, 3H), 3,91-4,04 (m complejo, 1H), 4,04-4,11 (m complejo, 2H), 5,15 (d, J=4,1 Hz, 1H), 6,48 (d, J=3,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,82 (t aparente, J=7,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,11 (t aparente, J=8,5 Hz, 2H), 7,15-7,27 (m complejo, 5H), 7,47 (dd, J=1,4, 5,5 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,35 (d, J=5,5 Hz, 1H); espectro de masas de ionización por electronebulización: *m/e* 736,5 (MH⁺ calculado para C₃₉H₄₄F₃N₅O₆, 736,3).

Ejemplo 52

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-(($3S, 4S$)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il)-4-[[5-(2-etil-4-piridinil)-2-furanil]metil]- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

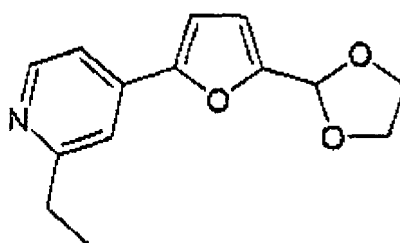


Etapa A



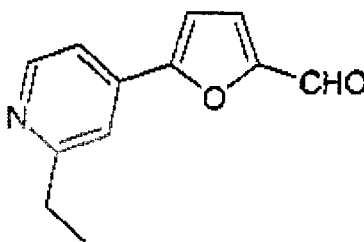
El intermedio deseado se obtuvo a partir de clorhidrato de 4-bromopiridina (5,0 g; 25,7 mmol) y EtMgBr (51,4 ml; 51,4 mmol) y usando el procedimiento del Ejemplo 51 Etapa A, y se usó sin purificación posterior. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,29 (t, $J=7,6$ Hz, 3H), 2,80 (c, $J=7,6$ Hz, 2H), 7,28 (dd, $J=5,3, 1,8$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 8,33 (d, $J=5,3$ Hz, 1H).

Etapa B



El compuesto deseado se obtuvo a partir de una solución agitada del intermedio de la Etapa A anterior (1,10 g; 5,94 mmol), el estannano intermedio del Ejemplo 46 Etapa B (1,50 g; 4,95 mmol), y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (172 mg; 0,149 mmol) en DMF anhidro (30 ml), usando el procedimiento del Ejemplo 49 Etapa A después de purificación por cromatografía en columna Biotage (EtOAc al 40%/hexano). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,33 (t, $J=7,6$ Hz, 3H), 2,84 (c, $J=7,6$ Hz, 2H), 4,03- 4,19 (m complejo, 4H), 6,00 (s, 1H), 6,56 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J=5,3, 1,6$ Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 8,51 (d, $J=5,2$ Hz, 1H).

Etapa C



El compuesto deseado se obtuvo después de tratamiento a partir de una solución agitada del intermedio de la Etapa B anterior (1,09 g; 4,44 mmol) y Solución de HCl (17,8 ml; 17,8 mmol) en THF (40 ml), siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 46 Etapa E, y se usó sin purificación posterior. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1,35 (t, $J=7,6$ Hz, 3H), 2,89 (c, $J=7,6$ Hz, 2H), 7,02 (d, $J=3,7$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J=3,8$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J=5,2$, 1,6 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,60 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 9,72 (s, 1H).

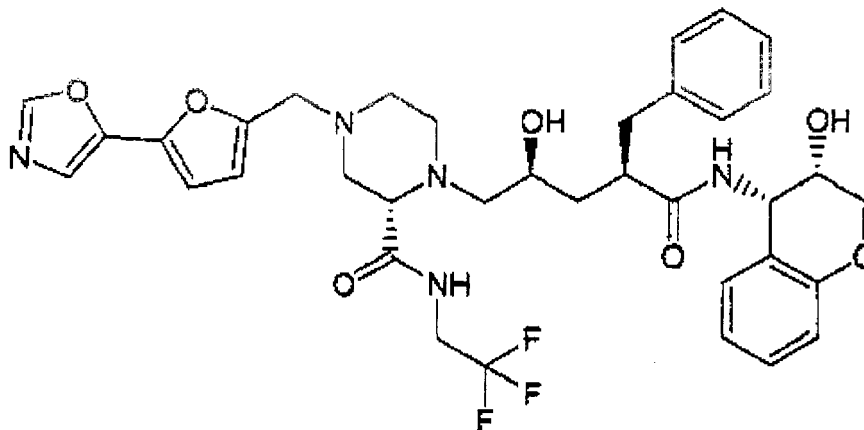
Etapa D

(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-((3S, 4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)-4-[[5-(2-etil-4-piridinil)-2-furanil]metil]-\gamma-hidroxi-\alpha-(fenilmetil)-2-[[[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

El compuesto del epígrafe se obtuvo después de tratamiento como un sólido blanco a partir de una solución del aldehído obtenido de la Etapa C anterior (29 mg; 0,146 mmol), el penúltimo intermedio del Ejemplo 12 Etapa D (55 mg; 0,097 mmol) y $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$ (31 mg; 0,146 mmol) en DMF anhidro (1,0 ml), usando el procedimiento del Ejemplo 46 Etapa F y se usó sin purificación posterior. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 1,31 (t, $J=7,6$ Hz, 3H), 1,40 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,42-2,54 (m complejo, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,70-2,84 (m complejo, 5H), 2,94 (m, 1H), 3,01-3,07 (m complejo, 2H), 3,11 (dd, $J=3,2$, 8,1 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,73-3,81 (m complejo, 3H), 3,91-4,04 (m complejo, 1H), 4,04-4,11 (m complejo, 2H), 5,15 (d, $J=3,9$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J=3,3$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 6,82 (t aparente, $J=7,1$ Hz, 1H), 7,06-7,27 (m complejo, 8H), 7,48 (dd, $J=1,6$, 5,5 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,38 (d, $J=5,3$ Hz, 1H); espectro de masas de ionización por electronebulización: m/e 750,5 (MH^+ calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_6$, 750,3).

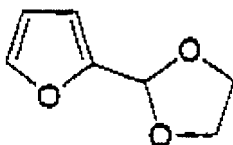
Ejemplo 53

(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-((3S, 4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)-\gamma-hidroxi-4-[[5-(5-oxazolil)-2-furanil]metil]-\alpha-(fenilmetil)-2-[[[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida



Etapa A

5



10

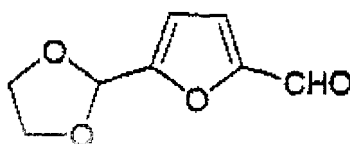
15

Se añadió etilenglicol (37,0 ml; 650 mmol) y ácido p-toluensulfónico monohidratado (645 mg; 3,9 mmol) a una solución agitada de 2-furaldehído (25,0 g; 260 mmol) en benceno (260 ml). El recipiente de reacción se equipó con un aparato de Dean-Stark y se calentó hasta reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en éter dietílico (1,7 l) y se lavó con solución saturada de NaHCO_3 , agua y salmuera. Después de secado (MgSO_4), filtración y eliminación del disolvente a vacío, la purificación empleando cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 5%/hexano) proporcionó el acetal deseado. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,99-4,08 (m complejo, 2H), 4,11-4,18 (m complejo, 2H), 5,93 (s, 1H), 6,37 (dd, $J=1,8, 3,4$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J=3,3$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J_1=J_2=0,9$ Hz, 1H).

20

Etapa B

25



30

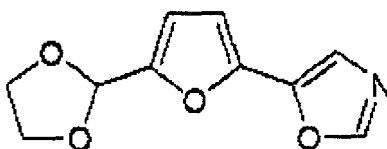
35

Se añadió $t\text{BuLi}$ (4,36 ml; 7,4 mmol) gota a gota a una solución agitada del acetal obtenido en la Etapa A (932 mg; 6,74 mmol) en THF anhidro (20 ml) enfriado hasta -78°C . Después de hora a -78°C , se añadió DMF (0,782 ml; 10,11 mmol). Se retiró el baño de enfriamiento y se dejó que el recipiente de reacción alcanzara temperatura ambiente, momento en el que se vertieron los contenidos de la reacción en Et_2O . Las fases orgánicas reunidas se lavaron secuencialmente con solución diluida de NH_4Cl , agua y salmuera. Después de secado (MgSO_4), filtración y eliminación del disolvente a vacío, la purificación empleando cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 15%/hex) proporcionó el aldehído deseado. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 4,00-4,17 (m complejo, 4H), 5,99 (s, 1H), 6,61 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 9,64 (s, 1H).

40

Etapa C

45



50

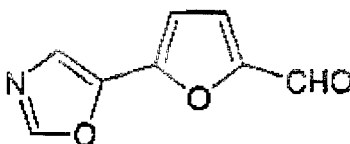
55

Se añadió secuencialmente isocianuro de 1H-benzotriazol-1-ilmetilo (359 mg; 2,27 mmol), EtOH (0,266 ml; 4,54 mmol) y *tert*-butoxido potásico (4,54 ml; 4,54 mmol) a una solución agitada del aldehído obtenido en la Etapa B (382 mg; 2,27 mmol) en THF anhidro (20 ml) enfriado hasta 0°C . Después de aproximadamente 30 minutos a 0°C , se retiró el baño de enfriamiento y se dejó que el recipiente de reacción alcanzara temperatura ambiente momento en el que se vertieron los contenidos de la reacción en EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera. Después de secado (MgSO_4), filtración y eliminación del disolvente a vacío, la purificación empleando cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 30%/hexano) proporcionó el oxazol deseado. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,01-4,10 (m, 2H), 4,12-4,20 (m, 2H), 5,98 (s, 1H), 6,54 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,85 (s, 1H).

60

Etapa D

65



ES 2 295 068 T3

Se añadió HCl 1N (4,32 ml; 4,32 mmol) a una solución agitada del oxazol obtenido en la Etapa C (225 mg; 1,08 mmol) en THF (6 ml). Después de aproximadamente 4 horas se vertieron los contenidos de la reacción en EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con NH₄OH diluido, agua y salmuera. Después de secado (MgSO₄), filtración y eliminación del disolvente a vacío, la purificación empleando cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 30%/hex) proporcionó el aldehído deseado. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,8 (d, J=3,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,98 (s, 1H). 9,70 (s, 1H).

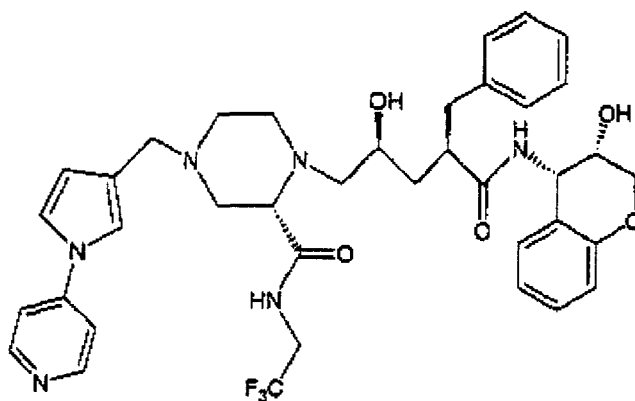
Etapa E

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi-4-[[5-(5-oxazolil)-2-furanyl]metil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

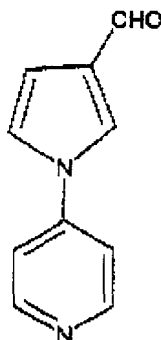
Se añadió el aldehído obtenido en la Etapa D anterior (7,3 mg; 0,045 mmol) seguido por NaBH(OAc)₃ (9,5 mg; 0,045 mmol) a una solución agitada del penúltimo intermedio obtenido del Ejemplo 12 Etapa D (17 mg; 0,030 mmol) en DMF anhidro (0,5 ml) en N₂. La reacción se agitó durante toda la noche. La mañana siguiente, se vertió la solución de reacción en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Después de secado (MgSO₄), filtración y eliminación del disolvente a vacío, la purificación empleando cromatografía ultrarrápida (MeOH al 5%/DCM) proporcionó el producto deseado después de liofilización en MeCN/H₂O (1:1). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1,40 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,34-2,52 (m complejo, 4H), 2,54-2,61 (m, 1H), 2,68-2,79 (m complejo, 4H), 2,92-3,06 (m complejo, 4H), 3,10 (dd, J=3,4, 7,7 Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,73-3,79 (m complejo, 4H), 3,94-4,01 (m complejo, 2H), 4,05-4,12 (m complejo, 2H), 5,15 (d, J=3,9 Hz, 1H), 6,45 (d, J=3,5 Hz, 1H), 6,71 (d, J=3,5 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,82 (td aparente, J=1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,08-7,15 (m, 2H), 7,18-7,22 (m complejo, 6H), 8,20 (s, 1H); espectro de masas de ionización por electronebulización: m/e 712,4 (MH⁺ calculado para C₃₆H₄₁F₃N₅O₇, 712,3).

Ejemplo 54

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[1-(4-piridinil)-1H-pirrol-3-il]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida



Etapa A



Se calentó a 90°C durante 2 horas una solución de 4-aminopiridina (0,094 g, 1,0 mmol) y 2,5-dimetoxitetrahidrofurano (0,20 g, 1,25 mmol) en ácido acético (1 ml). Se ajustó el pH de la solución a 10 con NaOH 1N. Seguidamente se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3 x 10 ml). Se lavaron las fases de diclorometano reunidas con salmuera y

se secaron sobre sulfato sódico. La eliminación del disolvente proporcionó el compuesto del epígrafe como un aceite marrón claro. El compuesto era suficientemente puro para la siguiente etapa. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 9,88 (s, 1H), 8,70 (d, $J = 3$ Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,36 (d, $J = 3$ Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,85 (s, 1H).

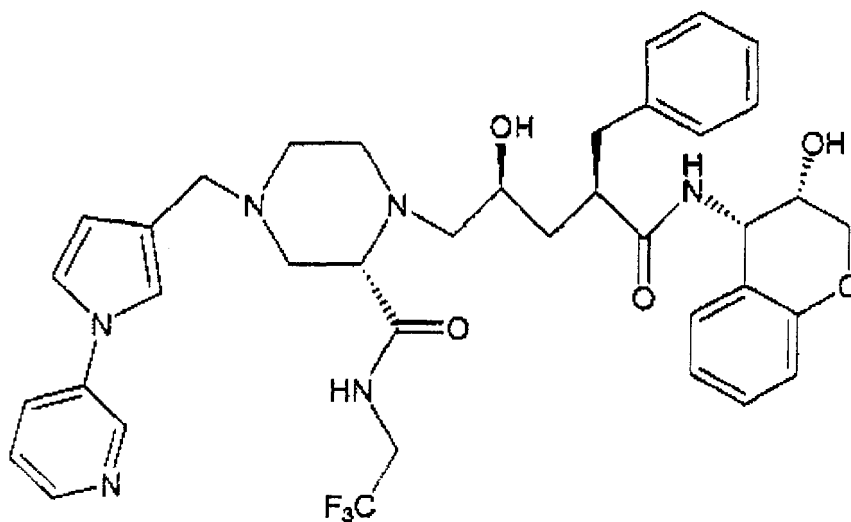
Etapa B

(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-((3S, 4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-\gamma-hidroxi-\alpha-(fenilmetil)-4-[[1-(4-piridinil)-1H-pirrol-3-il]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

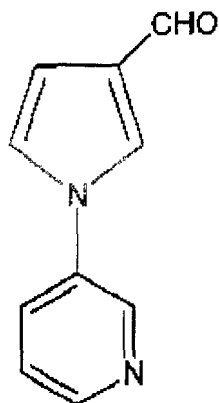
Se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche una mezcla del aldehído de la Etapa A (18,9 mg, 0,11 mmol), penúltimo del Ejemplo 12 Etapa D (40 mg, 0,073 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (23 mg, 0,11 mmol) en dicloroetano anhidro (2 ml). Después de 18 horas, el disolvente se eliminó a vacío. La purificación por TLC preparativa (EtOAc/hexano) dio el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) rotámeros 1:1: 9,20 (s ancho, 1H), 8,63 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 2H), 7,08-7,35 (m, 12H), 6,82 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 6,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,00-4,20 (m, 4H), 3,77 (m, 2H), 3,49 (AB q, $J = 36, 13,2$ Hz, 2H), 3,37 (s, 1H), 2,41-3,05 (m, 11H), 2,37 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,59 (m, 1H). LC-MS ($M^+ + 1$)(EI) 721.

Ejemplo 55

(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-((3S, 4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-\gamma-hidroxi-\alpha-(fenilmetil)-4-[[1-(3-piridinil)-1H-pirrol-3-il]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida



Etapa A



Se calentó a 80°C durante 1 hora una solución de 3-aminopiridina (0,094 g, 1,1 mmol) y 2,5-dimetoxitetrahidrofurano (0,20 g, 1,25 mmol) en ácido acético (1 ml). Se ajustó el pH de la solución a 10. La mezcla se extrajo entonces con diclorometano (3 x 15 ml). Las fases de diclorometano reunidas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. Se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 9,90 (s, 1H), 8,80 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,64 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,70 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 3,2, 2 Hz, 1H).

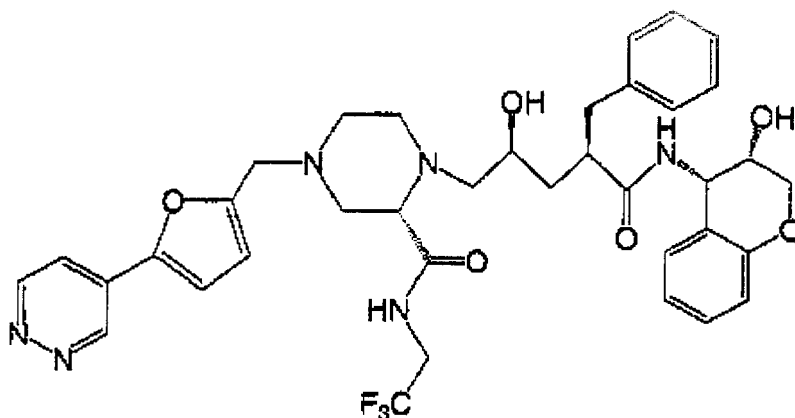
Etapa B

(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-4-[[1-(3-piridinil)-1H-pirrol-3-il]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

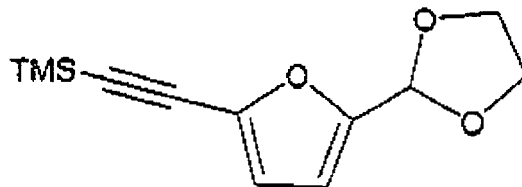
Se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche una mezcla del aldehído de la Etapa A (18,9 mg, 0,11 mmol), penúltimo del Ejemplo 12 Etapa D (40 mg, 0,073 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (23 mg, 0,11 mmol) en dicloroetano anhidro (2 ml). Después de 18 horas, el disolvente se eliminó a vacío. La purificación por TLC preparativa (EtOAc/Hexano) dio el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 9,30 (s ancho, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,53 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,40 (dd, J = 8,4, 5,2 Hz, 1H), 7,23 (m, 4H), 7,16 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 6,82 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 6,02 (s ancho, 1H), 5,19 (m, 1H), 3,99-4,20 (m, 3H), 3,68-3,81 (m, 2H), 3,42-3,60 (m, 2H), 3,38 (s, 1H), 2,61-3,10 (m, 8H), 2,50 (m, 2H), 2,37 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,60 (m, 1H). LC-MS (M+ +1)(EI) 721.

Ejemplo 56

(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-4-[[5-(4-piridazinil)-2-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

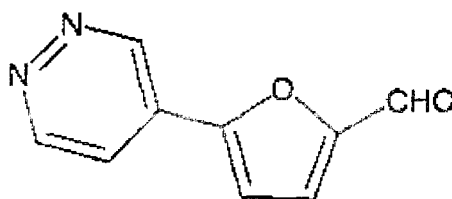


Etapa A



Se calentó a reflujo durante 30 minutos una mezcla de 5-bromo-2-(1,3-dioxalan)furano (0,50 g, 2,4 mmol), (trime-tilsilil)acetileno (0,31 ml, 2,28 mmol), piperidina (1 ml, 10 mmol) y una cantidad catalítica de tetrakis(trifenilfosfina) paladio, Cul y trifenilfosfina. Se añadió agua (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases reunidas de acetato de etilo se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. La cromatografía ultrarrápida usando EtOAc/hexano 1:9 como eluyente dio el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 6,90 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,00-4,20 (m, 4H), 0,22 (s, 9H).

Etapa B



Se mantuvo a reflujo durante 2 días una solución del compuesto del epígrafe de la Etapa A (0,11 g, 0,47 mmol), 1,2,4,5-tetrazina en acetonitrilo (5 ml). No se observó material de partida por TLC (EtOAc/hexano 2:8). El disolvente se eliminó. El residuo se agitó con fluoruro de tetrabutilamonio 1M (0,5 ml) en THF/agua a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadió agua (1 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las fases reunidas de acetato de etilo se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. Una placa de TLC preparativa usando EtOAc/hexano 1:1 como eluyente proporcionó la piridazina como un sólido blanco (0,058 g, 58%). Seguidamente se agitó la piperazina con una mezcla de HCl 1N (1 ml) y THF (5 ml) a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se basificó con solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano (2 x 15 ml). Las fases de diclorometano reunidas se secaron sobre sulfato sódico. Tras eliminar el disolvente se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 9,80 (s, 1H), 9,57 (m, 1H), 9,31 (dd, J = 5,6, 1,2 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 5,6, 2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 4 Hz, 1H).

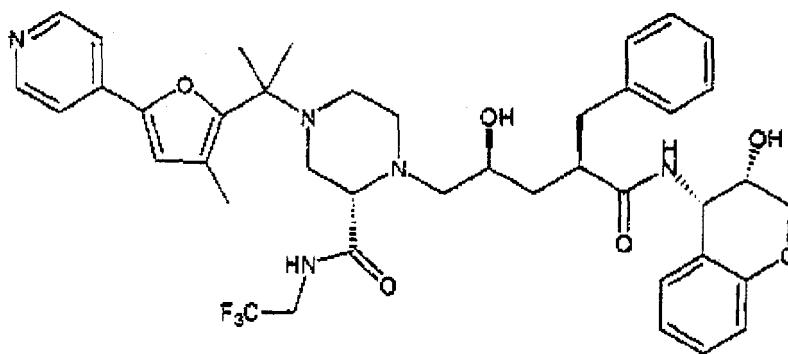
Etapa C

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(4-piridinil)-2-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

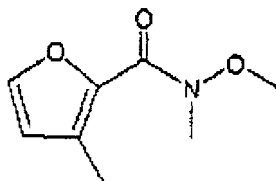
Se agitó a temperatura ambiente durante la noche una mezcla del aldehído de la Etapa B (22 mg, 0,12 mmol), penúltimo preparado como en el Ejemplo 12 Etapa D (65 mg, 0,12 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (38 mg, 0,18 mmol) en dicloroetano anhidro (2 ml). Después de horas, el disolvente se eliminó a vacío. La purificación por TLC preparativa (EtOAc/MeOH 9:1) dio el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 9,41 (s, 1H), 9,16 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,79 (s ancho, 1H), 7,59 (dd, J = 5,6, 2 Hz, 1H), 7,08-7,36 (m, 7H), 7,02 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,46 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,17 (dd, J = 8, 4 Hz, 1H), 4,01-4,16 (m, 3H), 3,63-3,81 (m, 5H), 3,40 (s, 1H), 2,62-3,12 (m, 9H), 2,48 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,59 (m, 1H). LC-MS ($\text{M}^+ + 1$) (EI) 723.

Ejemplo 57

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-[3-metil-5-(4-piridinil)-2-furanil]etil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

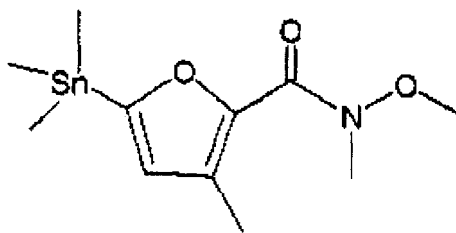


Etapa A



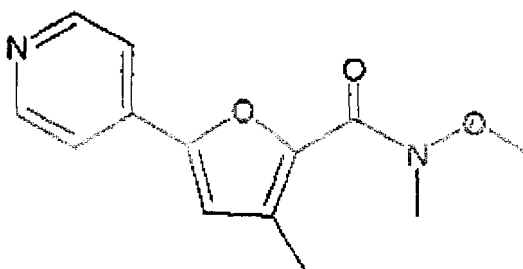
Se añadió NaOH (11,43 g, 280 mmol) en 20 ml de agua a una solución de 3-metilfuroato de metilo disponible comercialmente (20,0 g, 140 mmol) en 100 ml de MeOH. La solución amarillenta se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La TLC (EtOAc/hexano 1:9) no mostró material de partida. Se eliminó el MeOH y el pH de la solución acuosa se ajustó a 4 con HCl 1N. La suspensión se extrajo con acetato de etilo (5 x 100 ml). Las fases de acetato de etilo reunidas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. Se obtuvo ácido 3-metilfuroico como un sólido blanco (13,2 g, 73%) después de evaporar el disolvente. Se añadió trietilamina (14,4 ml, 100 mmol) a una mezcla de ácido 3-metilfuroico (8,60 g, 68 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (8,0 g, 82 mmol), EDC (15,7 g, 82 mmol) y HOBT (11,07 g, 82 mmol) en diclorometano (200 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se lavó con NaOH 1N (50 ml), HCl 1N (50 ml), salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El compuesto del epígrafe se obtuvo como un líquido incoloro tras la eliminación del disolvente. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 7,40 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

Etapa B



Se añadió gota a gota en aproximadamente 30 minutos una solución de bromo (2,22 ml, 43,1 mmol) en dicloroetano (5 ml) a una solución del compuesto del epígrafe de la Etapa A (6,0 g, 35,9 mmol) en dicloroetano (50 ml). El progreso de la bromación se controló por HPLC. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, hasta que no se apreció material de partida por HPLC. La solución se diluyó con diclorometano (100 ml). La solución se lavó entonces con solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml), salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El furano 5-bromado se obtuvo como un aceite amarillo (5,17 g, 58%) después de cromatografía (EtOAc/hexano 2:8). Se calentó a reflujo durante la noche una mezcla del 5-bromofurano anterior (5,17 g, 20,8 mmol), hexametildiestañio (7,5 g, 22,9 mmol), tetrakis (trifenilfosfina)paladio (1,2 g, 1 mmol) y trifenilfosfina (0,16 g, 0,62 mmol) en tolueno (20 ml). Se añadió agua (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases reunidas de acetato de etilo se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. La cromatografía ultrarrápida usando EtOAc/hexano 1:9 como eluyente dio el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): 6,50 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 0,38 (s, 9H).

Etapa C

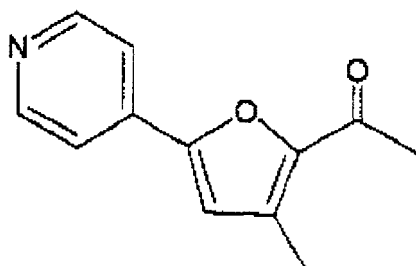


Se calentó hasta 100°C durante la noche una mezcla del compuesto del epígrafe de la Etapa B (1,40 g, 4,25 mmol), clorhidrato de 4-bromopiridina (1,65 g, 8,5 mmol), diisopropiletilamina (DIEA) (1,63 ml, 9,36 mmol), y tetrakis (trifenilfosfina)paladio (0,15 g, 0,13 mmol) en DMF (10 ml). Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases reunidas de acetato de etilo se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato

ES 2 295 068 T3

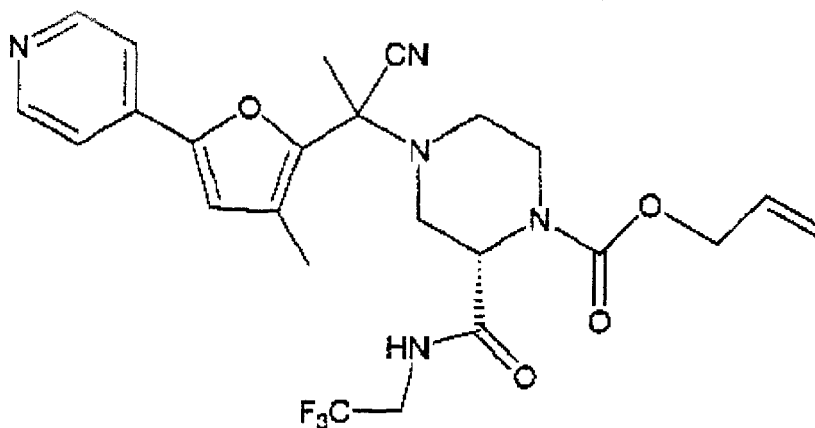
sódico. La cromatografía ultrarrápida usando EtOAc/hexano 1:1 como eluyente proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 8,66(d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 6 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

Etapa D



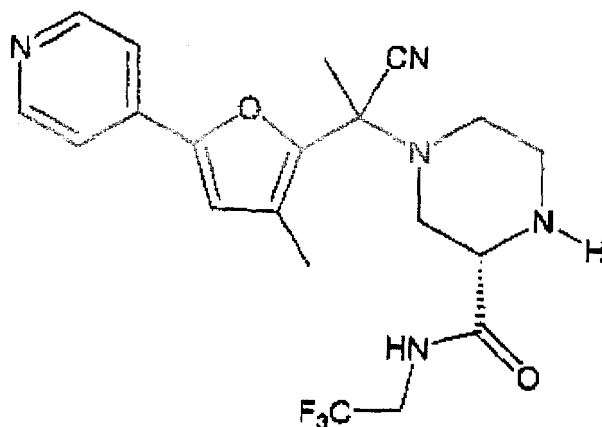
Se añadió lentamente solución 1,4 M de bromuro de metil magnesio (11,2 ml, 15,65 mmol) en una mezcla de tolueno y THF a una solución del compuesto del epígrafe de la Etapa C (0,77 g, 3,13 mmol) en THF (10 ml) a 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 2 horas. La TLC (EtOAc/hexano 3:7) no mostró material de partida. Se añadió agua (5 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las fases reunidas de acetato de etilo se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. La cromatografía ultrarrápida usando EtOAc/hexano 3:7 como eluyente dio el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro, RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 8,70 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 6 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

Etapa E



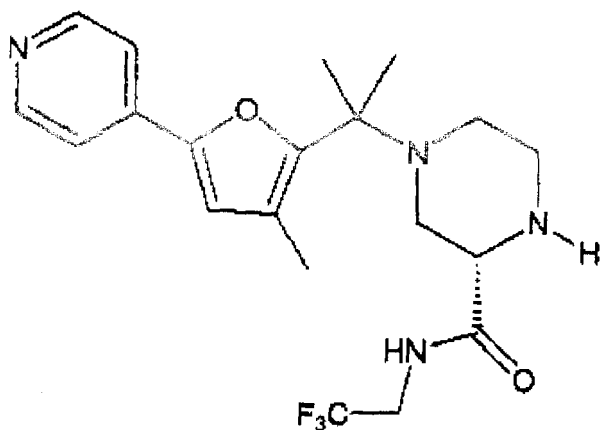
Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a una solución de piperazina protegida con Boc preparada como en el Ejemplo 12 Etapa A (0,98 g, 2,48 mmol) en diclorometano (10 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La TLC (EtOAc/hexano 1:1) no mostró material de partida. Se eliminaron los disolventes y se secaron a alto vacío durante 2 horas. El residuo se mezcló con el compuesto del epígrafe de la Etapa D (0,47 g, 2,34 mmol) y cianuro de trimetilsililo (3,11 ml, 23,4 mmol) y la mezcla se calentó a 60°C durante la noche. La LC-MS indicó que no quedaba cetona de partida. La mezcla se vertió en una solución en hielo de hidróxido amónico (10 ml). La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases reunidas de acetato de etilo se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. La cromatografía ultrarrápida usando EtOAc/hexano 1:1 como eluyente dio el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo claro. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): una mezcla 4:6 de diastereoisómeros 8,61 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,62 (m, 0,8H), 7,60 (m, 1,2H), 6,89 (s, 0,4H), 6,82 (s, 0,6H), 6,50 (s ancho, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,32 (m, 2H), 4,95 (m, 0,6H), 4,80 (m, 0,4H), 4,70 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,85 (m, 0,6H), 3,70 (m, 1H), 3,40 (m, 0,4H), 3,10 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,22 (s, 1,2H), 2,17 (s, 1,8H), 1,96 (s, 3H).

Etapa F

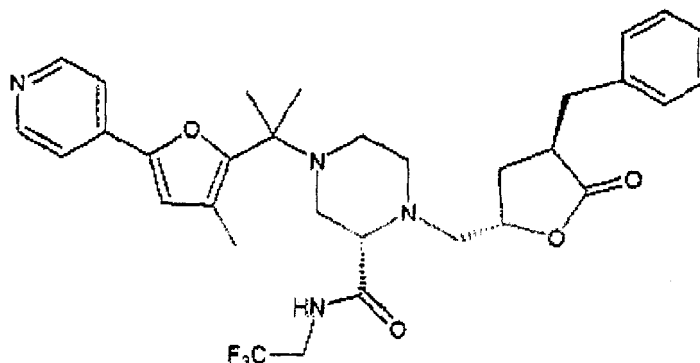


Se añadió ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (1,45 g, 9,30 mmol) a una solución del compuesto del epígrafe de la Etapa E (0,94 g, 1,86 mmol) en THF a temperatura ambiente. La solución marrón se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,21 g, 0,186 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante otros 20 min. El color de la solución viró a rojizo. La TLC (EtOAc) no mostró material de partida. Se añadió HCl 1N (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La fase acuosa se ajustó hasta pH = 10 y se extrajo con cloroformo (3 x 50 ml). Las fases de cloroformo reunidas se secaron sobre sulfato sódico. La cromatografía ultrarrápida (MeOH/CH₂Cl₂ 5:95) proporcionó el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo. RMN de ¹H: (CDCl₃, 400 MHz): una mezcla 4:6 de diastereoisómeros 8,70 (m, 1,2H), 8,61 (m, 0,8H), 7,64 (s ancho, 1H), 7,60 (m, 1,2H), 7,48 (m, 0,8H), 6,88 (s, 0,6H), 6,77 (s, 0,4H), 3,96 (m, 2H), 3,58 (m, 1 H), 3,20 (m, 1H), 2,96 (m, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,20 (m, 2H).

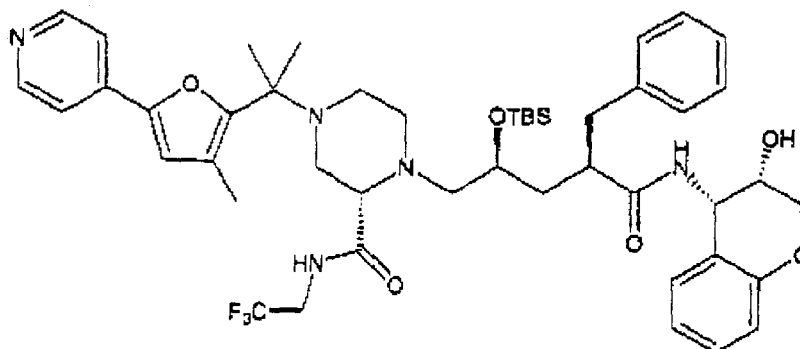
Etapa G



Se añadió bromuro de metilmagnesio (12 ml, 17 mmol, 1,4 M) a una solución del compuesto del epígrafe de la Etapa F (0,716 g, 1,7 mmol) en DME (10 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 30 min. La TLC no mostró material de partida (MeOH/CH₂Cl₂ 5:95). Se añadió agua (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases reunidas de acetato de etilo se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. La cromatografía ultrarrápida usando MeOH/CH₂Cl₂ 5:95 como eluyente dio el compuesto del epígrafe como un material gomoso. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 8,60 (d, J= 6 Hz, 2H), 7,45 (d, J= 6 Hz, 2H), 6,70 (s, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 2,83 (m, 4H), 2,48 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,60 (s, 6H).



Etapa I



155

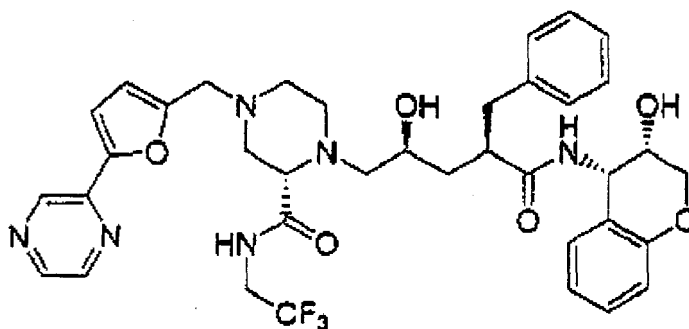
Etapa J

(\alpha R, \gamma S, 2 S)-N-((3 S, 4 S)-3, 4-dihidro-3-hidroxi-2 H-1-benzopirán-4-il)-\gamma-hidroxi-4-[1-metil-1-[3-metil-5-(4-piridinil)-2-furanil]etil]-\alpha-(fenilmetil)-2-[[2, 2, 2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

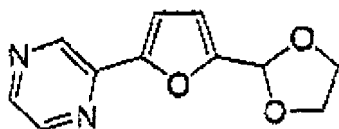
Se añadió solución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio (0,046 ml, 0,046 mmol) a una solución del compuesto del epígrafe de la Etapa I (34 mg, 0,039 mmol) en THF (1 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La TLC (EtOAc/hexano =1:1) no mostró reacción. Se añadieron otros 5 equivalentes de fluoruro de tetrabutilamonio. La solución se agitó a 60°C durante 1 h y a temperatura ambiente durante la noche. No se apreció material de partida por TLC. Se eliminó el disolvente. Se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido blanco después de TLC preparativa usando acetato de etilo como eluyente. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 9,10 (s ancho, 1H), 8,60 (d, J = 6Hz, 2H), 7,43 (d, J = 6Hz, 2H), 7,28 (m, 5H), 7,10 (m, 2H), 6,80 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 5,99 (d, J = 8Hz, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,00 (m, 3H), 3,80 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,40-3,10 (m, 11H), 2,20 (s, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,40 (m, 1H). LC-MS (M⁺+1)(EI) 764.

Ejemplo 58

(\alpha R, \gamma S, 2 S)-N-((3 S, 4 S)-3, 4-dihidro-3-hidroxi-2 H-1-benzopirán-4-il)-\gamma-hidroxi-\alpha-(fenilmetil)-4-[[5-(2-pirazinil)-2-furanil]metil]-2-[[2, 2, 2-trifluoroetil]-amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

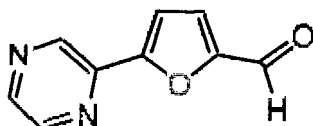


Etapa A



Se añadió diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (140 mg, 0,2 mmol) a una solución del estannano del Ejemplo 46 Etapa B (2 g, 6,6 mmol) y cloropirazina (756 mg, 6,6 mmol) en DMF (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 20 horas viendo que el estannano se consumía (por TLC). Este se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La solución diluida se lavó entonces con agua (2 X 100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío obteniendo un aceite marrón. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un aceite ligeramente amarillo que solidificó en reposo. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ8,99 (s, 1H), 8,53 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,43 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,26 (s, 1 H), 6,04 (s, 1H), 4,04-4,21 (m, 4 H).

Etapa B



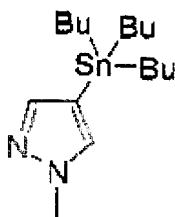
(α R, γ S, 2S)-N-((3S, 4S)-3, 4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(2-pirazinil)-2-furanilmetil]-2-]((2, 2, 2-trifluoroetil)amino)carbonil]-1-piperazinpentanamida

Ejemplo 59

Cn1nc(Cc2ccncc2-c3nn[nH]3)ccn1C(=O)N[C@H](C[C@@H](O)CC[C@H](C(=O)N[C@@H](c4ccccc4)[C@H](O)c5ccccc5O)C(=O)O)CBrc1cc[nH]1

Se añadió una solución de bromo (78 g, 160 mmol en 50 ml de cloroformo) gota a gota a temperatura ambiente a una solución de 1-metilpirazol (10 g, 122 mmol) en cloroformo (100 ml). La solución de reacción se llevó a reflujo durante 8 horas. Luego se diluyó con cloroformo (200 ml) y se añadió NaOH 1 N hasta que se obtuvo una solución transparente. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró dando un aceite ligeramente amarillo. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con hexanos/acetato de etilo = 100/1,5 como eluyente obteniendo 4-bromo-1-metilpirazol como un aceite incoloro. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.44 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 3.89 (s, 3 H).

Etapa B



5

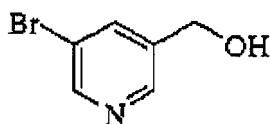
10

15

20

Se añadió a -78°C n-butil litio (2,5M en hexanos, 17 ml, 42,4 mmol) a una solución de 4-bromo-1-metilpirazol (15 g, 38,5 mmol) en éter (150 ml). Después se agitó la solución de reacción a -78°C durante 30 minutos, se añadió cloruro de tributilestano (11,5 ml, 42,4 mmol). Se agitó a -60°C durante 1 hora y se calentó hasta temperatura ambiente, a la cual se agitó una hora más. Luego se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con agua (200 ml) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con hexanos/acetato de etilo = 10/1 como eluyente obteniendo 1-metil-4-tributylestannilpirazol como una cera blanca. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,42 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 3,93 (s, 3 H), 1,28-1,55 (m, 18 H), 0,91 (t, $J = 15$ Hz, 9 H).

Etapa C



25

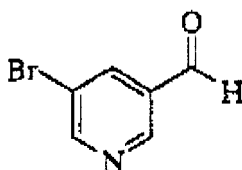
30

35

40

Se añadió ácido 5-bromonicotínico (40 g, 198 mmol) en pequeñas porciones para mantener la temperatura de la solución de reacción por debajo de 40°C a una solución de complejo borano-tetrahidrofurano (1 M en THF, 800 ml) en THF (250 ml). Después de la adición, la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se inactivó con solución de hidróxido sódico (1 N, 1L). La mezcla inactivada se calentó hasta reflujo durante 12 horas. Se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo 4 veces (500 ml cada vez). La fase orgánica reunida se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró obteniendo el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro. Este se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,59 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H), 8,49 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 4,74 (s, 2 H).

Etapa D



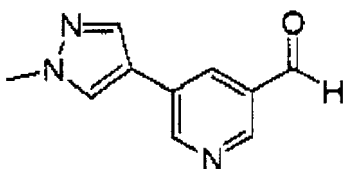
45

50

55

Se añadió óxido de manganeso (IV) (210 g, 2,4 mol) a una solución del alcohol de la etapa anterior (22,5 g, 120 mmol) en THF (1000 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se filtró y el sólido se lavó con acetato de etilo 3 veces (200 ml cada vez). Los filtrados reunidos y las aguas de lavado se concentraron y purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo/hexanos 1/1 como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 10,08 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 8,95 (d, $J=0,6$ Hz, 1 H), 8,30 (d, $J=0,6$ Hz, 1 H).

Etapa E



60

65

ES 2 295 068 T3

Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (37,5 mg, 0,03 mmol) a una solución de 1-metil-4-tributilestannilpirazol de la Etapa B (519 mg, 1,4 mmol) y 3-bromo-5-piridincarboxaldehído (200 mg, 1,08 mmol) en xileno (10 ml). Después de reflujo durante 4 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Esta se diluyó con tolueno (100 ml). Luego se añadió fluoruro potásico (5 g) en agua (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se filtró. El filtrado se lavó con agua (20 ml) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El producto bruto se purificó en TLC preparativa (2000 micrómetros, CH₂Cl₂/acetona/amoníaco 2N en metanol = 10/10/1) dando el compuesto del epígrafe como un sólido pálido. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 10,15 (s, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 3,99 (s, 3 H).

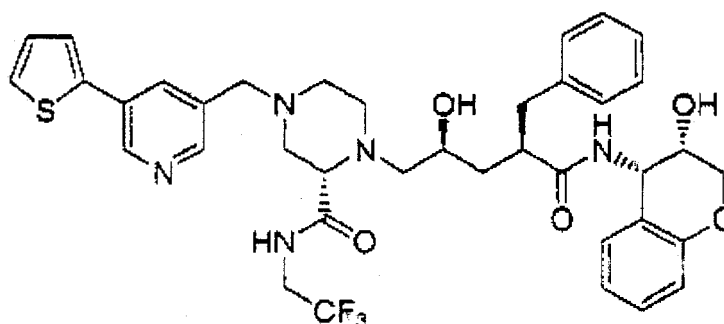
Etapa F

(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-4-[[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-piridinil]metil]-α-(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

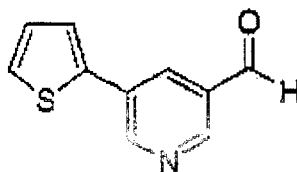
Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (28 mg, 0,13 mmol) a una solución del aldehído de la etapa anterior (21 mg, 0,11 mmol) y el penúltimo del Ejemplo 12 Etapa D (50 mg, 0,09 mmol) en DCE (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y se purificó en TLC preparativa (2000 micrómetros, CH₂Cl₂/acetona/2N NH₃ en metanol = 47,5/47,5/5 como eluyente) dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,65 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,98 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 0,4 Hz, 1 H), 7,18-7,28 (m, 5 H), 7,07-7,11 (m, 2 H), 6,80 (dt, J = 7,6, 1,2 Hz, 1 H), 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,16 (d, J = 4 Hz, 1 H), 4,07-4,10 (m, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 3,85-3,91 (m, 1 H), 3,74-3,76 (m, 2 H), 3,60 (s, 2 H), 2,93-3,15 (m, 5 H), 2,74-2,79 (m, 2 H), 2,60-2,67 (m, 3 H), 2,40-2,55 (m, 4 H), 2,02-2,14 (m, 1 H), 1,37-1,44 (m, 1 H). LC-MS (M⁺ +1) (EI) 736,5.

Ejemplo 60

(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-4-[[5-(2-tienil)-3-piridinil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida



Etapa A



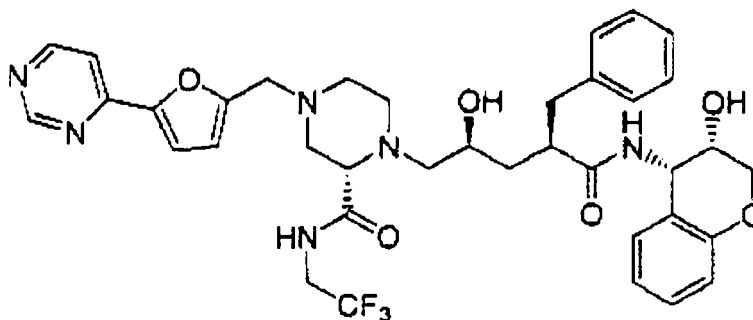
Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (19 mg, 0,02 mmol) a una solución de 2-tributilestannilfurano (241 mg, 0,65 mmol) y 3-bromo-5-piridincarboxaldehído del Ejemplo 59 Etapa D (100 ml, 0,54 mmol) en xileno (5 ml). Después de reflujo durante 4 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se diluyó con tolueno (50 ml) y luego se añadió fluoruro potásico (2 g) en agua (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se filtró. El filtrado se lavó con agua (20 ml) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El producto bruto se purificó en TLC preparativa (2000 micrómetros, hexanos/éter = 1/1) dando el compuesto del epígrafe como un sólido pálido. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 10,17 (s, 1 H), 9,10 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,96 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,32 (t, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,43-7,48 (m, 1 H), 7,16-7,19 (m, 1H).

ES 2 295 068 T3

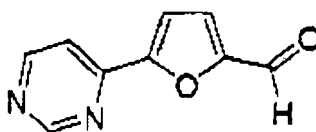
CH₂Cl₂/acetona/NH₃ 2N en metanol = 47,5/47,5/5 como eluyente) dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,76 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,82 (dd, J = 1,2, 1,6 Hz, 1 H), 7,52-7,57 (m, 2 H), 7,18- 7,28 (m, 5 H), 7,06-7,13 (m, 2 H), 6,81 (t, J=7,2, 1 H), 6,73 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 5,16 (d, J=4 Hz, 1 H), 4,07-4,08 (m, 2 H), 3,74-3,91(m 3 H), 3,63 (s, 2 H), 2,93-3,15 (m, 5 H), 2,62-2,78 (m, 5 H), 2,38-2,54 (m, 5 H), 2,02-2,14 (m, 1 H), 1,37-1,44 (m, 1 H). LC-MS (M⁺ +1) (EI) 738,5.

Ejemplo 62

(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-4-[[5-(4-pirimidinil)-2-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida



Etapa A



Se añadió trietilamina (70 μl, 0,5 mmol) y paladio sobre carbón (10 mg) a una solución del intermedio de cloropiridilo (100 mg, 0,4 mmol) en metanol (5 ml). Se aplicó hidrógeno en una botella y la reacción se controló por HPLC. Después de agitar en atmósfera de hidrógeno durante 12 horas se filtró la mezcla de reacción. El filtrado se concentró obteniendo un sólido pálido. El sólido obtenido se agitó en una mezcla de THF (10 ml) y HCl (1 N, 10 ml) durante 10 horas. Se añadió acetato de etilo (100 ml) y se lavó con solución de NaOH (1 N, 15 ml) y salmuera. La fase orgánica se concentró y se purificó en TLC preparativa (2000 micrómetros, hexanos/acetato de etilo = 1/1) obteniendo el compuesto del epígrafe como un sólido pálido. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 9,77 (s, 1 H), 9,29 (d, J=1,2 Hz, 1 H), 8,85 (d, J=5,1 Hz, 1 H), 7,84 (dd, J=3,9, 1,2 Hz, 1 H), 7,46 (d, J=3,6 Hz, 1 H), 7,38 (d, J=3,9 Hz, 1 H).

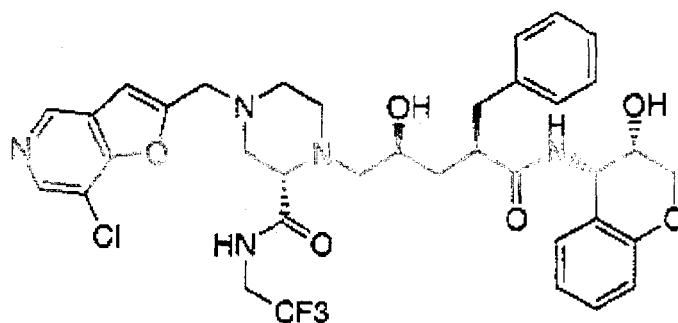
Etapa B

(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-4-[[5-(4-pirimidinil)-2-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

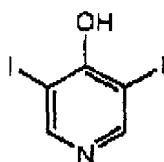
Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (28 mg, 0,13 mmol) a una solución del aldehído de la etapa anterior (21 mg, 0,11 mmol) y el penúltimo preparado como en el Ejemplo 12 Etapa D (50 mg, 0,09 mmol) en DCE (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas y se purificó en TLC preparativa (2000 micrómetros, CH₂Cl₂/acetona/NH₃ 2N en metanol = 47,5/47,5/5 como eluyente) obteniendo el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 9,04 (s, 1 H), 8,72 (d, J=5,2 Hz, 1 H), 7,75 (dd, J=1,2, 4,0 Hz, 1 H), 7,36 (d, J=3,6 Hz, 1 H), 7,20- 7,27 (m, 4 H), 7,07-7,19 (m, 3 H), 6,82 (t, J = 7,2, 1 H), 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,57 (d, J=3,6 Hz, 1 H), 5,15 (d, J = 4 Hz, 1 H), 4,07-4,08 (m, 2 H), 3,74-3,91(m 3 H), 3,63 (s, 2 H), 2,93-3,15 (m, 5 H), 2,62-2,78 (m, 5 H), 2,38-2,54 (m, 5 H), 2,02-2,14 (m, 1 H), 1,37-1,44 (m, 1 H). LC-MS (M⁺ +1) (EI) 723,5.

Ejemplo 63

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-[(7-clorofuro[3,2-c]piridin-2-il)metil]-N-((3*S,4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

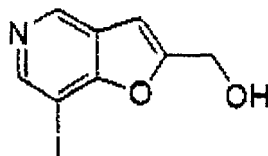


Etapa A



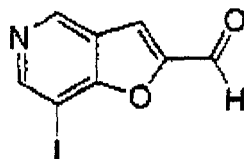
Se añadió *N*-yodosuccinimida (189 g, 841 mmol) a una suspensión de 4-hidroxipiridina (40 g, 421 mmol) en metanol (1 l). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 10 horas. Después de que se enfrió hasta temperatura ambiente se filtró. El sólido se lavó con metanol (2 X 500 ml) y se secó a alto vacío durante la noche dando el compuesto del epígrafe como un polvo pálido. RMN de ^1H (DMSO, 300 MHz): δ 8,25 (s).

Etapa B



Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (3,4 g, 2,8 mmol) y yoduro de cobre(I) (2,2 g, 11,5 mmol) a una solución de 4-hidroxi-3,5-diiodopiridina (40 g, 115 mmol) en pirrolidina (200 ml). Se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se introdujo muy lentamente alcohol propargílico (3,3 g, 58 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 10 horas se eliminó el disolvente. El residuo se disolvió en THF (200 ml) y la solución obtenida se llevó a reflujo durante 2 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo (500 ml) y bicarbonato sódico saturado (200 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CD_3OD , 300 MHz): δ 8,75 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 6,99 (s, 1H), 4,74 (s, 2 H).

Etapa C

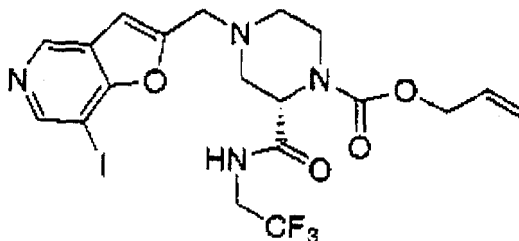


Se añadió óxido de manganeso(IV) (40 g, 409 mmol) a una solución del alcohol de la etapa anterior (5,62 g, 20,4 mmol) en DMF (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Luego se filtró. El sólido se lavó con metanol a ebullición seis veces (100 ml cada vez). El filtrado reunido y las aguas de lavado se

ES 2 295 068 T3

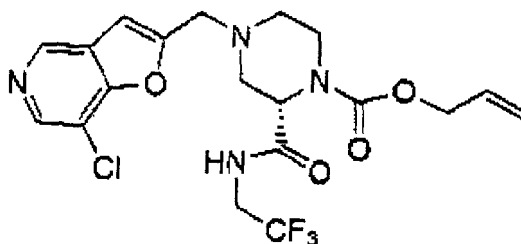
concentraron obteniendo el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 9,91 (s, 1 H), 9,11 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H).

Etapa D



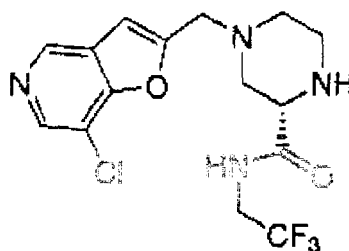
Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (3,66 g, 17,3 mmol) a una solución del aldehído de la etapa anterior (3,14 g, 11,5 mmol) y el intermedio de piperazina del Ejemplo 12 Etapa A (3,4 g siguiendo la eliminación del BOC con ácido trifluoroacético, 11,5 mmol) en DCE (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de haberse evaporado la mayor parte del disolvente, el residuo se distribuyó entre acetato de etilo (200 ml) y bicarbonato sódico saturado (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con hexanos/acetato de etilo = 1/1 como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,77 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 5,91-5,98 (m, 1 H), 5,25-5,36 (m, 2 H), 4,83-4,87 (m, 1 H), 4,66 (s, 1 H), 4,00 (s ancho, 1 H), 3,84 (dd, $J=15,2$, 37,6 Hz, 2 H), 3,55 (d, $J=10,8$ Hz, 1 H), 3,20 (s ancho, 1 H), 2,93 (d, $J=10,8$ Hz, 1 H), 2,32-2,41 (m, 2 H), 1,66 (s ancho, 2 H).

Etapa E



Se agitó a 110°C durante 6 horas una solución del intermedio de la etapa anterior (2 g, 3,62 mmol) y cloruro de cobre(I) (1,8 g, 18,1 mmol) en DMF (15 ml). La HPLC mostró que el material de partida se había consumido. Este se repartió entre acetato de etilo (500 ml) y hidróxido amónico concentrado (300 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con hexanos/acetato de etilo = 1/2 como eluyente obteniendo el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,76 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 5,90-5,97 (m, 1 H), 5,24-5,35 (m, 2 H), 4,83-4,87 (m, 1 H), 4,66 (s, 1 H), 3,84 (dd, $J=15,2$, 37,6 Hz, 2 H), 3,60 (s ancho, 1 H), 3,55 (d, $J=10,8$ Hz, 1 H), 2,99 (s ancho, 1 H), 2,93 (d, $J=10,8$ Hz, 1 H), 2,32-2,41 (m, 2 H), 1,66 (s ancho, 2 H).

Etapa F



Se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos una suspensión de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (183 mg, 0,2 mmol) y 1,4-bis(difenilfosfino)butano (85,3 mg, 0,2 mmol) en THF (20 ml). Luego se transfirió a una solución del intermedio de la etapa anterior (910 mg, 1,97 mmol) y ácido tiosalicílico (380 mg, 2,46 mmol) en THF (5 ml).

Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 horas la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y solución de hidróxido sódico (1N, 100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo/amoníaco 2N en metanol = 95/5 como eluyente dando el compuesto del epígrafe como una goma ligeramente amarilla. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,76 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 7,76 (s ancho, 1 H), 6,79 (s, 1 H), 3,84-4,02 (m, 2 H), 3,80 (d, $J=3,2$ Hz, 2 H), 3,56 (dd, $J=3,6, 6,8$ Hz, 1 H), 2,86-3,06(m, 3 H), 2,49-2,73 (m, 3 H).

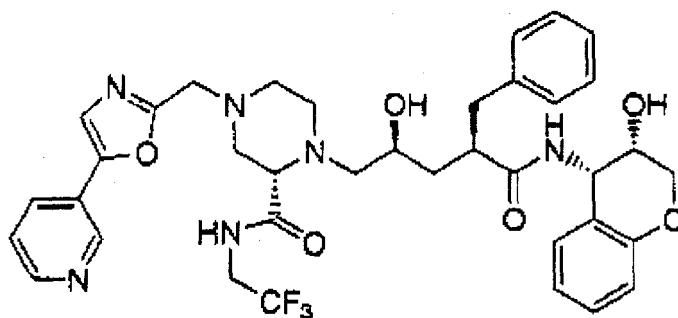
Etapa G

(\alpha R, \gamma S, 2S)-4-[(7-clorofuro[3,2-c]piridin-2-il)metil]-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-\gamma-hidroxi-\alpha-(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

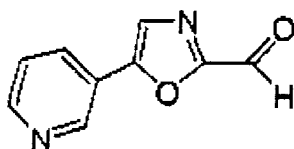
Se calentó a reflujo durante 24 horas una solución del intermedio de piperazina de la etapa anterior (378 mg, 1 mmol) y el epóxido del Ejemplo 1, Etapa P (394 mg, 1 mmol) en metanol (10 ml). Después de evaporar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo/amoníaco 2N en metanol = 98/2 como eluyente obteniendo un sólido blanco (485 mg). El sólido obtenido se disolvió en metanol (10 ml) y se añadió HCl (1 N en éter, 3 ml). La solución obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Después de eliminar el disolvente el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo/amoníaco 2N en metanol = 98/2 como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,92-8,97 (m, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 7,20-7,32 (m, 5 H), 7,05-7,15 (m, 2 H), 6,77-6,82 (m, 2 H), 5,93 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 5,14-5,18 (m, 1 H), 4,07-4,24 (m, 1 H), 3,96-4,04 (m, 2 H), 3,67-3,87 (m, 5 H), 3,45-3,46 (m, 1 H), 3,37 (s ancho, 1 H), 2,62-3,04 (m, 8 H), 2,44-2,53 (m, 2 H), 2,02-2,14 (m, 1 H), 1,37-1,44 (m, 1H). LC-MS ($\text{M}^+ + 1$) (EI) 730,5.

Ejemplo 64

(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-\gamma-hidroxi-\alpha-(fenilmetil)-4-[[5-(3-piridinil)-2-oxazolil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida



Etapa A



Se enfrió hasta -77°C una solución de 5-(pirid-3-il)oxazol (4,0 g, 27,4 mmol) en THF (100 ml) y se añadió butil litio (2,5 M en hexanos, 13,1 ml, 32,8 mmol). Después se agitó a -78°C durante 30 minutos y se añadió N-formilmorfolina (0,63 ml, 82,1 mmol). La solución de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente, a la que se agitó durante 10 horas. Luego se añadió acetato de etilo (200 ml) y la solución diluida se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico (200 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con hexanos/acetato de etilo 1/1 como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un sólido ligeramente amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,80 (s, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 8,68 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 8,07-8,10 (m, 1 H), 7,20 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 7,41-7,45 (m, 1 H).

ES 2 295 068 T3

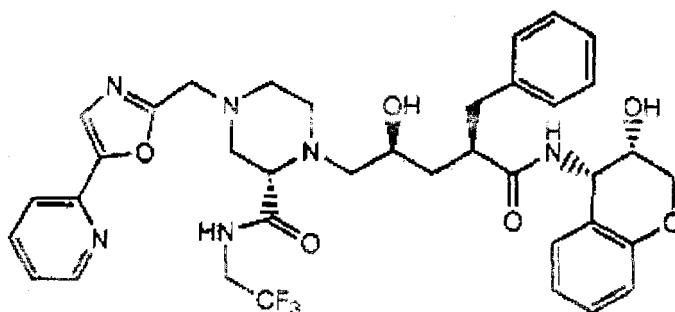
Etapas B

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-(($3S, 4S$)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(3-piridinil)-2-oxazolil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]aminolcarbonil]-1-piperazinpentanamida

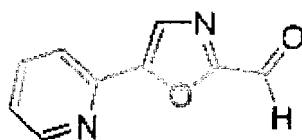
Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (28 mg, 0,13 mmol) a una solución del aldehído de la etapa anterior (16 mg, 0,09 mmol) y el penúltimo del Ejemplo 12 Etapa D (50 mg, 0,09 mmol) en DCE (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se purificó en TLC preparativa (2000 micrómetros, CH₂Cl₂/acetona/NH₃ 2N en metanol = 47,5/47,5/5 como eluyente) dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,91 (d, J=1,6 Hz, 1 H), 8,52 (d, J=4,8 Hz, 1 H), 8,14 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,51-7,54 (m, 1H), 7,07-7,26 (m, 7 H), 6,82 (t, J=7,2, 1 H), 6,73 (d, J=8,0 Hz, 1H), 5,16 (d, J=4 Hz, 1 H), 4,07-4,08 (m, 2 H), 3,80-3,96 (m, 1 H), 3,73-3,78 (m, 5 H), 3,13-3,16 (m, 1 H), 2,83-3,06 (m, 3 H), 2,57-2,78 (m, 4 H), 2,40-2,49 (m, 4 H), 2,02-2,14 (m, 1 H), 1,37-1,44 (m, 1 H). LC-MS (M⁺ +1) (EI) 723,7.

Ejemplo 65

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-(($3S, 4S$)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(2-piridinil)-2-oxazolil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida



Etapas A



Se enfrió hasta -78°C una solución de 5-(pirid-2-il)oxazol (4,0 g, 27,4 mmol) en THF (100 ml) y se añadió butil litio (2,5 M en hexanos, 13,1 ml, 32,8 mmol). Después se agitó a -78°C durante 30 minutos, se añadió N-formilmorfolina (0,63 ml, 82,1 mmol). La solución de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 10 horas. Se añadió acetato de etilo (200 ml) y la solución diluida se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico (200 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con hexanos/acetato de etilo 1/1 como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un sólido ligeramente amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,69 (s, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 7,98-8,00 (m, 1 H), 7,82-7,89 (m, 2 H), 7,36-7,25 (m, 1 H).

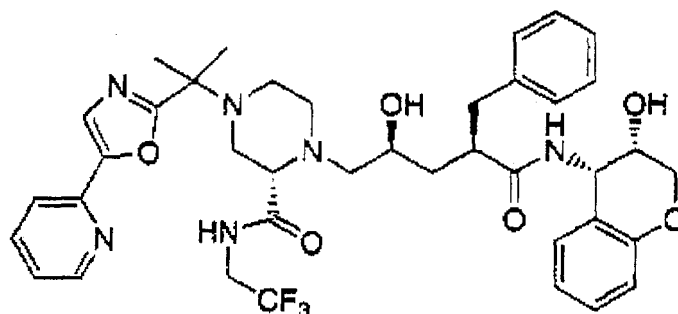
Etapas B

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-(($3S, 4S$)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(2-piridinil)-2-oxazolil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

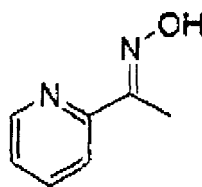
Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (28 mg, 0,13 mmol) a una solución del aldehído de la etapa anterior (16 mg, 0,09 mmol) y el penúltimo del Ejemplo 12 Etapa D (50 mg, 0,09 mmol) en DCE (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se purificó en TLC preparativa (2000 micrómetros, CH₂Cl₂/acetona/NH₃ 2N en metanol = 47,5/47,5/5 como eluyente) dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,58 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,90 (t, J=1,6 Hz, 1H), 7,80 (t, J=1,6 Hz, 1H), 7,68-7,69 (m, 1H), 7,36-7,39 (m, 1 H), 7,09-7,25 (m, 7 H), 6,83 (t, J=7,2, 1H), 6,73 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 5,16 (d, J=4 Hz, 1 H), 4,07-4,08 (m, 2 H), 3,80-3,96 (m, 1 H), 3,73-3,78 (m, 5 H), 3,13-3,16 (m, 1 H), 2,83-3,06 (m, 3 H), 2,57-2,78 (m, 4 H), 2,40-2,49 (m, 4 H), 2,02-2,14 (m, 1 H), 1,37-1,44 (m, 1 H). LC-MS (M⁺ +1) (EI) 723,7.

Ejemplo 66

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[1-metil-1-[5-(2-piridinil)-2-oxazolil]etil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

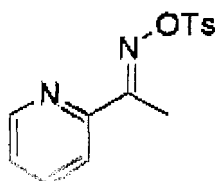


Etapa A



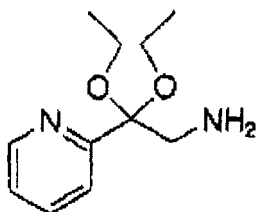
Se añadió a hidróxido sódico acuoso (20%, 70 ml) una solución de clorhidrato de hidroxilamina (25 g, 360 mmol) en agua (50 ml). Se añadió a esta solución agitada 2-acetilpiridina (36,3 g, 300 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C a la que se agitó durante 3 horas formando un precipitado blanco. Se filtró y el sólido se lavó con agua enfriada en hielo (300 ml). El sólido obtenido se disolvió en 600 ml de agua a ebullición. El agua caliente se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente formando unas agujas blancas. El sólido cristalino se lavó con agua enfriada en hielo (300 ml) y se secó a alto vacío durante la noche dando el compuesto del epígrafe. RMN de ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 8,56 (d, $J=0,8$ Hz, 1 H), 7,80 (d, $J=1,6$ Hz, 1 H), 7,75 (dd, $J=1,6, 6,0$ Hz, 1 H), 7,32 (dd, $J=6,0, 2,4$ Hz, 1 H), 2,19 (s, 3 H).

Etapa B



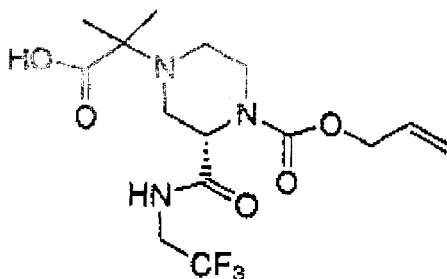
Se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas para formar un precipitado marrón una solución de la oxima de la etapa anterior (31 g, 228 mmol) y cloruro de p-toluensulfonilo (54,3 g, 285 mmol) en piridina (100 ml). Se añadieron 500 ml de agua enfriada en hielo mientras se agitaba. El precipitado marrón inicialmente formado se disolvió seguido por la formación de un precipitado blanco. Este precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua enfriada en hielo (3 X 200 ml). Se secó a alto vacío hasta peso constante dando el compuesto del epígrafe. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,61 (ddd, $J=1,0, 1,8, 4,9$ Hz, 1 H), 7,48 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,82 (dt, $J=0,9, 8,1$ Hz, 1 H), 7,70 (dt, $J=1,8, 7,7$ Hz, 1 H), 7,32-7,39 (m, 3 H), 2,46 (s, 6 H).

Etapa C



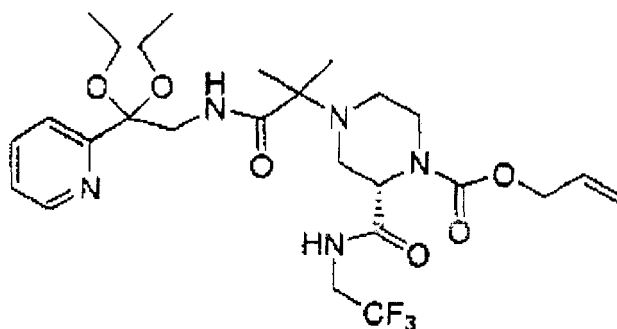
Se añadió etóxido potásico (17,8 g, 211,4 mmol) a 0°C a una solución del tosilato de la etapa anterior (60 g, 205,2 mmol) en etanol (1 l). Se calentó lentamente hasta temperatura ambiente, a la que se agitó durante 1 hora. Se diluyó luego con 1 l de etanol anhidro y se burbujó HCl gas durante una hora para apreciar algo de precipitado. Se concentró. El residuo se repartió entre cloruro de metileno (500 ml) y carbonato sódico saturado (aproximadamente 500 ml obteniendo pH=10). La fase orgánica se concentró y se destiló a vacío obteniendo el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,67-8,70 (m, 1 H), 7,71-7,80 (m, 2H), 7,20- 7,24 (m, 1 H), 3,35-3,49 (m, 4 H), 3,21 (s, 2 H), 1,21-1,28 (m, 6 H).

Etapa D



Se añadió trietilamina a una solución del intermedio de piperazina del Ejemplo 12, Etapa A (1 g, 3,39 mmol después de la eliminación del grupo BOC con ácido trifluoroacético) y trifluorometanosulfonato de plata (725 mg, 2,82 mmol) en THF (5 ml). Mientras se agitaba, se introdujo lentamente (en 1,5 horas) con una bomba de jeringa una solución de ácido 2-bromo-2-metilpropiónico (472 mg, 2,82 mmol) en 5 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas después de las adiciones. Luego se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo/metanol 10/1 como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,02 (s ancho, 1 H), 6,98 (s ancho, 1 H), 5,90-6,00 (m, 1 H), 5,24-5,28 (m, 2 H), 5,65 (s ancho, 1 H), 4,16 (s ancho, 1 H), 2,90-2,93 (m, 1 H), 2,55-2,57 (m, 1 H), 2,40-2,41 (m, 1 H), 1,59-1,61 (m, 1H).

Etapa E

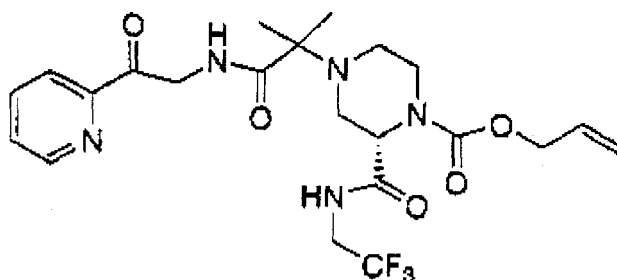


Se añadieron hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-N,N,N',N'-tetrametiluronio (4,77 g, 12,6 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (1,7 g, 12,6 mmol) y diisopropiletilamina (4,56 ml, 26,2 mmol) a una solución del ácido carboxílico de la etapa anterior (2 g, 5,24 mmol) y el aminoacetal de la Etapa C (1,33 g, 6,3 mmol) en DMF (20 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 horas, la solución de reacción se repartió entre acetato de etilo (300 ml) y agua (300 ml). La fase orgánica se lavó con agua (200 ml) y salmuera. Se secó sobre sulfato sódico anhidro,

ES 2 295 068 T3

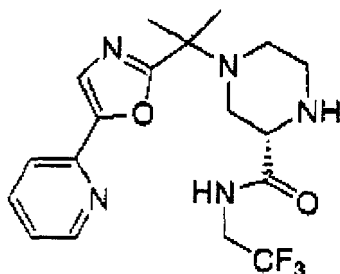
se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 1/2 hexanos/acetato de etilo como eluyente obteniendo el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,66 (d, $J=4,8$ Hz, 1 H), 7,70 (d, $J=3,6$ Hz, 2 H), 7,27 (m, 1 H), 6,63 (t, $J=6,1$ Hz, 1 H), 5,89- 5,99 (m, 1 H), 5,26-5,35 (m, 2 H), 4,65 (d, $J=4,8$ Hz, 3 H), 4,19 (dd, $J=8,0$, 13,6 Hz, 1 H), 3,92 (s ancho, 2 H), 3,57-3,68 (m, 3 H), 3,27-3,40 (m, 3 H), 2,82 (s, 2 H), 2,79 (s ancho, 1 H), 2,49 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 2,29 (dd, $J=4,0$, 8,0 Hz, 1 H), 2,14 (dt, $J=3,2$, 11,6 Hz, 1 H), 1,20-1,25 (2t, $J=7,2$ Hz, 6 H), 1,11 (s, 3H), 1,03 (s, 3 H).

Etapa F



Se disolvió el acetal de la etapa anterior (1,6 g, 2,79 mmol) en THF (10 ml) y se añadió HCl (6 N, 10 ml). La solución de reacción se agitó a 70°C durante 12 horas hasta que se consumió el acetal (por TLC). Se diluyó con 200 ml de acetato de etilo y se añadió solución de hidróxido sódico 1N hasta pH=10. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo/metanol 10/1 como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,70-8,1 (m, 1 H), 8,00 (dt, $J=0,4$, 6,8 Hz, 1 H), 7,86 (dt, $J=1,6$, 6,0 Hz, 1H), 7,51 (ddd, $J=1,2$, 4,8, 7,6 Hz, 1 H), 6,66 (s ancho, 1 H), 5,89- 5,99 (m, 1 H), 5,27-5,34 (m, 2 H), 5,11 (dd, $J=6,8$, 19,6 Hz, 1 H), 4,80-4,86 (m, 2 H), 4,68 (d, $J=4,2$ Hz, 2 H), 4,00-4,09 (m, H), 3,72 (d, $J=12$ Hz, 1 H), 3,45-3,50 (m, 1 H), 3,27 (t, $J=10,4$ Hz, 1 H), 2,91 (d, $J=10,4$ Hz, 1 H), 2,45 (dd, $J=4,0$, 12,0 Hz, 1 H), 2,35 (dt, $J=2,8$, 12 Hz, 1 H), 1,30 (s, 3 H), 1,27 (s, 3 H).

Etapa G



Se disolvió la cetoamida de la etapa anterior (930 mg, 1,86 mmol) en 6 ml de ácido sulfúrico fumante. Se agitó a 55- 60°C durante 15 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se vertió cuidadosamente en hielo-agua (20 ml). Mientras se agitaba la solución acuosa, se añadió lentamente hidróxido potásico (sólido) hasta pH=12. Se extrajo con acetato de etilo 3 veces (100 ml cada vez). El extracto reunido se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo/metanol 100/12 como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un vidrio incoloro. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,64 (t, $J=4,8$ Hz, 1 H), 8,19 (s ancho, 1 H), 7,74-7,80 (m, 1 H), 7,59-7,65 (m, 2 H), 7,23-7,28 (m, 1 H), 3,92-4,03 (m, 2 H), 3,51 (dd, $J=3,6$, 5,6 Hz, 1 H), 2,84-2,99 (m, 2 H), 2,76-2,82 (m, 1 H), 2,56- 2,64 (m, 3 H), 1,62 (s, 3 H), 1,61 (s, 3 H). LC-MS ($\text{M}^+ +1$) (EI) 398,3, 399,3.

Etapa H

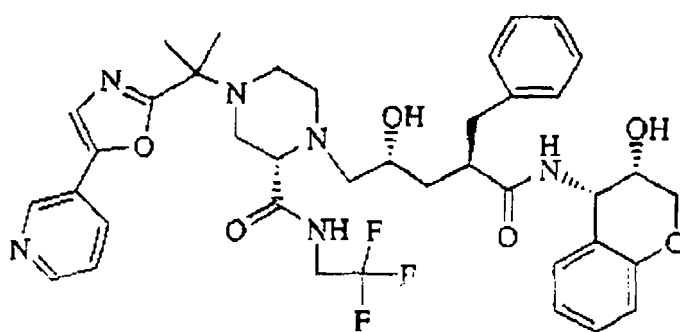
(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)-\gamma-hidroxi-\alpha-(fenilmetil)-4-[1-metil-1-[5-(2-piridinil)-2-oxazolil]etil]-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

Se llevó a reflujo durante 2 días una solución del intermedio de la etapa anterior (470 mg, 1,18 mmol) y el epóxido del Ejemplo 1, Etapa P (535,2 mg, 1,36 mmol) en etanol (10 ml). Después de evaporar el disolvente el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo/metanol 10/1 como eluyente obteniendo un sólido blanco (580 mg) (LC-MS ($\text{M}^+ +1$) (EI) 791,5). El sólido obtenido se disolvió en metanol (10

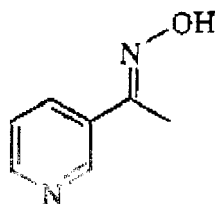
ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió HCl (1 N en éter, 10 ml) y la solución de reacción se calentó hasta temperatura ambiente, a la que se agitó durante 10 horas. Se evaporó el disolvente. El residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) e hidróxido potásico 1 N (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo/metanol 10/1 como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8,58 (dt, J=1,2, 4,8 Hz, 1 H), 7,91 (dt, J=1,6, 7,6 Hz, 1 H), 7,78 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,36-7,39 (m, 1 H), 7,05-7,22 (m, 7 H), 6,80 (t, J=7,2 Hz, 1 H), 6,72 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 5,14 (d, J=4,1 Hz, 1 H), 4,06 (s, 2 H), 3,91-4,01 (m, 1 H), 3,70-3,87 (m, 3 H), 3,28-3,31 (m, 2 H), 3,08 (dd, J=3,3, 7,2 Hz, 1 H), 2,95-3,02 (m, 2 H), 2,87-2,94 (m, 2 H), 2,62-2,79 (m, 3 H), 2,49 (t, J=8,4 Hz, 1 H), 2,31-2,44 (m, 3 H), 1,98-2,05 (m, 1 H), 1,61 (s, 3 H), 1,60 (s, 3 H), 1,33-1,40 (m, 1 H). LC-MS (M⁺+1) (EI) 751,5

Ejemplo 67

(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)-γ-hidroxi-4-[1-metil-1-[5-(3-piridinil)-2-oxazolil]etil]-α-(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

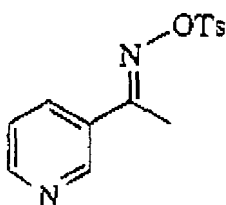


Etapa A



Se añadió a hidróxido sódico acuoso (20%, 70 ml) una solución de clorhidrato de hidroxiamina (25 g, 360 mmol) en agua (50 ml). Se añadió a esta solución agitada 2-acetilpiridina (36,3 g, 300 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C a la que se agitó durante 3 horas formando un precipitado blanco. Se filtró y el sólido se lavó con agua enfriada en hielo (300 ml). El sólido obtenido se disolvió en 600 ml de agua a ebullición. La solución de agua caliente se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente formando agujas blancas. Se filtró. El sólido cristalino se lavó con agua enfriada en hielo (300 ml) y se secó a alto vacío durante la noche dando el compuesto del epígrafe. RMN de ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 8,82 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,54 (dd, J=1,6, 4,9 Hz, 1 H), 7,99 (dt, J=4,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J=4,7, 8,0, Hz 1H), 2,16 (s, 3 H).

Etapa B



5

10

15



25

30

35

40

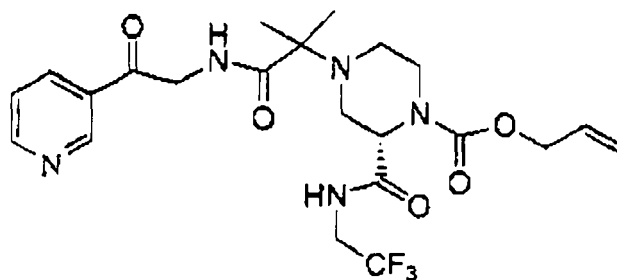


55

60

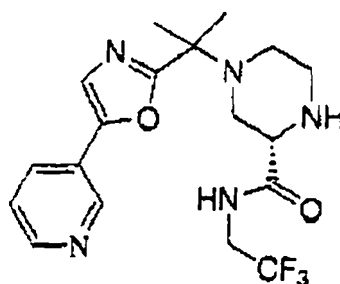
65

Etapa E



Se disolvió el acetal de la etapa anterior (1,7 g, 2,96 mmol) en THF (10 ml) y se añadió HCl (6 N, 10 ml). La solución de reacción se agitó a 70°C durante 12 horas, hasta que se consumió el acetal. Se diluyó con 200 ml de acetato de etilo y se añadió solución 1N de hidróxido sódico hasta pH=10. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo/metanol 10/1 como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,19 (s, 1 H), 8,82 (d, J=3,7 Hz, 1 H), 8,33 (s ancho, 1 H), 8,23 (dt, J=2,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,46 (dd, J=4,9, 7,8 Hz, 1 H), 6,76 (s ancho, 1 H), 5,88-6,01 (m, 1 H), 5,27-5,36 (m, 2 H), 4,74-4,94 (m, 2 H), 4,68 (d, J=5,4 Hz, 2 H), 4,53 (dd, J=3,0, 15,6, 1 H), 4,00-4,26 (m, 2 H), 3,68-3,71 (m, 1 H), 3,64 (d, J=9,7 Hz, 1 H), 3,25 (t, J=9,3 Hz, 1 H), 2,87 (d, J=11,0 Hz, 1 H), 2,43 (dd, J=3,5, 11,5 Hz, 1H), 2,33 (dt, J=3,3, 11,7 Hz, 1H), 1,81 (s ancho, 1 H), 1,68-1,71 (m, 1 H), 1,27 (s, 6 H).

Etapa F



Se disolvió la cetoamida de la etapa anterior (1,01 g mg, 2,02 mmol) en 8 ml de ácido sulfúrico fumante. Se agitó a 55- 60°C durante 20 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se vertió cuidadosamente en hielo-agua (20 ml). Mientras se agitaba la solución acuosa, se añadió hidróxido potásico (sólido) hasta pH=12. Se extrajo con acetato de etilo 3 veces (100 ml cada vez). El extracto reunido se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo/metanol 100/12 como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un vidrio incoloro. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,91 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,59 (dd, J=1,5,4,9 Hz, 1H), 8,08 (s ancho, 1 H), 7,91 (dt, J=2,0, 8,0 Hz, 1 H), 7,38 (ddd, J=0,8, 4,9, 8,0 Hz, 1 H), 7,35 (s, 1H), 3,91-4,00 (m, 2 H), 3,51 (dd, J=3,8, 5,6 Hz, 1 H), 2,84-2,99 (m, 3 H), 2,76-2,82 (m, 1 H), 2,52-2,64 (m, 2 H), 1,61 (s, 3 H), 1,60 (s, 3 H). LC-MS ($\text{M}^+ + 1$) (EI) 398,3.

Etapa G

($\alpha\text{R}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$)-N-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-[5-(3-piridinil)-2-oxazolil]etil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

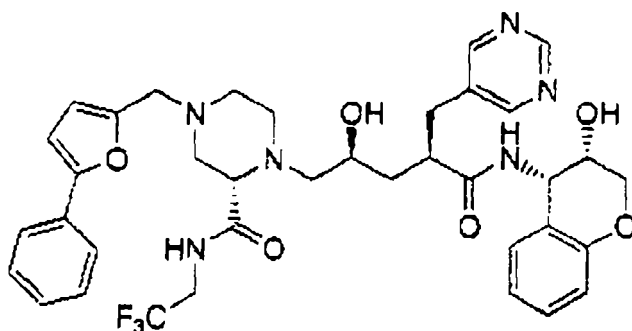
Se llevó a reflujo durante 12 horas una solución del intermedio de la etapa anterior (608 mg, 1,53 mmol) y el epóxido del Ejemplo 1, Etapa P(6,93 mg, 1,76 mmol) en etanol (15 ml). Después de evaporar el disolvente el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo/metanol 10/1 como eluyente obteniendo un sólido blanco (620 mg) (LC-MS ($\text{M}^+ + 1$) (EI) 791,5). El sólido obtenido se disolvió en metanol (8 ml) y se enfrió hasta 0°C. HCl (1 N en éter, 10 ml) se añadió y se calentó la solución de reacción hasta temperatura ambiente, a la que se agitó durante 10 horas. El disolvente se evaporó. El residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y hidróxido potásico 1N (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó

ES 2 295 068 T3

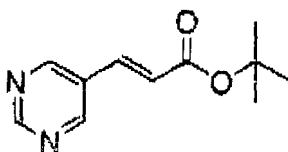
por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo/metanol 10/1 como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 8,89 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 8,13 (dt, $J=1,9$, 8,0 Hz, 1H), 7,81 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,51 (dd, $J=4,9$, 8,0 Hz, 1H), 7,10-7,26 (m, 5H), 7,05-7,09 (m, 2H), 6,80 (t, $J=7,2$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 5,14 (d, $J=3,9$ Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,91-4,01 (m, 1H), 3,70-3,87 (m, 3H), 3,28-3,31 (m, 1H), 3,10-3,21 (m, 2H), 2,89-3,04 (m, 4H), 2,80 (s ancho, 1H), 2,63-2,75 (m, 3H), 2,41-2,52 (m, 4H), 1,98-2,05 (m, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,33-1,40 (m, 1H). LC-MS ($\text{M}^+ + 1$) (EI) 751,5

10 Ejemplo 68

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi-4-[(5-fenil-2-furanil)metil]- α -(5-pirimidinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

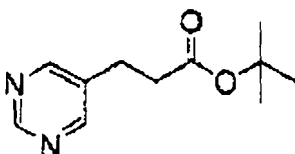


Etapa A



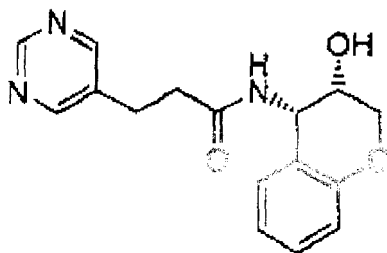
Se añadió acetato de paladio (169,4 mg, 0,755 mmol) y trietilamina (3 ml, 21,59 mmol) a una solución de 5-bromopirimidina (2,4 g, 15,1 mmol) en acrilato de *t*-butilo (30 ml). Se selló el matraz y se calentó hasta 80°C. Después de 24 horas, se añadió otra porción de acetato de paladio (169,4 mg, 0,755 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante 24 horas. El disolvente se eliminó a vacío y se purificó la mezcla de reacción bruta por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo/hexano 3:7 como eluyente dando el compuesto del epígrafe. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): 9,18 (s, 1H), 8,86 (s, 2H), 7,52 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H), 1,55 (s, 9H).

Etapa B



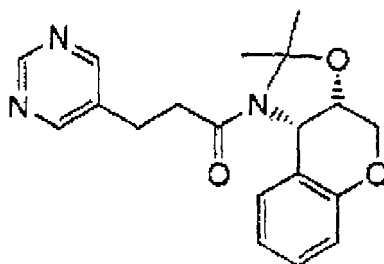
Se añadió paladio al 10% sobre carbón (18 mg) al intermedio preparado en la Etapa A (100 mg, 0,485 mmol) y trietilamina (0,135 ml, 0,97 mmol) en etanol (5 ml). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de botella de hidrógeno y se controló el progreso de la reacción por TLC. Después de media hora la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo/hexano 3:7 como eluyente dando el compuesto del epígrafe. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): 9,08 (s, 1H), 8,62 (s, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,59 (t, 2H), 1,42 (s, 9H).

Etapa C



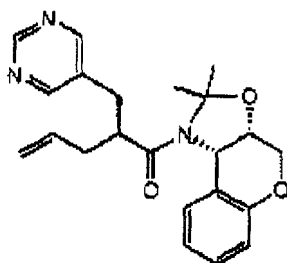
Se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) al intermedio preparado en la Etapa B (289 mg, 1,39 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El disolvente se eliminó a vacío. Al producto resultante en cloruro de metileno (10 ml) se añadió aminocromanol (415 mg, 2,08 mmol,) preparado como en el Ejemplo 1 Etapa L, EDC (531 mg, 2,78 mmol), HOBt (375 mg, 2,78 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,2 ml, 6,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se formó un precipitado blanco del compuesto del epígrafe. El producto precipitado se recogió por filtración. El filtrado que también contenía producto se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): 9,02 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 7,10 (m, 1H), 6,84 (m, 2H), 6,76 (m, 1H), 5,22 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,06 (t, 2H), 2,72 (t, 2H).

Etapa D



Se añadió 2-metoxipropeno (0,491 ml, 5,11 mmol) y ácido canfosulfónico (522 mg, 2,25 mmol) al intermedio preparado en la Etapa C (306 mg, 1,02 mmol) en cloruro de metileno (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y el progreso de la reacción se controló por TLC. Después de 3 horas se vertió la mezcla de reacción bruta en solución acuosa 1N de hidróxido sódico y se extrajo el producto con acetato de etilo tres veces. Se reunieron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): 9,10 (s, 1H), 8,68 (s, 2H), 7,12 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,86 (t, 2H), 4,92 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).

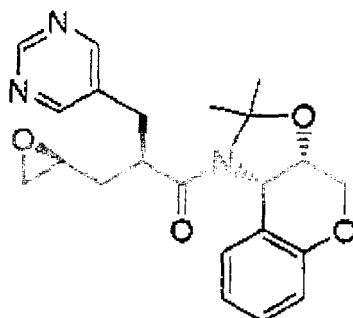
Etapa E



Se añadió bromuro de alilo (0,034 ml, 0,395 mmol) seguido por bis(trimetilsilil)amida de litio 1,0 M en THF (0,395 ml, 0,395 mmol) a una solución del intermedio preparado en la Etapa D (122 mg, 0,3592 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) a -25°C . La mezcla de reacción se agitó a -25°C y el progreso de la reacción se controló por TLC. Después de 2 horas la reacción se inactivó con agua y se calentó hasta temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla de reacción bruta con acetato de etilo tres veces. Se reunieron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre

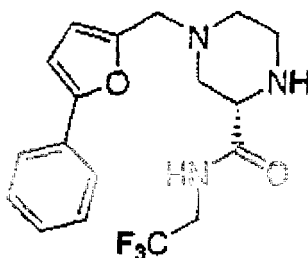
gel de sílice con acetato de etilo/hexano 1:1 como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, mezcla de rotámeros R1 y R2 7:3 ratio): 9,16 (s, 0,7H, R1), 9,07 (s, 0,3H, R2), 8,74 (s, 1,4H, R1), 8,63 (s, 0,6H, R2), 7,66 (m, 0,3H), 7,18- 7,04 (m, 1H), 6,90-6,78 (m, 1,4H), 6,55 (t, 0,7H), 6,22 (d, 0,7H), 5,94-5,68 (m, 1,3H), 5,22-4,94 (m, 2,7H), 4,42-4,02 (m, 3H), 3,37-3,12 (m, 2H), 2,84-2,77 (m, 1H), 2,50-2,26 (m, 2H), 1,35-1,07 (m, 6H).

Etapa F



Se añadió solución acuosa 0,5 M de bicarbonato sódico (6 ml) y *N*-yodosuccinimida (177 mg, 0,788 mmol) al intermedio preparado en la Etapa E (142 mg, 0,375 mmol) en acetato de etilo (6 ml) a 0°C. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Después de 14 horas la mezcla se vertió en solución acuosa de sulfuro sódico y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Se reunieron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto resultante se disolvió en acetato de etilo (5 ml) y se añadió metóxido sódico en metanol (25% en peso, 0,136 ml, 0,596 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y el progreso de la reacción se controló por TLC. Después de una hora la mezcla se vertió en solución saturada de bicarbonato sódico y el producto se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto del epígrafe bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo como eluyente. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, mezcla de rotámeros R1 y R2 relación 4:1): 9,17 (s, 0,8H, R1), 9,11 (s, 0,2H, R2), 8,72 (s, 1,6H, R1), 8,63 (s, 0,4H, R2), 7,69 (d, $J = 8,24$ Hz, 0,2H, R2), 7,14- 7,08 (m, 1H), 6,87-6,80 (m, 1,2H), 6,62-6,56 (m, 0,8H, R1), 6,36 (d, $J = 7,84$, 0,8H, R1), 5,85 (d, $J = 5,55$ Hz, 0,2H, R2), 5,34 (d, $J = 4,67$ Hz, 0,8H, R1), 4,44-4,04 (m, 3H), 3,40-3,36 (m, 1,6H), 3,15-2,68 (m, 4H), 2,55-2,20 (m, 2,4H), 1,50-1,22 (m, 6H).

Etapa G

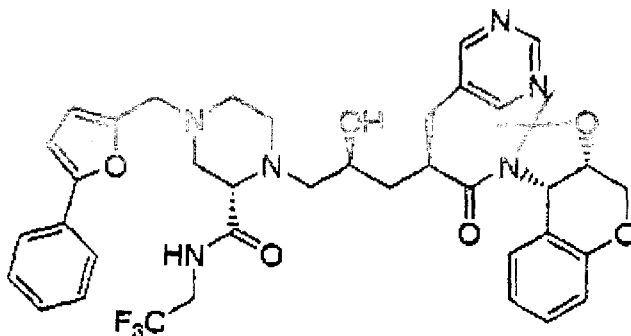


Se trató el intermedio preparado como en el Ejemplo 12, Etapa A (500 mg, 1,32 mmol) con TFA al 30%/cloruro de metileno (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Seguidamente se eliminaron los disolventes a vacío. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo. Se añadió NaOH 1N para ajustar el pH a 14 seguido por extracción con cloroformo tres veces. La fase orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Al producto resultante (469 mg, 1,59 mmol) en dicloroetano (20 ml) se añadió el intermedio preparado en el Ejemplo 23, Etapa G (273 mg, 1,59 mmol) seguido por triacetoxiborohidruro sódico (505 mg, 2,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Seguidamente se eliminó el disolvente a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo/hexano 3: 7 como eluyente. Al intermedio resultante (408 mg, 0,904 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se añadió ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (169 mg, 1,08 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 min, se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (52 mg, 0,045 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se controló el progreso de la reacción por TLC. Después de una hora la mezcla se vertió en NaOH 1N y se extrajo el producto tres veces con cloruro de metileno. La fase orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. La mezcla de reacción bruta se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 8%/acetato de etilo como eluyente dando el compuesto del epígrafe. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): 7,77 (s ancho, 1H), 7,66-7,62 (m, 2H), 7,39-7,34 (m, 2H),

ES 2 295 068 T3

7,26-7,22 (m, 1H), 6,58 (d, $J = 3,24$ Hz, 1H), 6,29 (d, $J = 3,02$ Hz, 1H), 3,98-3,71 (m, 4H), 3,64 (d, $J = 9,68$ Hz, 2H), 3,58-3,50 (m, 1H), 2,99-2,83 (m, 3H), 2,62-2,46 (m, 3H).

Etapa H



Se calentó a reflujo durante la noche el intermedio preparado en la Etapa G (98 mg, 0,266 mmol) y el intermedio preparado en la Etapa F (105 mg, 0,266 mmol) en metanol (4 ml). El disolvente se eliminó a vacío. La mezcla de reacción bruta se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol/acetato de etilo 1:24 como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, mezcla de rotámeros R1 y R2 relación 4:1): 9,21 (s ancho, NH, 1H), 9,14 (s, 0,8H, R1), 9,09 (s, 0,2H, R2), 8,70 (s, 1,6H, R1), 8,61 (s, 0,4H, R2), 7,61 (d, $J = 7,36$ Hz, 2H), 7,40-7,38 (m, 2H), 7,35-7,25 (m, 1H), 7,12-7,07 (m, 1H), 6,82-6,80 (m, 1,2H), 6,66-6,58 (m, 2H), 6,52-6,49 (m, 0,8H, R1), 6,31-6,28 (m, 1H), 5,88 (d, 0,2H, R2), 5,68 (d, $J = 4,61$ Hz, 0,8H, R1), 4,44-4,07 (m, 5H), 3,78-2,40 (m, 21H), 1,81-1,71 (m, 1,6H, R1), 1,68 (s, 2,4H, R1), 1,60-1,55 (m, 0,4H, R2), 1,47 (s, 0,6H, R2), 1,34 (s, 0,6H, R2), 1,24 (s, 2,4H, R1).

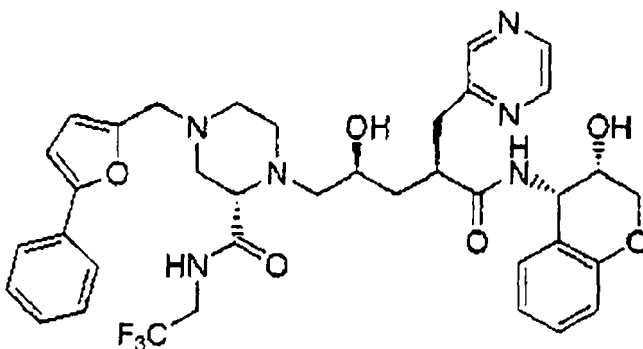
Etapa I

(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirano-4-il)-\gamma-hidroxi-4-[(5-fenil2-furanil)metil]-\alpha-(5-pirimidinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

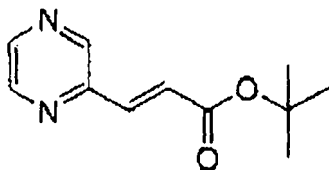
Se añadió HCl 1M en éter etílico (2,5 ml, 2,46 mmol) a una solución del intermedio obtenido en la Etapa H (92 mg, 0,123 mmol) en metanol (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de una noche, la mezcla se neutralizó con amoníaco 2M en metanol. El disolvente se eliminó a vacío y la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo y se lavó con NaOH 1 N. La fase acuosa se extrajo con cloroformo tres veces. Las fases orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con amoníaco 2M al 4% en metanol/acetato de etilo como eluyente. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): 9,15 (s ancho, NH, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,47 (s, 2H), 7,64-7,61 (m, 2H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,29-7,27 (m, 1H), 7,12-7,25 (m, 2H), 6,82-6,73 (m, 2H), 6,60 (d, $J = 3,27$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J = 3,30$ Hz, 1H), 5,20-5,18 (m, 1H), 4,15-4,00 (m, 3H), 3,77-3,69 (m, 3H), 3,57-3,31 (m, 4H), 3,01-2,04 (m, 10H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,48-1,40 (m, 1H). LC-MS ($\text{M}^+ + 1$) (EI) 723.

Ejemplo 69

(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirano-4-il)-\gamma-hidroxi-4-[(5-fenil2-furanil)metil]-\alpha-(2-pirazinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

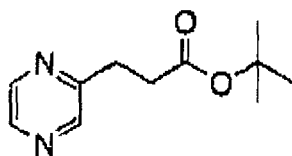


Etapa A



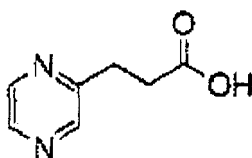
Se añadió acetato de paladio (98 mg, 0,436 mmol) y 2-(di-*t*-butifosfina)bifenilo (260 mg, 0,873 mmol) a una solución de cloropirazina (0,78 ml, 8,73 mmol), acrilato de *t*-butilo (6,4 ml, 43,6 mmol) y trietilamina (6,1 ml, 43,6 mmol) en DMF anhidro (20 ml). El matraz se selló y se calentó a 120°C. Después de 14 horas la mezcla de reacción se vertió en agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. La mezcla de reacción bruta se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo/hexano 3:17 como eluyente dando el compuesto del epígrafe. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 8,68 (s, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,52 (m, 1H), 7,60 (d, *J* = 15 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 15 Hz, 1H), 1,56 (s, 9H).

Etapa B



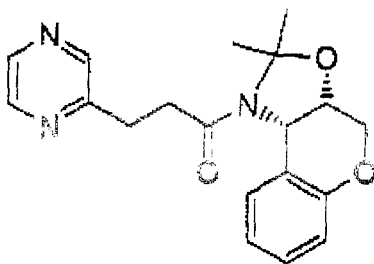
Se añadió paladio al 10% sobre carbón (95 mg) al intermedio preparado en la Etapa A (518 mg, 2,51 mmol) y trietilamina (0,71 ml, 5,10 mmol) en etanol (20 ml). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de botella de hidrógeno y se controló el progreso de la reacción por HPLC. Después de 2 horas la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a vacío dando el compuesto del epígrafe. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 8,52 (s, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,23 (m, 1H), 3,13 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 1,42 (s, 9H).

Etapa C



Se añadió ácido trifluoroacético (20 ml) al intermedio preparado en la Etapa B (430 mg, 2,07 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El disolvente se eliminó a vacío dando el compuesto del epígrafe. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 8,74 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,54 (m, 1H), 3,28 (t, 2H), 2,98 (t, 2H), 1,40 (s, 9H).

Etapa D

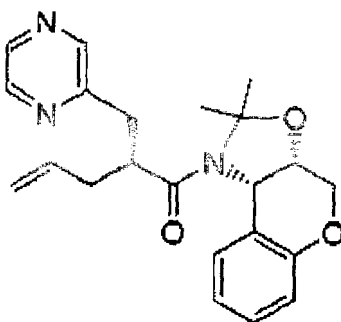


Se añadió aminocromanol (409 mg, 2,05 mmol) preparado como en el Ejemplo 1 Etapa L, EDC (392 mg, 2,05 mmol), HOBt (277 mg, 2,05 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,19 ml, 6,83 mmol) al intermedio obtenido en la Etapa C (312 mg, 2,05 mmol) en cloruro de metileno (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se eliminó el disolvente a vacío. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó

ES 2 295 068 T3

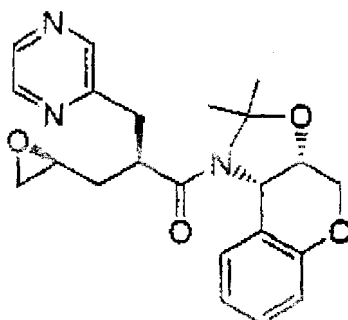
con salmuera. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Se añadió 2-metoxipropeno (0,8 ml, 8,33 mmol) y ácido canfosulfónico (350 mg, 1,51 mmol) al producto resultante en cloruro de metileno (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se controló el progreso de la reacción por TLC. Después de una hora se vertió la mezcla de reacción en NaOH 1 N y el producto se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo como eluyente dando el compuesto del epígrafe. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, mezcla de rotámeros R1 y R2 relación 3:2): 8,59-8,39 (m, 3H), 7,40 (m, 0,4H, R2), 7,30 (m, 0,6H, R1), 7,20-7,10 (m, 1H), 6,94-6,78 (m, 2H), 5,79 (m, 0,4H, R2), 5,18 (m, 0,6H, R1), 4,48-4,05 (m, 3H), 3,36-3,20 (m, 4H), 1,72 (s, 1,2H, R2), 1,56 (s, 1,8H, R1), 1,39 (s, 1,2H, R2), 1,28 (s, 1,8H, R1).

Etapa E



Se añadió bromuro de alilo (0,174 ml, 2,02 mmol) seguido por bis(trimetilsilil)amida de litio 1,0M en THF (2,02 ml, 2,02 mmol) a una solución del intermedio preparado en la Etapa D (622 mg, 1,83 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) a -25°C . La mezcla de reacción se agitó a -25°C y se controló el progreso de la reacción por TLC. Después de 2 horas la reacción se inactivó con agua y se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción bruta se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo/hexano 1:1 como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, mezcla de rotámeros R1 y R2 relación 7:3): 8,60-8,42 (m, 3H), 7,16-7,10 (m, 1H), 6,98-6,68 (m, 3H), 5,95-5,62 (m, 1,3H), 5,20-4,99 (m, 2,7H), 4,48-4,06 (m, 3H), 3,75-3,64 (m, 0,7H), 3,50-3,18 (m, 1,3H), 3,08-3,00 (m, 1H), 2,52-2,20 (m, 2H), 1,65-1,20 (m, 6H).

Etapa F

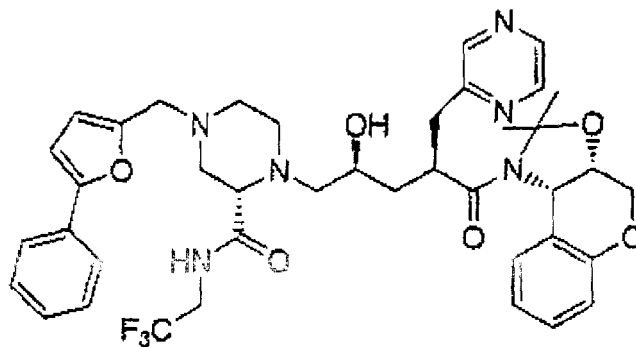


Se añadió solución acuosa 0,5 M de bicarbonato sódico (2 ml) y *N*-yodosuccinimida (95 mg, 0,421 mmol) al intermedio preparado en la Etapa E (53 mg, 0,14 mmol) en acetato de etilo (2 ml) a 0°C . Se dejó calentar gradualmente la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se controló el progreso de la reacción por HPLC. Después de 2,5 horas la mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de sulfito sódico y el producto se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a vacío. El producto resultante se disolvió en acetato de etilo (2,5 ml) y se añadió metóxido sódico en metanol (25% en peso, 0,073 ml, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se controló el progreso de la reacción por TLC. Después de una hora se vertió la mezcla en solución saturada de bicarbonato sódico y el producto se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo como eluyente dando el compuesto del epígrafe. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, mezcla de rotámeros

ES 2 295 068 T3

R1 y R2 relación 2:1): 8,58-8,43 (m, 3H), 7,26 (m, 0,3H, R2), 7,16-7,11 (m, 0,7H, R1), 7,00-6,73 (m, 3H), 5,85 (d, J = 5,50 Hz, 0,3H, R2), 5,40 (d, J = 4,67 Hz, 0,7H, R1), 4,50-4,04 (m, 3H), 3,82-2,18 (m, 8H), 1,74 (s, 2H, R2), 1,60 (s, 1H, R2), 1,52 (s, 1H, R2), 1,30 (s, 2H, R1).

Etapas G



Se calentaron a reflujo durante la noche el intermedio preparado en la Etapa F (90 mg, 0,244 mmol) y el intermedio preparado como en el Ejemplo 68 Etapa G (150 mg, 0,38 mmol) en metanol (4 ml). El disolvente se eliminó a vacío. La mezcla de reacción bruta se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 2%/acetato de etilo como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, mezcla de rotámeros R1 y R2 relación 3:1): 9,15 (s ancho, NH, 0,75H, R1), 9,08 (s ancho, NH, 0,25H, R2), 8,54 (s, 1,5H, R1), 8,52 (s, 0,5H, R2), 8,46 (s, 0,75H, R1), 8,41 (s, 0,25H, R2), 7,60 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 2H), 6,85-6,75 (m, 2H), 6,58 (m, 1H), 6,30 (m, 1H), 5,90 (d, 0,25H), 5,75 (d, 0,75H), 4,48-4,05 (m, 3H), 3,90-2,85 (m, 11H), 2,68-2,30 (m, 6H), 1,80-1,22 (m, 8H).

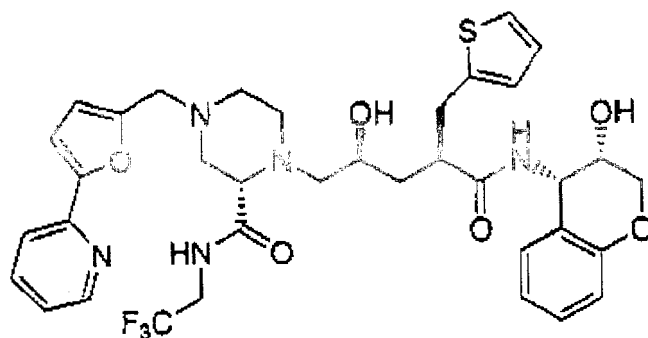
Etapas H

(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-((3S, 4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)-\gamma-hidroxi-4-[(5-fenil-2-furanil)metil]-\alpha-(2-pirazinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

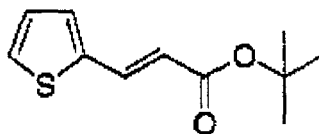
Se añadió HCl 1M en éter etílico (0,52 ml, 0,52 mmol) a una solución del intermedio obtenido en la Etapa G (20 mg, 0,026 mmol) en metanol (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se controló el progreso de la reacción por HPLC. Después de 7 horas la mezcla se neutralizó con amoníaco 2M en metanol. El disolvente se eliminó a vacío. La mezcla se diluyó con cloroformo y se lavó con NaOH 1N. La fase acuosa se extrajo con cloroformo tres veces. Las fases orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con metanol al 6%/cloroformo como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): 9,15 (s ancho, NH, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,40 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 2H), 6,85-6,80 (m, 2H), 6,61 (m, 1H), 6,31 (m, 1H), 5,24 (m, 1H), 4,20-2,36 (m, 20H), 1,86 (m, 1H), 1,52 (m, 1H). LC-MS ($\text{M}^+ + 1$) (EI) 723.

Ejemplo 70

(\alpha S, \gamma S, 2S)-N-((3S, 4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)-\gamma-hidroxi-4-[[5-(2-piridinil)-2-furanil]metil]-\alpha-(2-tienilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

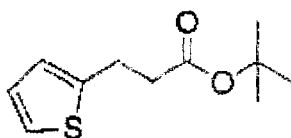


Etapa A



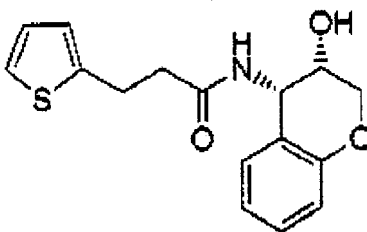
Se añadió acetato de paladio (137,7 mg, 0,613 mmol) y tritolilfosfina (373,3 mg, 1,23 mmol) a una solución de 2-bromotiofeno (0,59 ml, 6,13 mmol), acrilato de t-butilo (2,69 ml, 18,4 mmol) y trietilamina (4,27 ml, 30,7 mmol) en acetonitrilo anhidro (15 ml). El matraz se selló y se calentó a 100°C. Después de 14 horas la mezcla de reacción se vertió en salmuera y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5%/hexano como eluyente dando el compuesto del epígrafe. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 7,58 (d, *J* = 16,3 Hz 1H), 7,45 (m, 1H), 7,36-7,27 (m, 2H), 6,20 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 1,56 (s, 9H).

Etapa B



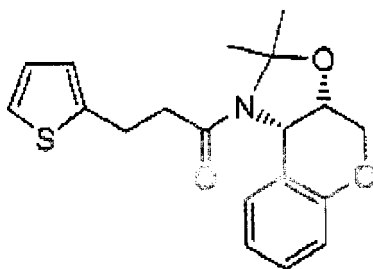
Se añadió paladio al 10% sobre carbón (2,5 g) al intermedio preparado en la Etapa A (11,9 g, 56,1 mmol) en etanol (400 ml). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de botella de hidrógeno y se controló el progreso de la reacción por RMN después de un minitratamiento. Después de 14 horas se observó una conversión del 40% del material de partida. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró a vacío. El material resultante se volvió a tratar con Pd/C (2,5 g) en etanol en una botella de hidrógeno. Después de 5 horas, se añadió otra porción de Pd/C (1 g). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a vacío dando el compuesto del epígrafe. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): 7,12 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 3,10 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 1,40 (s, 9H).

Etapa C



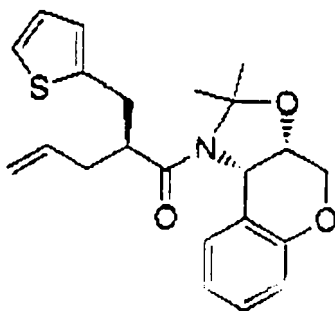
Se añadió ácido trifluoroacético (100 ml) al intermedio preparado en la Etapa B (6 g, 38,3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Seguidamente se eliminó el disolvente a vacío. Al producto resultante en cloruro de metileno (100 ml) se añadió aminocromanol (6,77 g, 33,9 mmol) preparado como en el Ejemplo 1 Etapa L, EDC (7,02 g, 36,7 mmol), HOBt (4,97 mg, 36,7 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (19,7 ml, 113,0 mmol). Después de 14 horas la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloruro de metileno tres veces. Las fases orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó con cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 75%/hexano como eluyente dando el compuesto del epígrafe. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 7,17 (m, 2H), 6,98-6,80 (m, 5H), 5,97 (s ancho, NH, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,18-4,08 (m, 3H), 3,27 (m, 2H), 2,65 (m, 2H).

Etapa D



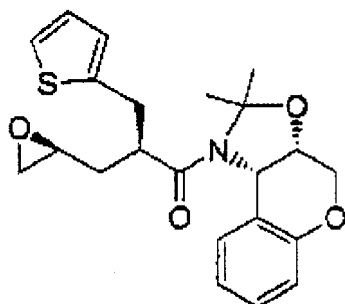
Se añadió 2-metoxipropeno (13,6 ml, 141,8 mmol) y ácido canfosulfónico (658 mg, 2,84 mmol) al intermedio obtenido en la Etapa C (8,6 g, 28,4 mmol) en cloruro de metileno (400 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se controló el progreso de la reacción por TLC. Después de media hora la mezcla de reacción bruta se vertió en solución acuosa 1N de hidróxido sódico y el producto se extrajo con cloruro de metileno tres veces. Las fases orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 30%/hexano como eluyente dando el compuesto del epígrafe. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): 7,17-7,06 (m, 3H), 6,95-6,85 (m, 4H), 4,96 (m, 1H), 4,44-4,40 (m, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 1,66 (s, 3H), 1,61 (s, 3H).

Etapa E



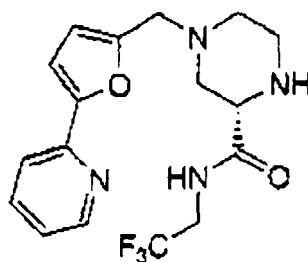
Se añadió bromuro de alilo (1,24 ml, 14,3 mmol) seguido por bis(trimetilsilil)amida de litio 1M en THF (14,3 ml, 14,3 mmol) a una solución del intermedio preparado en la Etapa D (4,09 g, 11,9 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) a -25°C . La mezcla de reacción se agitó a -25°C y se controló el progreso de la reacción por TLC. Después de 30 min la reacción se inactivó con agua y se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción bruta se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo/hexano 1:4 como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, mezcla de rotámeros R1 y R2 relación 3:1): 7,70 (m, 0,25H, R2), 7,22-6,78 (m, 5,25H), 6,59 (t, 0,75H, R1), 6,38 (d, 0,75H, R1), 5,92-5,65 (m, 1,25H), 5,24-4,98 (m, 2,75H), 4,48-4,08 (m, 3H), 3,56-3,58 (m, 0,75H), 3,38-3,18 (m, 1H), 3,10-3,00 (m, 1H), 2,83 (m, 0,25H), 2,48-2,30 (m, 2H), 1,72 (s, 2,25H, R1), 1,38 (s, 0,75H, R2), 1,35 (s, 0,75H, R2), 1,30 (s, 2,25H, R1).

Etapa F



Se añadió solución acuosa 0,5 M de bicarbonato sódico (150 ml) y *N*-yodosuccinimida (4,59 mg, 20,4 mmol) al intermedio preparado en la Etapa E (3,72 g, 9,72 mmol) en acetato de etilo (150 ml) a 0°C. Se dejó calentar gradualmente la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se controló el progreso de la reacción por HPLC. Después de 6 horas la mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de sulfito sódico y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto resultante se disolvió en acetato de etilo (130 ml) y se añadió metóxido sódico en metanol (25% en peso, 3,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se controló el progreso de la reacción por TLC. Después de una hora se vertió la mezcla en solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo al 50%/hexano como eluyente dando el compuesto del epígrafe. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz, mezcla de rotámeros R1 y R2 relación 3:1): 7,78 (m, 0,25H, R2), 7,21-6,81 (m, 5,25H), 6,65 (t, 0,75H, R1), 6,50 (d, 0,75H, R1), 5,90 (d, *J* = 5,50 Hz, 0,25H, R2), 5,39 (d, *J* = 4,5 Hz, 0,75H, R1), 4,47-4,09 (m, 3H), 3,622-3,56 (m, 0,75H, R1), 3,25-3,30 (m, 1H), 3,15-2,86 (m, 3H), 2,76-2,17 (m, 3H), 1,76-1,32 (m, 6H).

Etapa G



Se trató el intermedio preparado como en el Ejemplo 68 Etapa H (4 g, 10,6 mmol) con TFA al 30%/cloruro de metileno (200 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Seguidamente se eliminó el disolvente a vacío. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo. Luego se añadió NaOH 1N para ajustar el pH a 14 seguido por extracción con cloroformo tres veces. Las fases orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Se añadió al producto resultante (2,69 g, 9,12 mmol) en dicloroetano (50 ml) el intermedio preparado en el Ejemplo 49, Etapa B (1,58 g, 9,12 mmol) seguido por triacetoxiborohidruro sódico (2,90 g, 13,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se eliminó el disolvente a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo como eluyente. Al intermedio resultante (3,04 g, 6,71 mmol) en cloruro de metileno (100 ml) se añadió ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (1,26 g, 8,06 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 min, se añadió Pd(PPh₃)₄ (388 mg, 0,336 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se controló el progreso de la reacción por TLC. Después de una hora se vertió la mezcla en NaOH 1N se extrajo con cloruro de metileno tres veces. Las fases orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. La mezcla de reacción bruta se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 10%/acetato de etilo como eluyente dando el compuesto del epígrafe. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 8,58 (m, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 6,98 (d, *J* = 3,33 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 3,36 Hz, 1H), 4,05-3,64 (m, 5H), 3,52 (s ancho, NH, 1H), 3,04-2,87 (m, 3H), 2,66-2,44 (m, 3H).

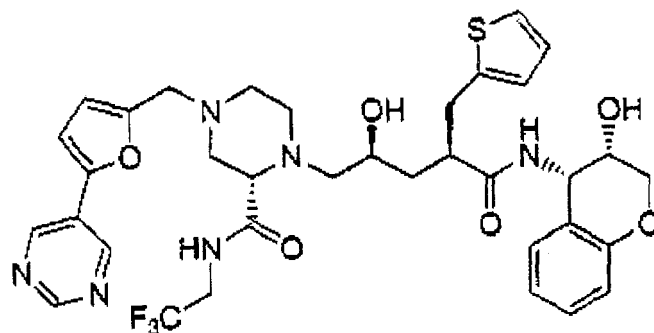
Etapa H

(α S, γ S,2S)-*N*-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirano-4-il)- γ -hidroxi-4-[[5-(2-piridinil)-2-furanil]metil]- α -(2-tienilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

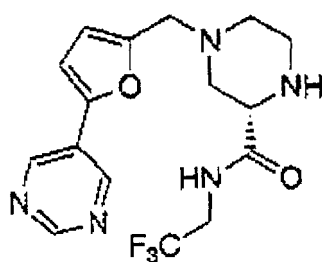
Se calentó a reflujo durante la noche el intermedio preparado en la Etapa F (867 mg, 2,17 mmol) y el intermedio preparado en la Etapa G (800 mg, 2,17 mmol) en metanol (15 ml). Seguidamente se eliminó el disolvente a vacío. La mezcla de reacción bruta se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo como eluyente. Al producto resultante (1,33 g, 1,77 mmol) en metanol (70 ml) se añadió HCl 1N en éter etílico (26 ml, 26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se controló el progreso de la reacción por HPLC. Después de 10 horas se neutralizó la mezcla con hidróxido amónico en metanol. Luego se eliminó el disolvente a vacío. La mezcla se diluyó con cloroformo y se lavó con NaOH 1N. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno tres veces. Las fases orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con metanol al 4%/acetato de etilo como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco, RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 9,15 (s ancho, NH, 1H), 8,60 (m, 1H), 7,75-7,60 (m, 2H), 7,20-7,08 (m, 4H), 6,99-6,79 (m, 4H), 6,40 (m, 1H), 6,23 (m, 1H), 5,22 (m, 1H), 4,18-3,77 (m, 8H), 3,39-3,18 (m, 2H), 3,05-2,42 (m, 10H), 1,91-1,52 (m, 2H). LC-MS (M⁺ +1) (EI) 728.

Ejemplo 71

($\alpha S, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[[5-(5-pirimidinil)-2-furanil]metil]- α -(5-tienilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida



Etapa A



Se trató con TFA al 30%/cloruro de metileno (150 ml) el intermedio preparado como en el Ejemplo 68 Etapa (3 g, 7,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Luego se eliminaron los disolventes a vacío. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo. Se añadió NaOH 1N para ajustar el pH a 14 seguido por extracción con cloroformo tres veces. Las fases orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. Se añadió al producto resultante (1,95 g, 6,61 mmol) en dicloroetano (25 ml) el intermedio preparado como en el Ejemplo 16 Etapa B (1,15 g, 6,61 mmol) seguido por trietilamina (1,84 ml, 13,2 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (2,10 g, 9,91 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se eliminó el disolvente a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con metanol al 5%/acetato de etilo como eluyente. Al intermedio resultante (328 mg, 6,71 mmol) en cloruro de metileno (80 ml) se añadió ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (136 g, 0,87 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 min, se añadió Pd(PPh₃)₄ (42 mg, 0,036 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se controló el progreso de la reacción por TLC. Después de una hora se vertió la mezcla en NaOH 1N y se extrajeron con cloruro de metileno tres veces. Las fases orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. La mezcla de reacción bruta se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 10%/acetato de etilo con hidróxido amónico al 0,1% como eluyente dando el compuesto del epígrafe. RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 9,08 (s, 1H), 8,98 (s, 2H), 7,62 (s ancho, NH, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 4,00-3,80 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,02-2,84 (m, 3H), 2,68-2,38 (m, 3H).

Etapa B

($\alpha S, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[[5-(5-pirimidinil)-2-furanil]metil]- α -(5-tienilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

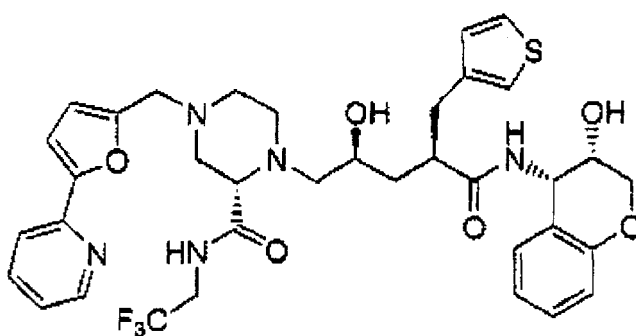
Se calentaron a reflujo durante la noche el intermedio preparado en la Etapa A (187 mg, 0,51 mmol) y el intermedio preparado como en el Ejemplo 70 Etapa G (202 mg, 0,51 mmol) en metanol (3,5 ml). Luego se eliminó el disolvente a vacío. La mezcla de reacción bruta se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 3%/acetato de etilo como eluyente. Se añadió HCl 1M en éter etílico (3,0 ml, 3,0 mmol) al producto resultante (156 g, 0,20 mmol) en metanol (8 ml) a 0°C. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se controló el progreso de la reacción por HPLC. Después de 14 horas se neutralizó la mezcla con hidróxido

ES 2 295 068 T3

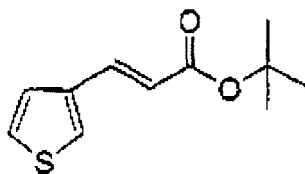
amónico en metanol. El disolvente se eliminó a vacío. La mezcla se diluyó con cloroformo y se lavó con NaOH 1N. La fase acuosa se extrajo con cloroformo tres veces. Las fases orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con metanol al 8%/cloroformo como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): 9,10 (s, 1H), 8,96 (s, 2H), 8,92 (s ancho, NH, 1H), 7,16-7,08 (m, 3H), 6,94-6,78 (m, 4H), 6,40 (d, $J = 3,36$ Hz, 1H), 6,22 (d, $J = 8,02$ Hz, 1H), 5,22 (m, 1H), 4,15-3,92 (m, 4H), 3,35-3,17 (m, 2H), 3,05-2,42 (m, 10H), 1,92-1,52 (m, 2H). LC-MS ($\text{M}^+ + 1$) (EI) 729.

Ejemplo 72

$(\alpha S, \gamma S, 2S)$ - N -(($3S, 4S$)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi-4-[[5-(2-piridinil)-2-furanil]metil]- α -(3-tienilmetil)-2-[[[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

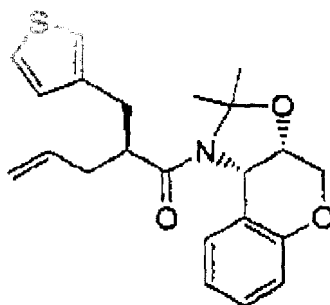


Etapa A



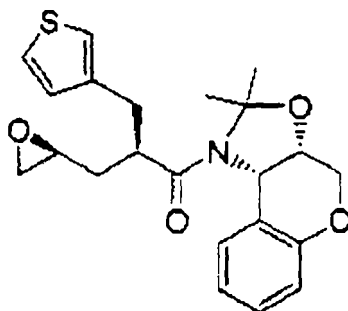
Se añadió acetato de paladio (137,7 mg, 0,613 mmol) y tritolilfosfina (373,3 mg, 1,23 mmol) a una solución de 3-bromotiofeno (0,58 ml, 6,13 mmol), acrilato de *t*-butilo (2,70 ml, 18,4 mmol) y trietilamina (4,27 ml, 30,7 mmol) en acetonitrilo anhidro (15 ml). El matraz se selló y se calentó a 100°C. Después de 14 horas la mezcla de reacción se vertió en salmuera y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. La mezcla de reacción bruta se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5%/hexano como eluyente dando el compuesto del epígrafe. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): 7,57 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H), 6,20 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H), 1,54 (s, 9H).

Etapa B



Este intermedio se preparó por el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 70. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, mezcla de rotámeros R1 y R2 relación 3:1): 7,72 (m, 0,25H, R2), 7,32-6,78 (m, 5,25H), 6,62 (t, 0,75H, R1), 6,36 (d, 0,75H, R1), 5,94-5,65 (m, 1,25H), 5,20-4,99 (m, 2,75H), 4,45-4,06 (m, 3H), 3,38-3,12 (m, 2H), 2,90-2,72 (m, 1H), 2,45-2,25 (m, 2H), 1,72 (s, 2,25H, R1), 1,36 (s, 0,75H, R2), 1,27 (s, 2,25H, R1), 1,5 (s, 0,75H, R2).

Etapa C



Se añadió solución acuosa 0,5 M de bicarbonato sódico (94 ml) y *N*-yodosuccinimida (2,89 mg, 12,8 mmol) al intermedio preparado en la Etapa B (2,35 g, 6,12 mmol) en acetato de etilo (94 ml) a 0°C. Se dejó calentar gradualmente la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se controló el progreso de la reacción por HPLC. Después de 6 horas la mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de sulfito sódico y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto resultante se disolvió en acetato de etilo (90 ml) y se añadió metóxido sódico en metanol (25% en peso, 2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se controló el progreso de la reacción por TLC. Después de una hora se vertió la mezcla en solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto del epígrafe bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo al 50%/hexano como eluyente dando el compuesto del epígrafe. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, mezcla de rotámeros R1 y R2 relación 3:1): 7,78 (m, 0,25H, R2), 7,34-6,80 (m, 5,25H), 6,67 (t, 0,75H, R1), 6,46 (d, 0,75H, R1), 5,88 (d, 0,25H, R2), 5,38 (d, 0,75H, R1), 4,48-4,09 (m, 3H), 3,46-3,34 (m, 2H), 3,19-2,46 (m, 5H), 2,30-2,18 (m, 1H), 2,76-2,17 (m, 3H), 1,77 (s, 2,25 H, R1), 1,46 (s, 0,75 H, R2), 1,39 (s, 0,75 H, R2), 1,32 (s, 2,25H, R1).

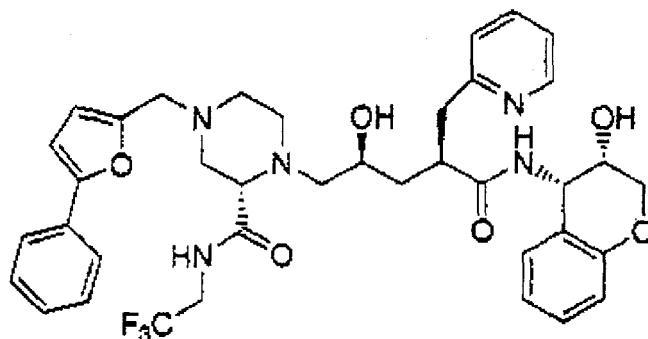
Etapa D

(\alpha S, \gamma S, 2S)-N-((3S, 4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-\gamma-hidroxi-4-[[5-(2-piridinil)-2-furanil]metil]-\alpha-(3-tienilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

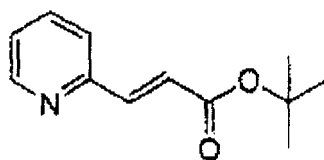
Se calentó hasta reflujo durante la noche el intermedio preparado en la Etapa C (548 mg, 1,37 mmol) y el intermedio preparado como en el Ejemplo 70 Etapa G (506 mg, 1,37 mmol) en metanol (8 ml). Luego se eliminó el disolvente a vacío. La mezcla de reacción bruta se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo como eluyente. Se añadió al producto resultante (950 g, 1,26 mmol) en metanol (50 ml) HCl 1M en éter etílico (18,5 ml, 18,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se controló el progreso de la reacción por HPLC. Después de 9 horas la mezcla se neutralizó con hidróxido amónico en metanol. Luego se eliminó el disolvente a vacío. La mezcla se diluyó con cloroformo y se lavó con NaOH 1N. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno tres veces. Las fases orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con metanol al 8%/cloroformo como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 9,17 (s ancho, NH, 1H), 8,61 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,64 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,21-6,81 (m, 6H), 6,83 (m, 2H), 6,40 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,18 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,21 (m, 1H), 4,20-3,58 (m, 9H), 3,35 (m, 1H), 3,07-2,41 (m, 10H), 1,86 (m, 1H), 1,56 (m, 1H). LC-MS ($\text{M}^+ + 1$) (EI) 728.

Ejemplo 73

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi-4-[(5-fenil-2-furánil)metil]- α -(2-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]-carbonil]-1-piperazinpentanamida

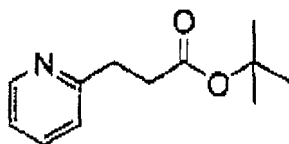


Etapa A



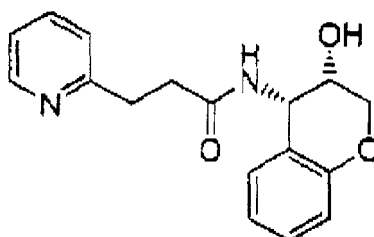
Se añadió acetato de paladio (71 mg, 0,316 mmol) y 2-(di-*t*-butilfosfino)bifenilo (189 mg, 0,633 mmol) a una solución de 2-bromopiridina (0,60 ml, 6,33 mmol), acrilato de *t*-butilo (4,6 ml, 31,6 mmol) y trietilamina (4,4 ml, 31,6 mmol) en DMF anhidro (20 ml). El matraz se selló y se calentó a 120°C. Después de 14 horas la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. La mezcla de reacción bruta se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 15%/hexano como eluyente dando el compuesto del epígrafe. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): 8,62 (d, $J = 4,76$ Hz, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,58 (d, $J = 15,81$, 1H), 7,41 (d, $J = 7,82$ Hz, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,81 (d, $J = 15,72$ Hz, 1H), 1,52 (s, 9H).

Etapa B



Se añadió paladio al 10% sobre carbón al intermedio preparado en la Etapa A (5,52 g, 26,6 mmol) y trietilamina (7 ml) en etanol (250 ml). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de botella de hidrógeno y se controló el progreso de la reacción por HPLC. Después de 4 horas la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a vacío dando el compuesto del epígrafe. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): 8,72 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,10 (m, 1H), 3,08 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 1,42 (s, 9H).

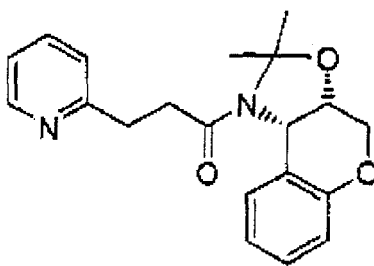
Etapa C



ES 2 295 068 T3

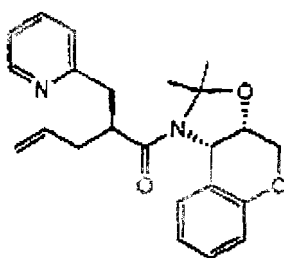
Al intermedio preparado en la Etapa B (4,0 g, 26,6 mmol) se añadió ácido trifluoroacético (200 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Luego se eliminó el disolvente a vacío. Se añadió al producto resultante en cloruro de metileno (100 ml) aminocromanol (6,4 g, 26,7 mmol) preparado como en el Ejemplo 1 Etapa L, EDC (6,63 g, 34,7 mmol), HOBT (4,68 g, 34,7 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (18 ml, 106,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se formó un precipitado blanco del compuesto del epígrafe. El producto precipitado se recogió por filtración. El filtrado que también contenía producto se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): 8,20 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,25-7,06 (m, 3H), 6,90-6,80 (m, 3H), 5,26 (m, 1H), 4,20-4,16 (m, 3H), 3,19 (m, 2H), 2,78 (t, 2H).

Etapa D



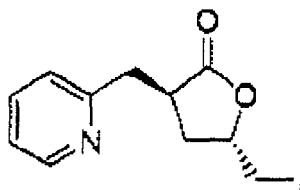
Se añadió 2-metoxipropeno (11,1 ml, 115,6 mmol) y ácido canfosulfónico (10,8 g, 46,3 mmol) al intermedio preparado en la Etapa C (6,9 g, 23,1 mmol) en cloruro de metileno (400 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se controló el progreso de la reacción por TLC. Después de media hora la mezcla de reacción bruta se vertió en NaOH 1N y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, mezcla de rotámeros R1 y R2 relación 2:1): 8,52 (m, 0,67H, R1), 8,25 (m, 0,37H, R2), 7,60 (m, 1H), 7,48 (m, 0,37H, R2), 7,06 (m, 2H), 6,95-6,80 (m, 2H), 5,80 (m, 0,37H), 5,20 (m, 0,67H), 4,25-4,15 (m, 3H), 4,18 (m, 1H), 3,30-2,88 (m, 4H), 1,70 (s, 1H, R2), 1,52 (s, 2H, R1), 1,38 (m, 1H, R1), 1,26 (s, 2H, R2).

Etapa E



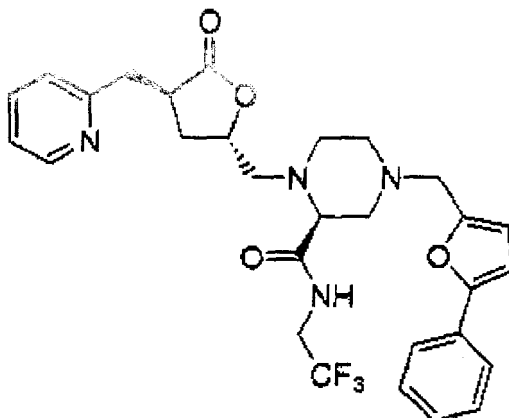
Se añadió bromuro de alilo (1,15 ml, 13,3 mmol) seguido por bis(trimetilsilil)amida de litio 1M en THF (13,3 ml, 13,3 mmol) a una solución del intermedio preparado en la Etapa D (3,74 g, 11,1 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) a -25°C . La mezcla de reacción se agitó a -25°C y se controló el progreso de la reacción por TLC. Después de media hora la reacción se inactivó con agua y se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción bruta se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo/hexano 1:1 como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, mezcla de rotámeros R1 y R2 relación 2:1): 8,65 (d, 0,67H, R1), 8,53 (d, 0,37H), 7,73-7,59 (m, 1,37H), 7,25-7,08 (m, 3H), 6,92-6,60 (m, 2,67H), 5,97-5,70 (m, 1,37H), 5,23-5,00 (m, 2,67H), 4,48-4,07 (m, 4H), 3,68 (m, 0,67H), 3,50-3,20 (m, 1,3H), 3,02 (m, 1H), 2,52-2,23 (m, 2H), 1,70 (s, 2H, R1), 1,24 (s, 1H, R2), 1,22 (s, 1H, R2), 1,20 (s, 2H).

10



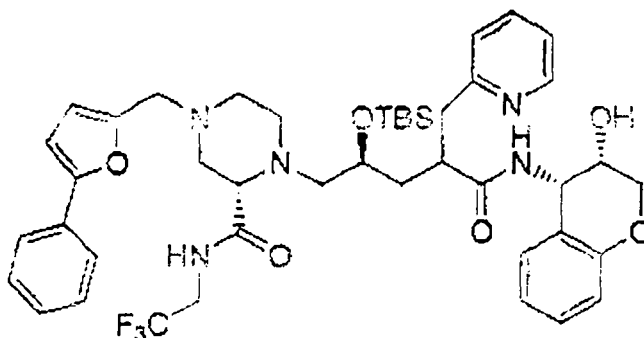
20

25



50

55



Se añadió solución acuosa de LiOH 1M (1,20 ml, 1,20 mmol) a una solución del intermedio obtenido en la Etapa G (530 mg, 1,00 mmol) en DME (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 14 horas se eliminó el disolvente a vacío. Se añadió al intermedio resultante en acetato de etilo (20 ml) *N,N*-diisopropiletilamina (0,868 ml, 4,99 mmol) seguido por TBSOTf (0,802 ml, 3,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se controló el progreso de la reacción por TLC. Después de una hora la mezcla de reacción bruta se concentró con gel de sílice (2 g) a vacío y se hizo pasar a través de una cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo como eluyente. Luego se agitó el producto resultante en solución de THF/H₂O 1:1 a temperatura ambiente. Después de 14 horas se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se añadió al intermedio resultante en DMF (8 ml) aminocromanol preparado como en el Ejemplo 1 Etapa L (165 mg, 1,08 mmol), EDC (281 mg, 1,47 mmol) y HOBt (199 mg, 1,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 14 horas se vertió la mezcla en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo como eluyente dando el compuesto del epígrafe. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 8,41 (m, 1H), 7,66-7,61 (m, 3H), 7,39 (m, 2H), 7,29-7,14 (m, 4H), 6,95-6,87 (m, 2H), 6,59 (m, 2H), 6,29 (d, 1H), 5,23 (m, 1H), 4,25-2,57 (m, 19H), 2,34-2,24 (m, 2H), 1,36 (m, 1H). LC-MS (M⁺+1) (EI) 838.

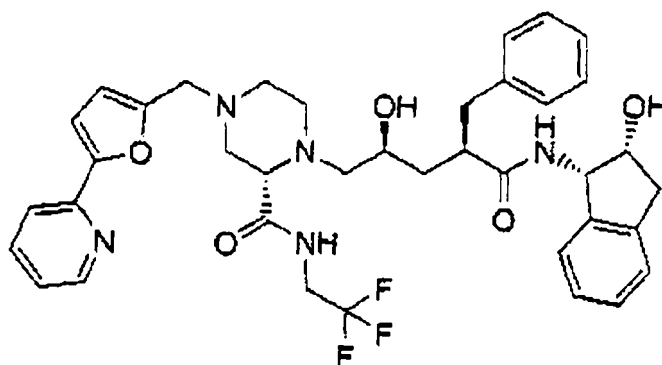
Etapa I

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S,4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi-4-[(5-fenil-2-furanil)metil]- α -(2-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]-1-piperazinpentanamida

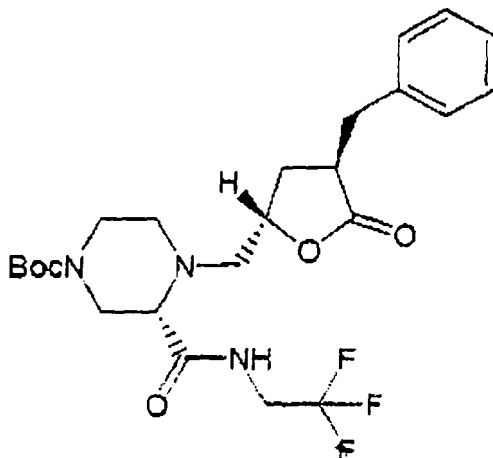
Se añadió HF/piridina (0,36 ml) al intermedio preparado en la Etapa H (100 mg, 0,12 mmol) en THF (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 14 horas se vertió la mezcla en solución de NaOH 1N y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con metanol al 5%/acetato de etilo. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz, mezcla de diastereoisómeros D1 y D2 relación 3:2): 9,21 (s ancho, NH, 0,4H, D2), 9,15 (s ancho, NH, 0,6H, D1), 8,53 (d, 0,4H, D2), 8,45 (d, 0,6H, D1), 7,65 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 7,30-7,12 (m, 4H), 6,88-6,78 (m, 2H), 6,60 (m, 2H), 6,34 (m, 1H), 5,25 (m, 0,6H, D1), 5,08 (m, 0,4H, D2), 4,30-4,10 (m, 4H), 3,84-2,40 (m, 17H), 1,90 (m, 1H), 1,50 (m, 1H). LC-MS (M⁺+1) (EI) 722.

Ejemplo 74

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((1*S,2R*)-1,2-dihidro-2-hidroxi-1*H*-inden-1-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(2-piridinil)-2-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

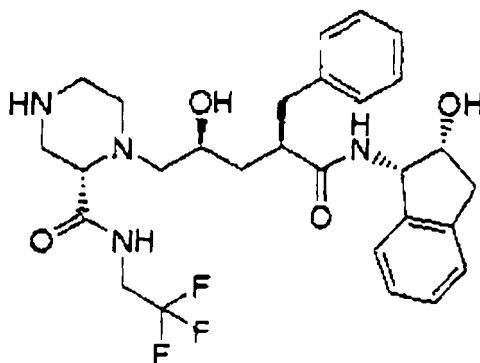


Etapa A



Se añadió el triflato (6,95 g; 22,3 mmol) preparado como en el Ejemplo 35, Etapa E seguido por DIEA (5,8 ml; 33,4 mmol) a una solución agitada de la piperazina preparada como en el Ejemplo 12 Etapa B (11,3 g; 33,4 mmol) en IPA (54 ml). La reacción se envejeció aproximadamente 4,5 horas, luego se eliminó el disolvente a vacío. El resto se vertió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Después de secar (Na_2SO_4), filtrar y eliminar el disolvente a vacío, la purificación empleando cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 50%/hex) proporcionó la lactona deseada. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,45 (s, 9H), 1,85-1,95 (m, 1H), 2,05-2,15 (m, 1H), 2,35-2,45 (m, 1H), 2,52-2,68 (m complejo, 2H), 2,79-2,95 (m complejo, 2H), 3,03-3,21 (m complejo, 5H), 3,65-3,82 (m complejo, 2H), 3,91-3,98 (m, 1H), 4,03-4,17 (m, 1H), 4,84-4,90 (m, 1H), 6,95 (s ancho, 1H), 7,18-7,37 (m complejo, 5H).

Etapa B



Se añadió gota a gota una solución acuosa de LiOH (23,0 ml; 22,0 mmol) a una solución de la lactona anterior (9,98 g; 20,0 mmol) en DME anhidro (110 ml) enfriado hasta 0°C . La reacción se agitó 3 horas después de retirar el baño de hielo. Se eliminaron los disolventes a vacío a no más de 35°C y el residuo se destiló azeotrópicamente en benceno y MeCN hasta que se obtuvo una espuma. Este sólido se disolvió en DMF seco (55 ml). Se añadió imidazol (27,2 g; 400 mmol) y la solución resultante se enfrió hasta 0°C . Se añadió entonces a la reacción TBMSCI (30,1 g; 200 mmol), se retiró el baño de hielo y se dejó agitar la mezcla a temperatura ambiente. Después de 21 horas se vertió la mezcla en EtOAc (700 ml) y Et_2O (300 ml). Después de lavar con NaHCO_3 diluido, H_2O y salmuera, el secado (Na_2SO_4), filtrado y eliminación del disolvente proporcionó una mezcla del intermedio mono y bis-prottegido. Esta mezcla éster/ácido se disolvió en THF (200 ml)/ H_2O (75 ml) y se agitó 1,5 horas. Se recogieron los disolventes a vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente en tolueno y MeCN. El residuo se recogió en DCM, se secó (MgSO_4), se filtró y los volátiles se eliminaron a vacío proporcionando el ácido, que se usó sin purificación adicional. Se añadió DIEA (0,711 ml; 4,08 mmol) a una solución agitada de aproximadamente 1,36 mmol del intermedio ácido en NMP anhidro (25 ml) a 0°C . Se añadieron los sólidos siguientes secuencialmente, esperando hasta que se produjera la disolución completa del sólido antes de añadir el siguiente: HOBt (414 mg; 3,06 mmol); cis-aminoindanol (243 mg; 1,63 mmol); y HBTU (774 mg; 2,04 mmol). Se dejó agitar la solución a temperatura ambiente 2,75 horas. La reacción se vertió en EtOAc; se lavó con solución diluida de NaHCO_3 , H_2O y salmuera; se secó (MgSO_4), se filtró

y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía en columna Biotage (40M; EtOAc al 40%/hexano) proporcionó el compuesto deseado contaminado con -10% del diastereoisómero no deseado, que se usó sin purificación adicional.

El intermedio acoplado se disolvió en THF anhidro (4,6 ml) y se añadió TBAF (1,05 ml; 1,05 mmol). La solución se calentó hasta 50°C. Después de 16 horas, la reacción se vertió en EtOAc/Et₂O y se lavó con NaHCO₃ diluido, H₂O y salmuera. Secado (MgSO₄), filtración y eliminación del disolvente a vacío estuvieron seguidos por cromatografía en columna Biotage (40S; EtOAc al 85%/hexano) y luego por cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH al 5%/DCM) proporcionando un sólido blanco.

Se añadió TFA (1,2 ml) a una solución agitada de este intermedio Boc-protégido en DCM anhidro (2,8 ml) enfriado hasta 0°C. Se retiró el baño de hielo y se agitó la solución 1,75 horas. Se eliminaron los volátiles a vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente en DCM. Se disolvió este residuo en EtOAc y se lavó con NH₄OH al 20%, salmuera al 50%, salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se eliminaron los disolventes a vacío proporcionando la amina deseada como un sólido blanquecino que se usó sin purificación posterior.

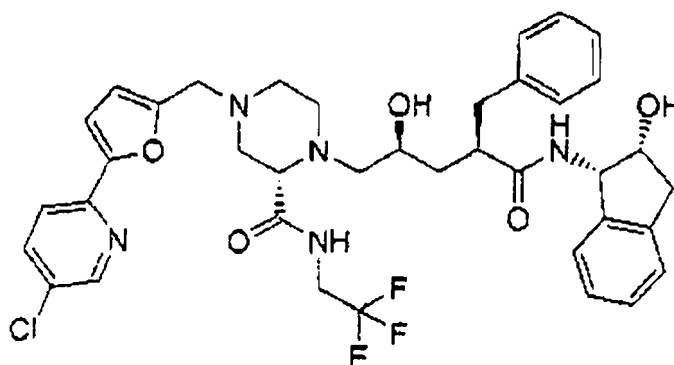
Etapa C

(α R, γ S,2S)-N-((1S,2R)-1,2-dihidro-2-hidroxi-1H-inden-1-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(2-piridinil)-2-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

El compuesto deseado se obtuvo a partir del aldehído obtenido en el Ejemplo 49, Etapa B (46,0 mg; 0,27 mmol), el penúltimo intermedio como el obtenido antes (100,0 mg; 0,18 mmol) y NaBH(OAc)₃ (57,0 mg; 0,27 mmol) en DMF anhidro (1,5 ml) siguiendo el procedimiento de aminación reductora general que se describe para el Ejemplo 53, Etapa E. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1,39 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,32-2,45 (m complejo, 3H), 2,51 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,70-2,87 (m complejo, 4H), 2,95-3,11 (m complejo, 5H), 3,69 (s, 2H), 3,71-3,80 (m complejo, 2H), 3,90-3,99 (m complejo, 1H), 4,32 (m, 1H), 5,19 (d, J=5,1 Hz, 1H), 6,48 (d, J=3,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J=3,3 Hz, 1H), 7,11-7,28 (m complejo, 9H), 7,77 (m, 1H), 7,84 (td aparente, J=1,6, 7,5 Hz, 1H), 8,49 (d aparente, J=4,8 Hz, 1H); espectro de masas de ionización por electronebulización: *m/e* 706,5 (MH⁺ calculado para C₃₈H₄₃F₃N₅O₆, 706,3).

Ejemplo 75

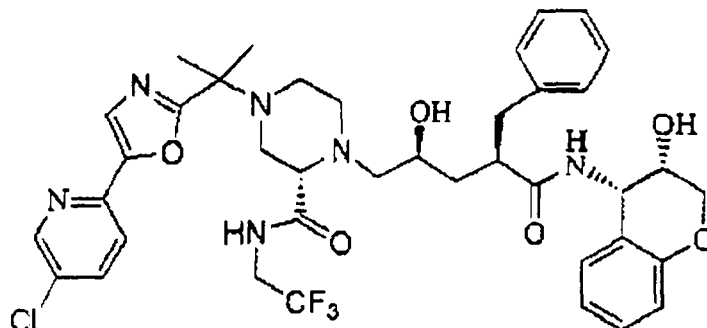
(α R, γ S,2S)-4-[[5-(5-cloro-2-piridinil)-2-furanil]metil]-N-((1S,2R)-1,2-dihidro-2-hidroxi-1H-inden-1-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida



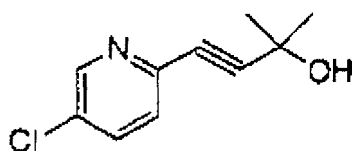
El compuesto del epígrafe se obtuvo a partir de una solución del aldehído obtenido del Ejemplo 50, Etapa C (59 mg; 0,285 mmol), el penúltimo intermedio del Ejemplo 74 Etapa A (103 mg; 0,19 mmol) y NaHB(OAc)₃ (60 mg; 0,285 mmol) en DMF anhidro (1,2 ml) usando el procedimiento del Ejemplo 46, Etapa F, como un sólido blanco después de purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (elución con gradiente de MeOH al 3% a 3,5%/CH₂Cl₂). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 1,39 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,32-2,45 (m complejo, 3H), 2,51 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,70-2,87 (m complejo, 4H), 2,95- 3,11 (m complejo, 5H), 3,69 (s, 2H), 3,71-3,80 (m complejo, 2H), 3,90-3,99 (m complejo, 1H). 4,32 (m, 1H), 5,19 (d, J=5,1 Hz, 1H), 6,48 (d, J=3,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J=3,3 Hz, 1H). 7,11-7,28 (m complejo, 9H), 7,74 (dd, J=0,6, 8,6 Hz, 1H), 7,85 (dd, J=2,4, 8,6 Hz, 1H), 8,49 (m, 1H); espectro de masas de ionización por electronebulización: *m/e* 741,0 (MH⁺ calculado para C₃₈H₄₁ClF₃N₅O₅, 740,3).

Ejemplo 76

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-[5-(5-cloro-3-piridinil)-2-oxazolil]etil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

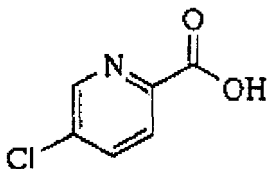


Etapa A



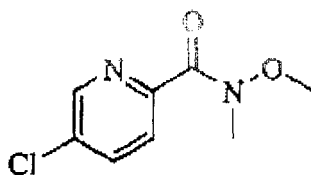
Se añadió yoduro de cobre (125 mg, 0,63 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (1,75 g, 2,5 mmol) a una solución de 2,5-dicloropiridina (125 g, 845 mmol) y 2-metil-3-buten-2-ol (107 ml, 1,1 mol) en dietilamina (350 mmol, 3,4 mol) en un matraz de fondo redondo de 1 litro y tres bocas. La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 24 horas. Después de esto se enfrió hasta temperatura ambiente. Se filtró. Se lavó el sólido con dietilamina dos veces (100 ml cada vez) y se desechó. El filtrado y las aguas de lavado se reunieron y se concentraron dando un residuo marrón oscuro que solidificó en reposo. Este producto bruto se disolvió en tolueno (11) y se lavó con agua 3 veces (500 ml cada vez). Seguidamente, se añadió agua (500 ml), bromuro de tetrabutilamonio (1,2 g) y cianuro sódico (12 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se separó. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró obteniendo el compuesto del epígrafe como un aceite marrón que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 Hz): δ 8,54 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J=2,6, 8,6$ Hz, 1 H), 7,37 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 1,65 (s, 6 H). LC-MS ($M^+ + 1$) (EI) 196,1

Etapa B



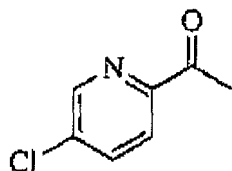
Se disolvió la forma acetilénica de la etapa anterior (150 g, 767 mmol) en 2,5 ml de agua en un matraz de fondo redondo de 4 litros y tres bocas con un agitador mecánico. Se calentó hasta 75°C y se usó un baño de agua caliente para mantener la solución de reacción a 70 - 80°C. Se añadió permanganato potásico (400 g, 2,53 mol) en pequeñas porciones para mantener la mezcla de reacción por debajo de 80°C. La adición duró 1,5 horas y la HPLC mostró que el acetileno se había consumido después de la adición. Se filtró. Se lavó el sólido con agua a ebullición dos veces (100 ml cada vez) y se desechó. La fase acuosa reunida y las aguas de lavado se concentraron a 80°C hasta aproximadamente 1 litro. Se filtró de nuevo para eliminar cualquier resto de dióxido de manganeso. El filtrado se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió HCl concentrado hasta pH=3. Se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora formando un precipitado amarillo. Se enfrió hasta 0°C y se filtró. El sólido se lavó con agua fría varias veces y se secó a alto vacío durante la noche dando el compuesto del epígrafe como un polvo pálido. RMN de ^1H (CD_3OD , 400 Hz): δ 8,66 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H), 8,13 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 8,03 (dd, $J=2,4, 8,4$ Hz, 1 H). LC-MS ($M^+ + 1$) (EI) 158,1

Etapa C



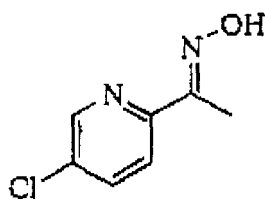
Se añadió cloroformiato de isobutilo (52 ml, 401 mmol) a una solución del ácido carboxílico de la etapa anterior (60 g, 382 mmol) y 4-metilmorfolina (84 ml, 764 mmol) en cloruro de metileno (11), a -20°C. Se agitó a -20~-10°C durante 1 hora. Luego se añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (41 g, 420 mmol). La solución de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente, a la que se agitó durante 6 horas. Se vertió en 1 litro de agua. La fase orgánica se lavó con agua (500 ml) y salmuera (500 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con hexanos/acetato de etilo = 2/1 como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un aceite ligeramente amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 Hz): δ 8,59 (s, 1H), 7,78 (dd, $J=2,4$, 8,4 Hz, 1H), 7,66 (s ancho, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,42 (s, 3H).

Etapa D



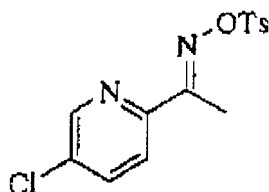
Se añadió bromuro de metilmagnesio (solución 1,4M, 355 ml, 497 mmol) a una solución de la amida de la etapa anterior (33,1 g, 165 mmol) en THF anhidro (300 ml), a 0°C. La solución de reacción se agitó a 0°C durante 3 horas y se vertió en 800 ml de hielo-agua. Se usó acetato de etilo para su extracción (3 veces, 500 ml cada vez). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con hexanos/acetato de etilo = 3/1 como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 Hz): δ 8,63 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J=2,3$, 8,4 Hz, 1 H), 2,72 (s, 3 H). LC-MS ($\text{M}^+ + 1$) (EI) 156,1

Etapa E



Se añadió hidróxido sódico en polvo (10 g, 250 mmol) a una suspensión de la acetilpiridina obtenida en la etapa anterior (30 g, 193 mmol) y clorhidrato de hidroxiamina (16,1 g, 231 mmol) en alcohol etílico (200 ml). La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 8 horas hasta ver que el material de partida se había consumido por LCMS. Se eliminó el disolvente a vacío. El residuo se lavó con agua fría varias veces dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (DMSO , 400 Hz): δ 8,61 -8,62 (m, 1 H), 7,84-7,91 (m, 2 H), 2,17 (s, 3 H).

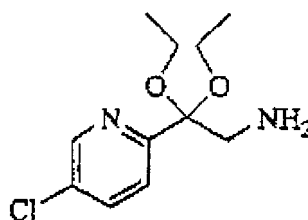
Etapa F



ES 2 295 068 T3

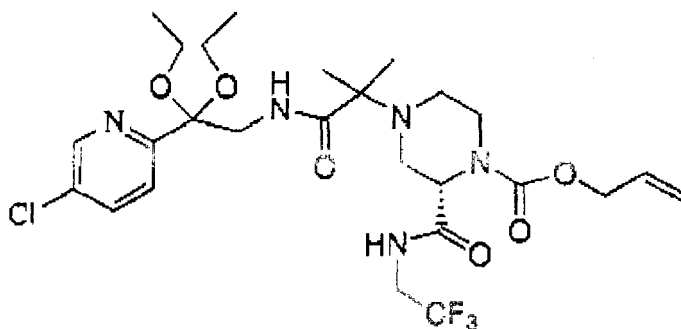
Se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas para formar un precipitado marrón una solución de la oxima de la etapa anterior (20 g, 117,2 mmol) y cloruro de p-toluensulfonilo (28 g, 146,5 mmol) en piridina (70 ml). Se añadieron 500 ml de agua enfriada en hielo mientras se agitaba. El precipitado marrón formado inicialmente se disolvió seguido por la formación de un precipitado blanco. Este precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua enfriada en hielo 4 veces (200 ml cada vez). Se secó a alto vacío hasta peso constante dando el compuesto del epígrafe como un sólido pálido. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 Hz): δ 8,55 (dd, $J=0,8$, 2,5 Hz, 1 H), 7,93 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H), 7,79 (dd, $J=0,6$, 8,0 Hz, 1 H), 7,67 (dd, $J=2,4$, 8,4 Hz, 1 H), 7,37 (d, $J=8,0$, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H). LC-MS ($M^+ + 1$) (EI) 325,0, 152,7.

Etapa G



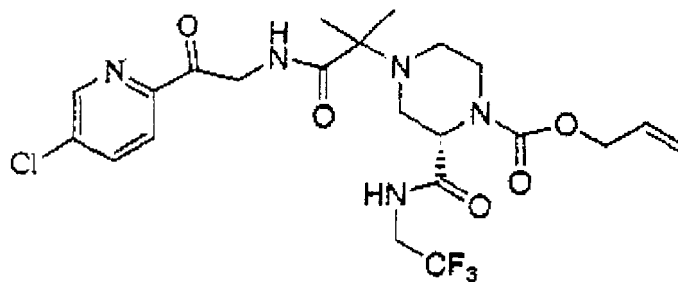
Se añadió a una solución de etóxido potásico (10,43 g, 121,1 mmol) en 30 ml de etanol anhidro a 0°C una solución de la tosilamida de la etapa anterior (38,16 g, 117,6 mmol) en etanol (500 ml) gota a gota a través de un embudo de adición. Se calentó lentamente hasta temperatura ambiente, a la que se agitó durante 2 horas formando un precipitado blanco. Se diluyó con litro de éter anhidro y se filtró. El sólido se lavó con éter anhidro (100 ml). Se burbujeó HCl gas en el filtrado reunido y aguas de lavado durante 1 hora obteniendo una solución turbia. Se concentró. El residuo se repartió entre cloruro de metileno (500 ml) y carbonato sódico saturado (aproximadamente 500 ml hasta llegar a pH=12). La fase orgánica se concentró dando el producto bruto como una goma rojo oscuro, que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior. LC-MS ($M^+ + 1$) (EI) 199,1.

Etapa H



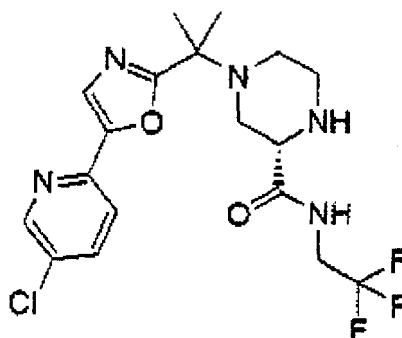
Se añadió hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-N,N',N'-tetrametiluronio (3,6 g, 9,44 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (1,3 g, 9,44 mmol) y diisopropiletilamina (3,4 ml, 19,7 mmol) a una solución del ácido carboxílico del Ejemplo 66 Etapa D (1,5 g, 3,93 mmol) en DMF (10 ml). Se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y se añadió el aminoacetal de la etapa anterior (1,2 g, 4,72 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 horas, la solución de reacción se repartió entre acetato de etilo (400 ml) y agua (400 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera. Se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con hexanos/acetato de etilo 1/2 como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 Hz): δ 8,61 (t, $J=1,6$ Hz, 1 H), 7,66-7,71 (m, 2 H), 6,57 (s ancho, 1 H), 5,89- 5,99 (m, 1 H), 5,24-5,35 (m, 2 H), 4,65 (d, $J=4,8$ Hz, 3 H), 4,11-4,18 (m, 2 H), 3,80-3,98 (m, 3 H), 3,54-3,68 (m, 3 H), 3,24-3,40 (m, 3 H), 2,82 (t, $J=11,5$ Hz, 1 H), 2,52 (d, $J=10,2$ Hz, 1 H), 2,27 (dd, $J=4,0$, 11,7 Hz, 1 H), 2,16 (dt, $J=4,0$, 11,8 Hz, 1 H), 1,17-1,29 (m, 4 H), 1,10 (s, 3H), 1,03 (s, 3 H).

Etapa I



Se disolvió en THF (10 ml) el acetal de la etapa anterior (2,1 g, 3,45 mmol) y se añadió HCl (6 N, 10 ml). La solución de reacción se agitó a 50°C durante 8 horas hasta ver que se había consumido el acetal por TLC. Se diluyó con 200 ml de acetato de etilo y se añadió solución de hidróxido sódico 1N hasta pH=12. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo/hexanos 2/1 como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un vidrio incoloro. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 Hz): δ 8,65 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 8,16 (s ancho, 1 H), 7,97 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,83 (dd, J=2,1, 8,4 Hz, 1 H), 6,76 (s ancho, 1 H), 5,88-6,01 (m, 1 H), 5,28-5,37 (m, 2 H), 5,05 (dd, J=6,9, 20 Hz, 1H), 4,82 (s, 2 H), 4,6 (d, J=5,3 Hz, 2 H), 4,00-4,26 (m, 3 H), 3,64-3,74 (m, 2 H), 3,25 (t, J=9,3 Hz, 1 H), 2,87 (d, J=11,0 Hz, 1 H), 2,43 (dd, J=3,5, 11,5 Hz, 1 H), 2,33 (dt, J=3,3, 11,7 Hz, 1 H), 1,81 (s ancho, 1 H), 1,68-1,71 (m, 1 H), 1,29 (s, 3 H), 1,28 (s, 3 H).

Etapa J



Se disolvió en 7 ml de ácido sulfúrico fumante la cetoamida de la etapa anterior (1,01 g, 1,89 mmol). Se agitó a 55°C durante 15 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se vertió cuidadosamente en hielo-agua (250 ml). Mientras se agitaba la solución acuosa se añadió lentamente hidróxido potásico (sólido) hasta pH=12. Se extrajo con acetato de etilo 3 veces (200 ml cada vez). El extracto reunido se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró dando el compuesto del epígrafe como un sólido pálido. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 Hz): δ 8,58 (d, J=2,3 Hz, 1 H), 8,21 (s ancho, 1 H), 7,75 (dd, J=2,4, 8,4 Hz, 1 H), 7,57-7,61 (m, 2 H), 3,92-4,20 (m, 2 H), 3,56 (s ancho, 1 H), 2,84-2,99 (m, 3 H), 2,76-2,82 (m, 1 H), 2,52- 2,64 (m, 2 H), 1,61 (s, 3 H), 1,60 (s, 3 H). LC-MS ($\text{M}^+ +1$) (EI) 432,3.

Etapa K

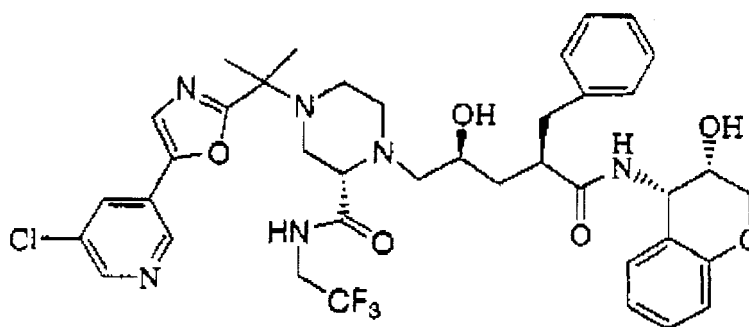
($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-[5-(5-cloro-3-piridinil)-2-oxazolil]etil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

Se llevó a reflujo durante 48 horas una solución del intermedio de la etapa anterior (631 mg, 1,60 mmol) y el epóxido del Ejemplo 1, Etapa P (693 mg, 1,60 mmol) en etanol (15 ml). Después de evaporar el disolvente el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo/metanol 10/7 como eluyente obteniendo un sólido blanco (862 mg) (LC-MS ($\text{M}^+ +1$) (EI) 825,6). El sólido obtenido se disolvió en metanol (20 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió HCl (1 N en éter, 3,2 ml) y se calentó la solución de reacción hasta temperatura ambiente, a la que se agitó durante 6 horas. El disolvente se evaporó. El residuo se repartió entre acetato de etilo (200 ml) e hidróxido potásico 1N (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo/metanol 10/7 como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CD_3OD , 400 Hz): δ 8,58 (t, J=1,8 Hz, 1 H), 7,92 (dt, J=2,4, 8,6 Hz, 1 H), 7,75 (dd, J=1,5, 8,6 Hz, 1 H), 7,67 (d, J=1,9 Hz, 1 H), 7,12-7,26 (m, 6 H), 7,05-7,09 (m, 2 H), 6,80 (t, J=7,2 Hz, 1 H), 6,72 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 5,13 (d, J=4,1 Hz, 1 H), 4,04-4,07 (m, 2 H), 3,91-4,01 (m, 1 H), 3,77-

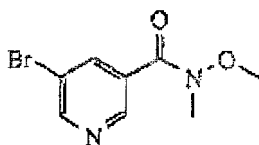
3,83 (m, 1 H), 3,70-3,76 (m, 2 H), 3,07-3,09 (m, 1 H), 2,96-3,05 (m, 2 H), 2,84-2,94 (m, 2 H), 2,69-2,78 (m, 2 H), 2,62-2,66 (m, 1 H), 2,31-2,53 (m, 4 H), 1,98-2,05 (m, 1 H), 1,60 (s, 3 H), 1,59 (s, 3 H), 1,33-1,40 (m, 1 H). LC-MS ($M^+ + 1$) (EI) 785,5

Ejemplo 77

(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-4-[1-metil-1-[5-(5-cloro-2-piridinil)-2-oxazolil]etil]-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

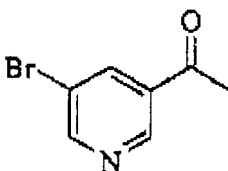


Etapa A



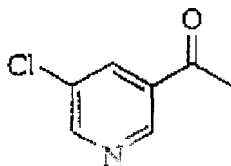
Se añadió cloroformiato de isobutilo (32,1 ml, 247,5 mmol) a una solución de ácido 5-bromonicotínico (50 g, 247,5 mmol) y 4-metilmorfolina (54,5 ml, 495 mmol) en cloruro de metileno (500 ml), a -50°C. Después de agitar a -20 a -10°C durante 1 hora, se añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (25,4 g, 260 mmol). La solución de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente, a la que se agitó durante 6 horas. Se vertió en 1 litro de agua. La fase orgánica se lavó con agua (500 ml) y salmuera (500 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con hexanos/acetato de etilo = 1/1 como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 Hz): δ 8,89 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,19 (t, $J=2,0$ Hz, 1 H), 3,59 (s, 3 H), 3,41 (s, 3H).

Etapa B



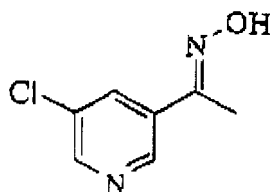
Se añadió bromuro de metilmagnesio (solución 1,4M, 590 ml, 824 mmol) a una solución del intermedio de Weinreb de la etapa anterior (67 g, 275 mmol) en THF anhidro (500 ml), a 0°C. La solución de reacción se agitó a 0°C durante 3 horas y se vertió en 800 ml de hielo-agua. Se usó acetato de etilo para extraer (3 veces, 600 ml cada vez). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con hexanos/acetato de etilo = 3/1 como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco lanudo. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 Hz): δ 9,08 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,38 (t, $J=2,0$ Hz, 1 H), 2,66 (s, 3 H).

Etapa C



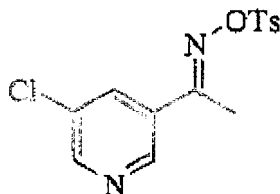
Se agitó a 110°C durante 12 horas hasta ver que el material de partida se había consumido por LCMS una suspensión de la bromopiridina de la etapa anterior (40 g, 200 mmol) y cloruro de cobre (I) (100 g, 1 mol) en DMF (500 ml). Se concentró hasta aproximadamente 200 ml y se repartió entre acetato de etilo (1,5 l) e hidróxido amónico concentrado (21). La fase acuosa se lavó con acetato de etilo 3 veces (500 ml cada vez). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con hexanos/acetato de etilo = 3/1 como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,05 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,22 (t, $J=2,0$ Hz, 1 H), 2,66 (s, 3 H). LC-MS ($M^+ + 1$) (EI) 156,1.

Etapa D



Se añadió hidróxido sódico en polvo (9,3 g, 231 mmol) a una suspensión de la acetilpiridina obtenida de la etapa anterior (24 g, 154,3 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (16,1 g, 231 mmol) en alcohol etílico (200 ml). La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 2 horas hasta ver que se había consumido el material de partida por LCMS. Se filtró. El sólido se lavó con etanol (100 ml) y se desechó. El filtrado reunido se lavó y se concentró. El residuo se lavó con agua fría varias veces dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 8,78 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 8,60 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H), 8,07 (t, $J=2,1$ Hz, 1 H), 2,17 (s, 3 H). LC-MS ($M^+ + 1$) (EI) 171,1.

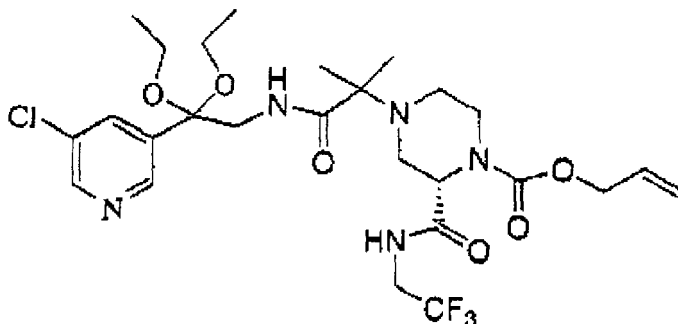
Etapa E



Se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas hasta formar un precipitado marrón una solución de la forma oxima de la etapa anterior (25,67 g, 150,5 mmol) y cloruro de *p*-toluensulfonilo (36 g, 188,1 mmol) en piridina (100 ml). Se añadió agua enfriada en hielo (11) mientras se agitaba. El precipitado marrón inicialmente formado se disolvió seguido por la formación de un precipitado blanco. Se agitó a 0°C durante 2 horas. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua enfriada en hielo 4 veces (200 ml cada vez). Se secó a alto vacío hasta peso constante obteniendo el compuesto del epígrafe como un sólido pálido. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,68 (d, $J=1,9$ Hz, 1 H), 8,63 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H), 7,93 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H), 7,89 (t, $J=1,9$ Hz, 1 H), 7,39 (d, $J=8,0$, 2 H), 2,47 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H). LC-MS ($M^+ + 1$) (EI) 432,3.

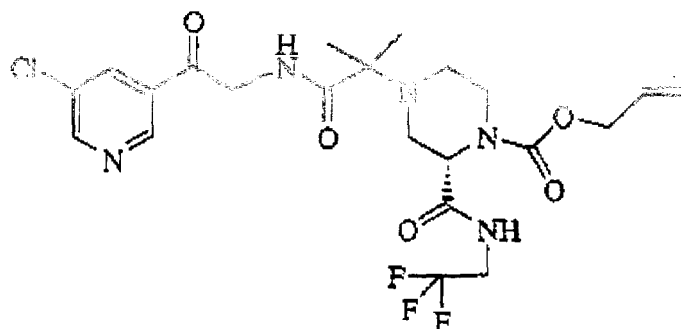
CCOC(C)(CN)C1=CC=C(Cl)C=N1

Etapa G



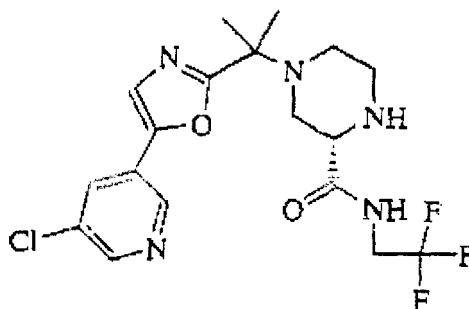
197

Etapa H



Se disolvió en THF (10 ml) el acetal de la etapa anterior (1,4 g, 2,35 mmol) y se añadió HCl (6 N, 10 ml). La solución de reacción se agitó a 50°C durante 3 horas hasta ver que se había consumido el acetal. Se diluyó con 200 ml de acetato de etilo y se añadió solución 1N de hidróxido sódico hasta pH=12. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo/hexanos 2/1 como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,05 (d, J=2,7 Hz, 1 H), 8,78 (d, J=2,3 Hz, 1 H), 8,41 (s ancho, 1 H), 8,21 (t, J=2,1 Hz, 1 H), 6,76 (s ancho, 1H), 6,60 (s ancho, 1 H), 5,88- 6,01 (m, 1 H), 5,28-5,37 (m, 3 H), 4,76-4,88 (m, 2 H), 4,68 (d, J=5,2 Hz, 2 H), 4,53 (d, J=18,2 Hz, 1 H), 4,05-3,27 (m, 3 H), 3,57-3,90 (m, 3 H), 3,25 (t, J=9,3 Hz, 1 H), 2,87 (d, J=11,0 Hz, 1 H), 2,43 (dd, J=3,5, 11,7 Hz, 1 H), 2,33 (dt, J=3,1, 11,7 Hz, 1 H), 1,28 (s, 3 H), 1,26 (s, 3 H).

Etapa I



Se disolvió en 7 ml de ácido sulfúrico fumante la cetoamida de la etapa anterior (905 mg, 1,7 mmol). Se agitó a 55°C durante 15 minutos. Después de enfriar hasta temperatura ambiente se vertió cuidadosamente en hielo-agua (250 ml). Mientras se agitaba la solución acuosa, se añadió hidróxido potásico (sólido) lentamente hasta pH=12. Se extrajo con acetato de etilo 3 veces (200 ml cada vez). El extracto reunido se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró obteniendo el compuesto del epígrafe como un sólido pegajoso pálido. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,77 (d, J=1,7 Hz, 1 H), 8,54 (d, J=2,4 Hz, 1 H), 8,03 (s ancho, 1 H), 7,90 (t, J=2,0 Hz, 1 H), 7,39 (s, 2 H), 3,91-4,01 (m, 2 H), 3,51-3,53 (m, 1 H), 2,86- 2,99 (m, 3 H), 2,75-2,82 (m, 1 H), 2,52- 2,64 (m, 2 H), 1,61 (s, 3 H), 1,60 (s, 3 H). LC-MS ($\text{M}^+ + 1$) (EI) 432,3.

Etapa J

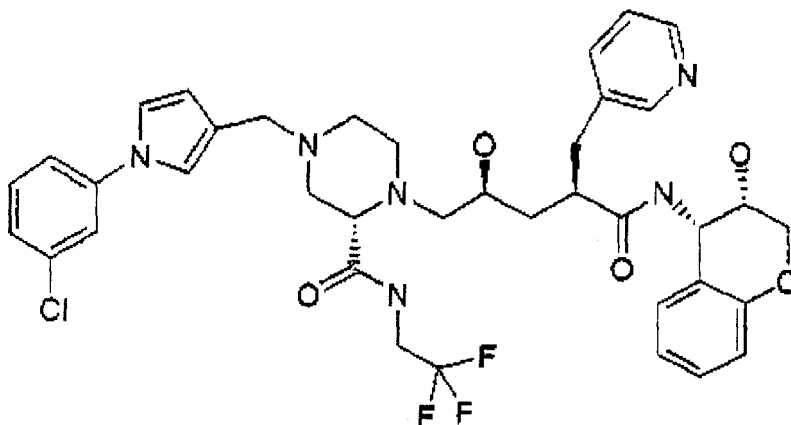
($\alpha\text{R}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$)- N -3 $\text{S}, 4\text{S}$)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[1-metil-1-[5-(5-cloro-2-piridinil)-2-oxazolil]etil]-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

Se llevó a reflujo durante 36 horas una solución del intermedio de la etapa anterior (560 mg, 1,42 mmol) y el epóxido del Ejemplo 1 Etapa P (651 mg, 1,42 mmol) en 2-propanol (15 ml). Después de evaporar el disolvente el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo/metanol 10/1 como eluyente obteniendo un sólido blanco (810 mg) (LC-MS ($\text{M}^+ + 1$) (EI) 825,6). El sólido obtenido se disolvió en metanol (20 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió HCl (1 N en éter, 3,5 ml) y se calentó la solución de reacción hasta temperatura ambiente, a la que se agitó durante 18 horas. El disolvente se evaporó. El residuo se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y hidróxido potásico 1N (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo/metanol 10/2 como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz): δ 8,84 (t, J=1,9 Hz, 1 H), 8,52 (s, 1H), 8,18-8,19(m, 1 H), 7,69 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,12-7,25 (m, 5 H), 7,05-7,10 (m, 2 H), 6,80

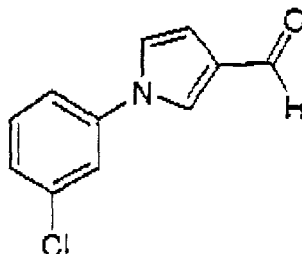
(t, $J=7,2$ Hz, 1 H), 6,71 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 5,48 (s, 1H), 5,13 (d, $J=3,9$ Hz, 1 H), 3,90-3,97 (m, 1 H), 3,78-3,87 (m, 1 H), 3,70-3,76 (m, 2 H), 3,08 (dd, $J=3,0$, 7,1 Hz, 1 H), 2,98-3,04 (m, 2 H), 2,84- 2,99 (m, 2 H), 2,70-2,75 (m, 2 H), 2,65 (dd, $J=5,0$, 11,1 Hz, 1 H), 2,31-2,53 (m, 4 H), 2,0 (t, $J=11,9$ Hz 1 H), 1,59 (s, 6 H), 1,33-1,40 (m, 1 H). LC-MS ($M^+ +1$) (EI) 785,5

Ejemplo 78

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirran-4-il)- γ -hidroxi-4-[(3-cloro-1-fenil-1*H*-pirrol-3-il)metil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil-1-piperazinpentanamida



Etapa A



Se añadió 3-cloroanilina (222 mg, 2,75 mmol) a una solución de 2,5-dimetoxi-3-tetrahidrofuranocarboxaldehído (230 μ l, 1,62 mmol) en ácido acético (2 ml). La solución resultante se calentó hasta 90°C durante 1 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexano al 7% en diclorometano) proporcionando el aldehído como un aceite transparente. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 9,87 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 6,82 (d, 1H). HPLC-MS (ES) 206,1 ($M+1$).

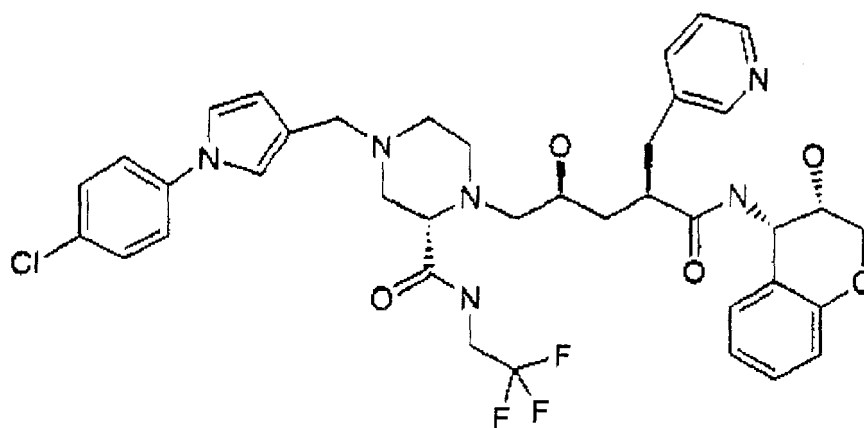
Etapa B

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirran-4-il)- γ -hidroxi-4-[(3-cloro-1-fenil-1*H*-pirrol-3-il)metil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil-1-piperazinpentanamida

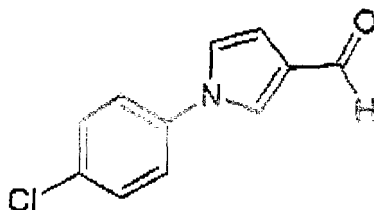
El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, Etapa E, partiendo del intermedio preparado en el Ejemplo 23, Etapa F (45 mg, 80 μ mol) y el aldehído preparado en la Etapa A (33 mg, 161 μ mol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol al 5% en diclorometano) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 9,26 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,26 (m, 3H), 7,13 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,80 (m, 3H), 6,23 (dd, $J = 1,7$ Hz, $J = 2,7$ Hz, 1H), 5,20 (dd, $J = 3,9$ Hz, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,12 (m, 4H), 3,77 (m, 3H), 3,53 (d, $J = 13$ Hz, 2H), 3,51 (m, 7H), 2,96 (m, 4H), 2,70 (m, 4H), 2,45 (dt, $J = 2,9$ Hz, $J = 10,4$ Hz, 2H), 2,33 (m, 1H), 2,04 (s, 1H), 1,88 (t, 1H), 1,48 (t, 1H). HPLC-MS (ES) 756 ($M+1$).

Ejemplo 79

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi-4-[(4-cloro-1-fenil-1*H*-pirrol-3-il)metil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida



Etapa A



Se añadió 4-cloroanilina (218 mg, 2,75 mmol) a una solución de 2,5-dimetoxi-3-tetrahidrofuranocarboxaldehído (230 μ l, 1,62 mmol) en ácido acético (2 ml). La solución resultante se calentó hasta 90°C durante 1 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (hexano al 7% en diclorometano) proporcionando el aldehído como un aceite transparente. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 9,88 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 6,83 (d, 1H); HPLC-MS (ES) 206,1 (M+1).

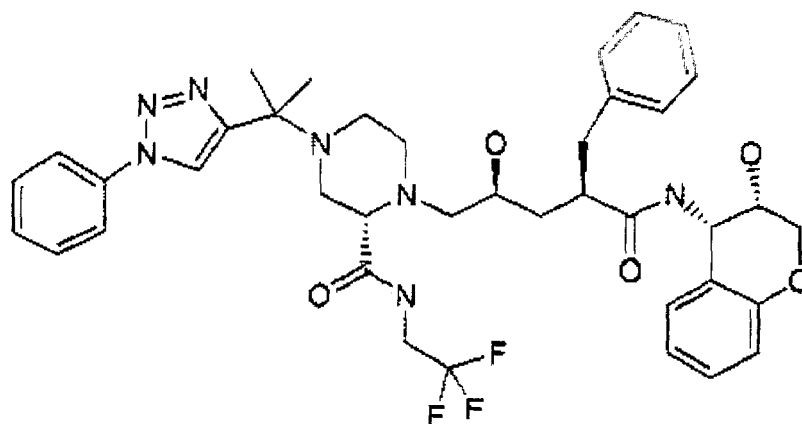
Etapa B

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi-4-[(4-cloro-1-fenil-1*H*-pirrol-3-il)metil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

El compuesto del epígrafe se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, Etapa E, partiendo del intermedio preparado en el Ejemplo 23, Etapa F (45 mg, 80 μ mol) y el aldehído preparado en la Etapa A (33 mg, 161 μ mol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol al 5% en diclorometano) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 9,26 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,56 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,22 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,79 (m, 3H), 6,22 (dd, $J = 1,7$ Hz, $J = 2,9$ Hz, 1H), 5,22 (dd, $J = 5,3$ Hz, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,10 (m, 3H), 3,81 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,54 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 3,40 (m, 7H), 2,94 (m, 4H), 2,68 (m, 4H), 2,46 (dt, $J = 3,2$ Hz, $J = 12,9$ Hz, 2H), 2,34 (m, 1H), 2,04 (s, 1H), 1,89 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 1,49 (m, 1H); HPLC-MS (ES) 755,2 (M+1).

Ejemplo 80

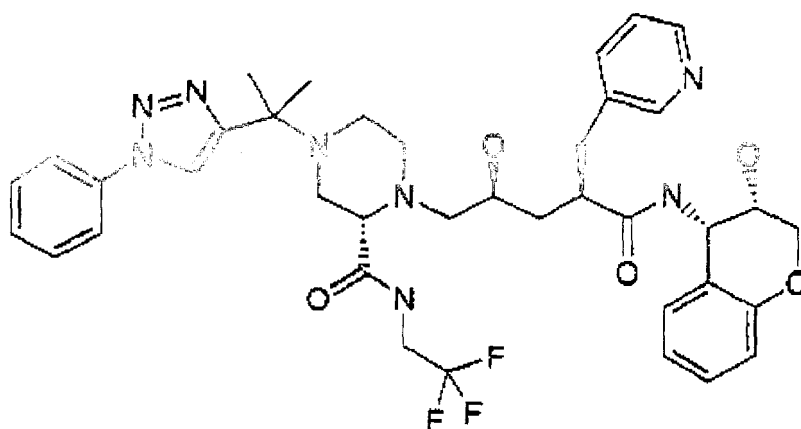
(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-((3S, 4S)-3, 4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)-\gamma-hidroxi-4-[1-metil-1-(1-fenil-1H-triazol-4-il)etil]-\alpha-(3-fenilmetil)-2-[[(2, 2, 2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida



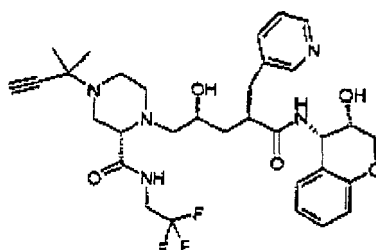
Se añadió fenilazida (24 mg, 0,20 mmol) a una solución del intermedio del Ejemplo 39, Etapa A (126 mg, 0,200 mmol) en 1 ml de tolueno. La mezcla resultante se calentó hasta 110°C durante 14 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La purificación de la mezcla por cromatografía ultrarrápida (metanol al 7% en acetato de etilo) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz) 8,43 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,57 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,47 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,80 (dt, *J* = 1,2 Hz, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,72 (dd, *J* = 0,8 Hz, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,14 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,08 (m, 3H), 3,74 (m, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,09 (dd, *J* = 3,6 Hz, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,81 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 2,73 (dd, *J* = 6,8 Hz, *J* = 13,2 Hz, 2H), 2,62 (dd, *J* = 7,2 Hz, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,40 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,03 (t, *J* = 11,6 Hz, 1H), 1,39 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H); HPLC-MS (ES) 750,4 (M+1).

Ejemplo 81

(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-((3S, 4S)-3, 4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il)-\gamma-hidroxi-4-[1-metil-1-(1-fenil-1H-triazol-4-il)etil]-\alpha-(3-piridinilmetil)-2-[[(2, 2, 2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida



Etapa A



Se preparó el compuesto del epígrafe siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 39, Etapa A, usando el intermedio preparado en el Ejemplo 23, Etapa F (265 mg, 0,469 mmol) y 3-metil-3-clorobutino (52,7 μ l, 0,469 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol al 2% en acetato de etilo) proporcionó el compuesto alquilado como un sólido blanco. HPLC-MS (ES) 632,6 (M+1).

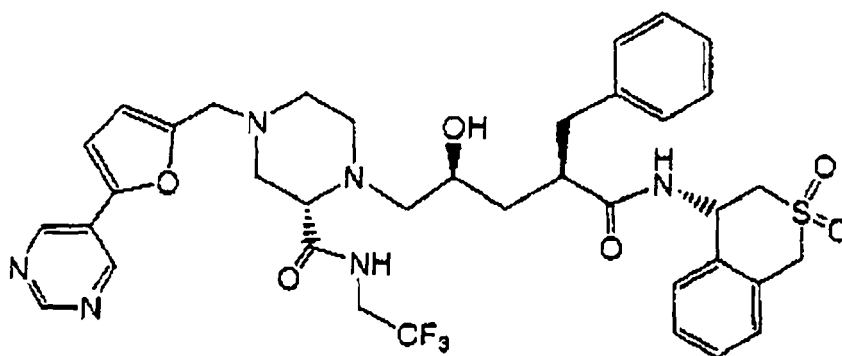
Etapa B

(\alpha R, \gamma S, 2 S)-N-((3 S, 4 S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2 H-1-benzopirán-4-il)-\gamma-hidroxi-4-[1-metil-1-(1-fenil-1 H-triazol-4-il)etil]-\alpha-(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

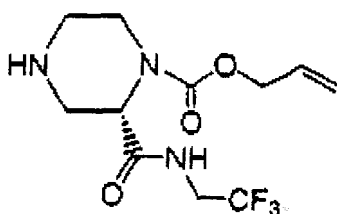
El compuesto del epígrafe se preparó por el procedimiento descrito en el Ejemplo 79, Etapa A, usando el intermedio preparado en la Etapa A (126 mg, 0,200 mmol) y fenilazida (24 mg, 0,20 mmol). La purificación por cromatografía ultrarrápida (metanol al 5% en diclorometano) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz): 8,52 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,37 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,73 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J^* = 12,8$ Hz, 2H), 7,47 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 7,6$ Hz, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,82 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,17 (m, 1H), 4,02 (m, 4H), 3,75 (m, 3H), 3,10 (m, 1H), 2,98 (m, 3H), 2,69 (dd, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,50 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,03 (t, $J = 11,6$ Hz, 1H), 1,40 (m, 2H); HPLC-MS (ES) 751,4 (M+1).

Ejemplo 82

(\alpha R, \gamma S, 2 S)-N-(4 S-3,4-dihidro-1 H-2,2-dioxobenzotipiranil)-\gamma-hidroxi-\alpha-(fenilmetil)-4-[5-(5-pirimidinil)-1-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

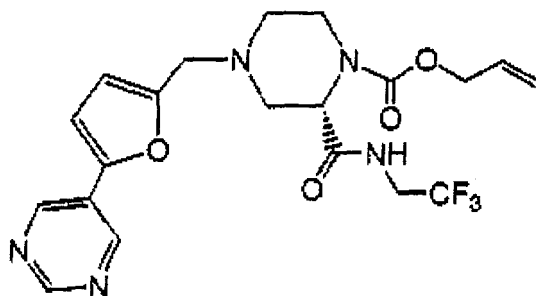


Etapa A



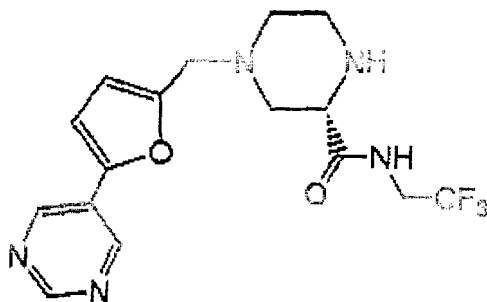
Se añadieron 10 ml de ácido trifluoroacético al 30% en diclorometano (10 ml) a una solución de la piperazina, preparada como en el Ejemplo 12 Etapa A, (338 mg, 0,86 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con KOH 1N (20 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío dando el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 6,9 (s ancho, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,3 (dd, $J = 11,7, 17,2$ Hz, 2H), 4,68 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 4,61 (s ancho, 2H), 4,0 (m, 2H), 3,79 (m, 1H), 3,56 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 2,8 (m, 4H).

Etapa B



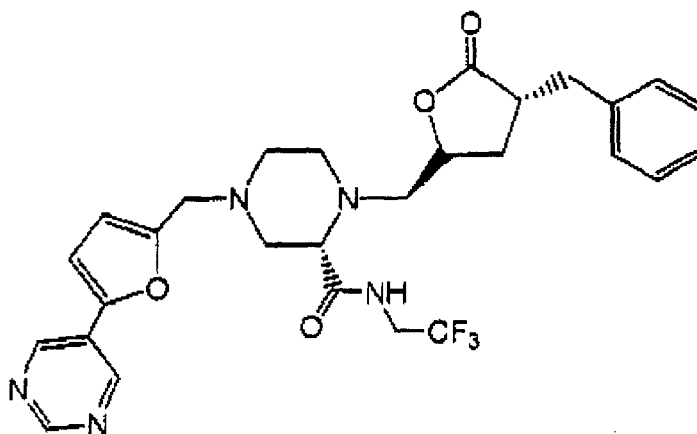
Se añadieron el aldehído obtenido del Ejemplo 16 Etapa B (158 mg, 0,91 mmol) y triacetoxi borohidruro sódico (289 mg, 1,36 mmol) a una solución del intermedio obtenido de la Etapa A (268 mg, 0,91 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en hidrogenocarbonato sódico saturado y se extrajo con acetato de etilo (4 x 10 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío dando el compuesto del epígrafe. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 9,1 (s, 1H), 8,9 (s, 2H), 6,8 (d, $J=3,3$ Hz, 1H), 6,4 (d, $J=3,3$ Hz, 1H), 5,9 (m, 1H), 5,35 (dd, $J=7,2$ Hz, 1H), 5,3 (dd, $J=7,6$ Hz, 1H), 4,9 (s ancho, 1H), 4,8 (m, 1H), 4,66 (t, $J=5,4, 5,5$ Hz, 2H), 4,2 (m ancho, 1H), 3,9 (m ancho, 2H), 3,48 (d, $J=11,1$ Hz, 1H), 3,2 (s ancho, 1H), 2,9 (d ancho, 1H), 2,3 (m, 3H).

Etapa C



Se añadieron ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (156 mg, 1,0 mmol) y tetrakis trifenil fosfina paladio (0) (30,5 mg, 0,026 mmol) a una solución del intermedio obtenido de la Etapa B (400 mg, 0,88 mmol) en THF. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con HCl 1N (4 x 10 ml). Se ajustó pH de la fase acuosa a 10 con carbonato sódico sólido. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (6 x 10 ml). Las fases orgánicas se reunieron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío dando el compuesto del epígrafe.

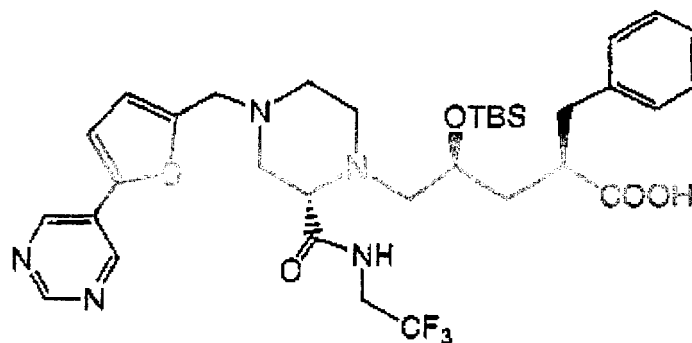
Etapa D



ES 2 295 068 T3

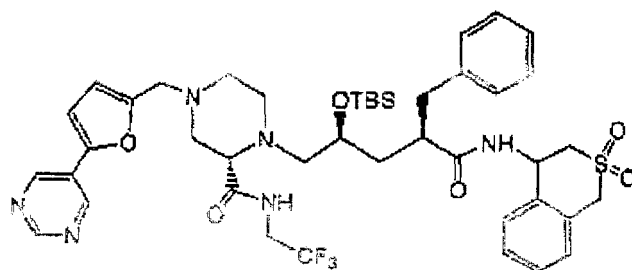
Se añadió el intermedio triflato obtenido del Ejemplo 35 Etapa E (297 mg, 0,88 mmol) y diisopropiletilamina (0,153 ml, 0,88 mmol) a una solución del intermedio obtenido de la Etapa C (325 mg, 0,88 mmol) en 2-propanol. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo dando el compuesto del epígrafe como un sólido. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 9,1 (s, 1H), 8,9 (s, 2H), 8,1 (s ancho, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,2 (m, 2H), 6,8 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 6,4 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 4,4 (m, 1H), 3,6 (m, 3H), 3,25 (t, $J=3,7$, 5,2 Hz, 1H), 3,19 (dd, $J=4,5$, 4,3 Hz, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,75 (m, 3H), 2,6 (m, 6 H), 1,95 (m, 2H). LC-MS ($\text{M}^+ + 1$) (EI) 558,4

Etapa E



Se añadió solución 1N de LiOH (0,465 ml, 0,465 mmol) a una solución del intermedio obtenido de la Etapa D (236 mg, 0,42 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró entonces a vacío y se secó azeotrópicamente con benceno (3x). Se disolvió en THF (5 ml) el sólido amarillo obtenido y se añadió di-isopropil etil amina (0,228 ml, 1,31 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió trifluorometanosulfonato de *tert*-butildimetilsililo (0,204 ml, 0,883 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente lentamente. Después de 3 horas la mezcla de reacción se vertió en solución saturada de bicarbonato sódico. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en THF (5 ml) y agua (5 ml) y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 14 horas. Se separaron las fases. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío dando el compuesto del epígrafe. Este material se usó sin purificación posterior en la etapa siguiente. LC/MS ($\text{M}^+ + 1$) (EI) 690,4.

Etapa F



Se añadió 4 (R,S)-amino-3,4-dihidro-1H-benzotipirano (84 mg, 0,423 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (86 mg, 0,634 mmol) diisopropiletilamina (0,148 ml, 0,846 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidin-fosfonio (220 mg, 0,423 mmol) a una solución del intermedio obtenido de la Etapa E (0,423 mmol) en diclorometano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución de ácido cítrico al 10%. La mezcla bifásica resultante se extrajo con diclorometano (3x 10 ml). Las fases orgánicas se reunieron y se lavaron con solución saturada de bicarbonato sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 50%-hexanos dando el compuesto del epígrafe como una mezcla 1:1 de diastereoisómeros. LC/MS ($\text{M}^+ + 1$) 869,6.

Etapa G

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-(4*S*-3,4-dihidro-1*H*-2,2-dioxobenzotiopiranil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(5-pirimidinil)-1-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil-1-piperazinpentanamida

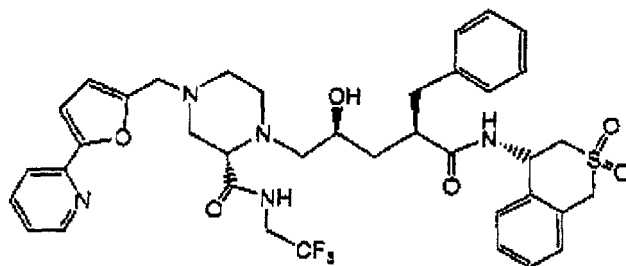
Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (2 ml, solución 1,0M en THF) a una solución del intermedio obtenido de la Etapa F (110 mg, 0,126 mmol) en THF (4 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 80% -hexanos. El compuesto del epígrafe se obtuvo como una mezcla 1:1 de diastereoisómeros. Los diastereoisómeros se separaron por HPLC en una columna ChiralCel OD con etanol al 25% -hexanos.

Diastereoisómero A: Tiempo de retención HPLC 23,53 min. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): 9,11 (s, 1H), 8,98 (s, 2H), 8,86 (s ancho, 1H), 7,17-7,3 (m, 8H), 7,06 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 6,63 (s ancho, 1H), 6,42 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 5,63 (m, 1H), 4,34 (d, $J=16,4$ Hz, 1H), 4,23 (d, $J=16,6$ Hz, 1H), 4,0 (m, 1H), 3,7 (m, 3H), 3,45 (d, $J=4,5$ Hz, 2H), 2,98 (m, 4H), 2,85 (m, 2H), 2,7 (m, 4H), 2,5 (m, 2H), 1,86 (dt, $J=2,3, 13,6$ Hz, 1H), 1,5 (dt, $J=3,4, 13,9$ Hz).

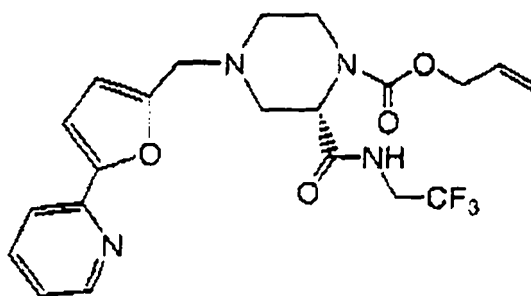
Diastereoisómero B: Tiempo de retención HPLC 33,5 min. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): 9,13 (s, 1H), 8,98 (s, 2H), 8,83 (t ancho, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J=1,3, 8,8$ Hz, 1H), 7,19-7,32 (m, 8H), 7,06 (d, $J=4,3$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J=9$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J=3,3$ Hz, 1H), 6,41 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 5,8 (m, 1H), 4,32 (d, $J=16,8$ Hz, 1H), 4,18 (dd, $J=3, 16,6$ Hz, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,7 (m, 3H), 3,56 (t, $J=10,4$ Hz, 1H), 3,3 (m, 2H), 2,8-3,0 (m, 5H), 2,5-2,7 (m, 5H), 2,4 (m, 2H), 1,85 (dt, $J=1,5, 11,1$ Hz, 1H), 1,54 (dt, $J=3,3, 10,6$ Hz, 1H).

Ejemplo 83

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-(4*S*-3,4-dihidro-1*H*-2,2-dioxobenzotiopiranil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(2-piridinil)-2-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil-1-piperazinpentanamida

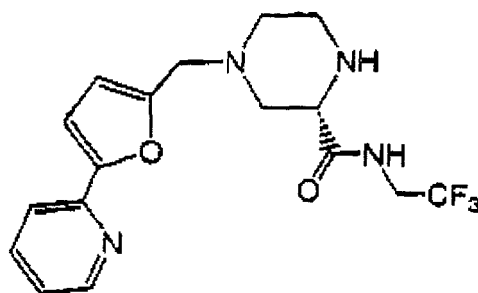


Etapa A



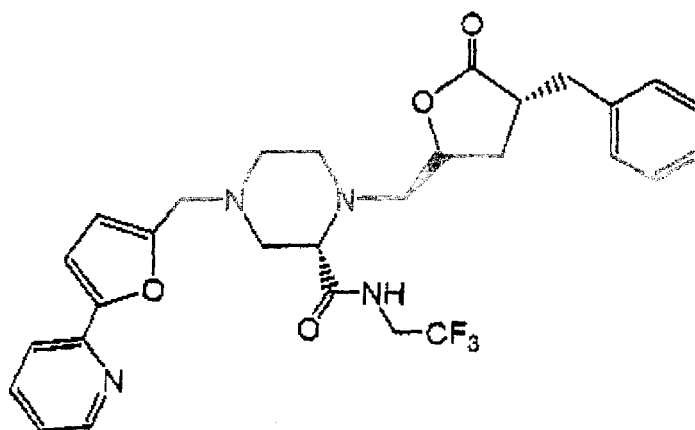
Se añadió el aldehído obtenido del Ejemplo 49 Etapa B (182 mg, 1,05 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (334 mg, 1,51 mmol) a una solución del intermedio obtenido del Ejemplo 12, Etapa A (310 mg, 1,05 mmol) en 1,2-dicloroetano (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en hidrogenocarbonato sódico saturado y se extrajo con acetato de etilo (4 x 10 ml). Las fases orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 40%-hexanos dando el compuesto del epígrafe. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 8,61 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,2 (m, 1H), 7,0 (d, $J=3,3$ Hz, 1H), 6,4 (d, $J=3,3$ Hz, 1H), 5,9 (m, 1H), 5,3 (m, 2H), 4,9 (s ancho, 1H), 4,6 (m ancho, 2H), 4,1 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,8 (d, $J=14,1$ Hz, 1H), 3,65 (d, $J=14,1$ Hz, 1H), 3,4 (s ancho, 1H), 3,2 (s ancho, 1H), 2,95 (s ancho, 1H), 2,4 (m, 3H).

Etapa B



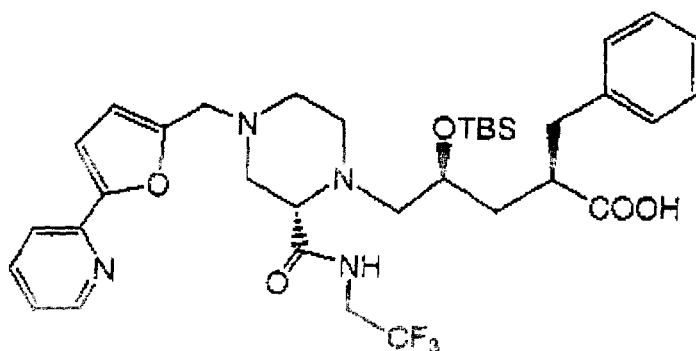
Se añadió ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (144 mg, 0,92 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) (44 mg, 0,038 mmol) a una solución del intermedio obtenido de la Etapa A (350 mg, 0,77 mmol) en THF (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con HCl 1N (4 x 10 ml). Se ajustó el pH de la fase acuosa hasta 10 con carbonato sódico sólido. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (6 x 10 ml). Las fases orgánicas se reunieron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío dando el compuesto del epígrafe LC/MS ($M^+ + 1$) 369,2.

Etapa C



Se añadió el triflato intermedio obtenido del Ejemplo 35, Etapa E (237 mg, 0,7 mmol) y di-isopropiletilamina (0,131 ml, 0,75 mmol) a una solución del intermedio obtenido de la Etapa B (260 mg, 0,7 mmol) en 2-propanol. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida en acetato de etilo dando el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo claro. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 8,6 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 8,4 (s ancho, 1H), 7,74 (dt, $J=1,7, 7,8$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,3 (m, 3H), 7,2 (m, 3H), 6,99 (d, $J=3,3$ Hz, 1H), 6,38 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,1 (m, 1H), 3,73 (d, $J=5$ Hz, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,63 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 3,25 (t, $J=3,9$ Hz, 1H), 3,18 (dd, $J=4,5, 13,9$ Hz, 1H), 2,9 (m, 2H), 2,68-2,85 (m, 6H), 2,6 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 2,55 (dd, $J=3,1, 14,5$ Hz, 1H), 2,05 (m, 2H).

Etapa D



15
20
25
30

CC(F)(F)FNC(=O)N1CCN(CC1Cc2cc3ccccc3o2)CC[C@H](OC(=Si)(C)C)C[C@@H](C(=O)Nc4c5ccccc5c6c4SC(=O)C6)c7ccccc7

45
50
55
60

(α R, γ S,2S)-N-(4S-3,4-dihidro-1H-2,2-dioxobenzotipiranil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(2-piridinil)-2-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

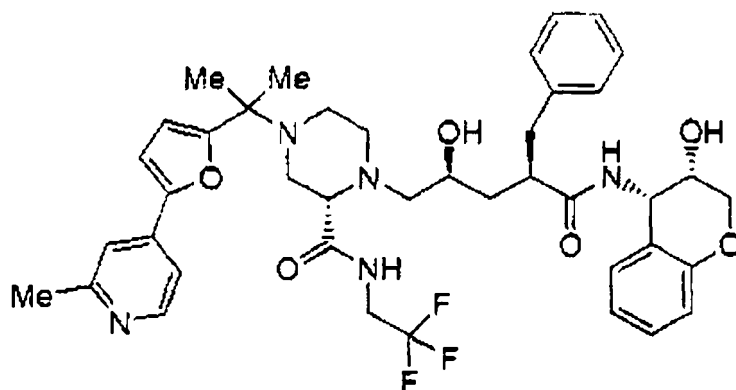
55
60

65

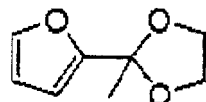
207

Ejemplo 84

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-[5-(2-metil-4-piridinil)-2-furanil]etil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

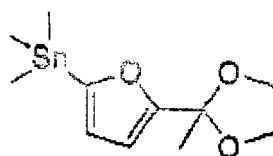


Etapa A



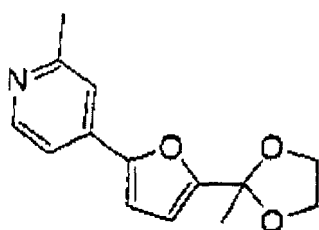
Se añadieron etilenglicol (46 ml; 831 mmol) y *p*-TsOH·H₂O (947 mg; 4,99 mmol) a una solución agitada de 2-acetilfurano (36,6 g; 332,4 mmol) en benceno (225 ml). El recipiente de reacción se equipó con un aparato de Dean-Stark y se calentó a reflujo. La mañana siguiente, la mezcla de reacción se vertió en Et₂O (1,7 l) y se lavó con solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por destilación a vacío proporcionando el cetal deseado. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,73 (s, 3H), 3,97- 4,08 (m complejo, 4H), 6,32 (m, 1H), 7,38 (m, 2H).

Etapa B



Se añadió gota a gota *t*BuLi (41,5 ml; 62,3 mmol) a una solución agitada del intermedio de la Etapa A (8,73 g; 56,6 mmol) en THF seco (250 ml) enfriada hasta -78°C. Después de 15 minutos la solución se calentó hasta -20°C y se agitó 2 horas, tiempo en el cual se enfrió la reacción hasta -78°C. Se añadió gota a gota una solución de Me₃SnCl (13,0 g; 65,1 mmol) en THF seco (15 ml). Se dejó que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente después de 15 minutos. La reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado; los volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se vertió en Et₂O (1 l); se lavó con agua, y salmuera; se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío proporcionando el estannano con rendimiento cuantitativo, que se usó sin purificación adicional. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,32 (s, 9H), 1,74 (s, 3H), 6,31 (d, J=3,6 Hz, 1H), 6,48 (d, J=4,2 Hz, 1H).

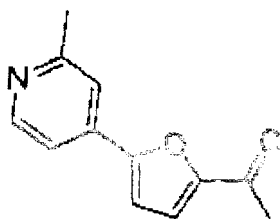
Etapa C



ES 2 295 068 T3

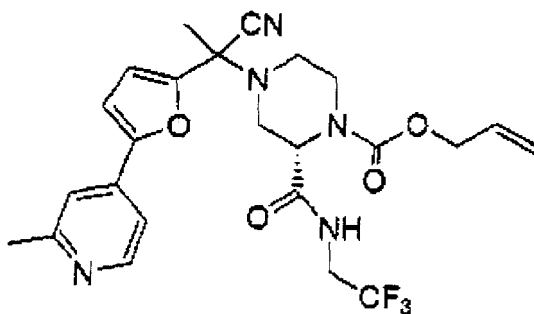
El compuesto deseado se obtuvo después de purificación por cromatografía en columna Biotage (40S; EtOAc al 50%/hexano) a partir de una solución agitada del intermedio de la Etapa B anterior (500 mg; 1,58 mmol), la bromopiridina intermedia del Ejemplo 51, Etapa A (326 mg; 1,90 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (55 mg; 0,047 mmol) en DMF seco (8 ml), usando el procedimiento del Ejemplo 49 Etapa A. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,80 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,04-4,11 (m complejo, 4H), 6,44 (d, J=3,4 Hz, 1H), 6,77 (d, J=3,4 Hz, 1H), 7,31 (dd, J=5,2, 1,1 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 8,47 (d, J=5,2 Hz, 1H).

Etapa D



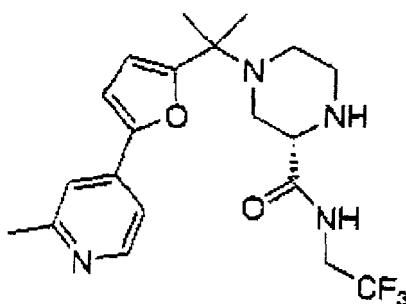
A partir de una solución agitada del intermedio de la Etapa C anterior (170 mg; 0,69 mmol) y solución de HCl (2,76 ml; 2,76 mmol) en THF (3,5 ml), siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 46 Etapa E, se obtuvo el aldehído deseado después de tratamiento y se usó sin purificación posterior. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2,54 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 6,95 (d, J=3,7 Hz, 1H), 7,26 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,42 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 8,55 (d, J=5,2 Hz, 1H).

Etapa E



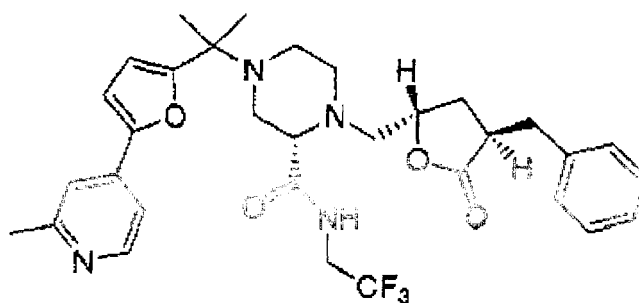
Se añadió TMSCN (19,0 ml; 141,5 mmol) a una solución agitada del intermedio de la Etapa D anterior (7,1 g; 35,4 mmol) y la piperazina intermedio del Ejemplo 12 Etapa A (8,37 g; 28,3 mmol) en AcOH (45 ml). Después de una ligera exotermia, se equipó el matraz con un condensador de reflujo y la reacción se agitó a 60°C aproximadamente 84 horas. La reacción se vertió sobre NH₄OH helado y se extrajeron tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos se reunieron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se eliminaron los volátiles a vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida (elución con gradiente MeOH al 4% a 5%/CH₂Cl₂) proporcionó una mezcla 2:1 mixture del producto deseado y la cetona de partida. Espectro de masas de ionización por electronebulización: m/e 506,6 (MH⁺ calculado para C₂₄H₂₆F₃N₅O₄, 506,2).

Etapa F



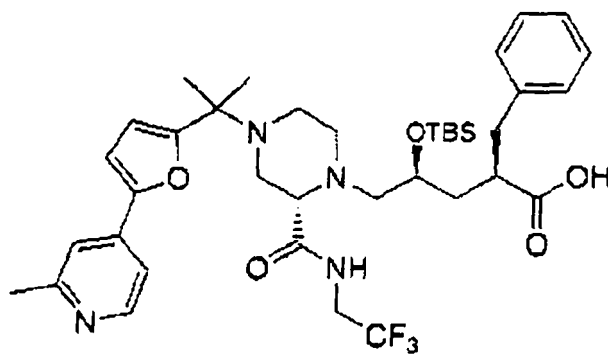
Se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2,31 g; 2,0 mmol) a una solución del intermedio de la Etapa E anterior (-20 mmol de piperazina) y ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (15,6 g; 100 mmol) en THF seco (250 ml). Después de 40 minutos la mezcla se filtró a través de Celite y se eliminaron los volátiles a vacío. El residuo se vertió en EtOAc (1,6 l) y se lavó con HCl 1N (4x125 ml). Los extractos ácidos se reunieron y se llevó a pH básico con solución de KOH. La fase acuosa se extrajo con CHCl_3 (4x300 ml) y la fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía en columna Biotage (40M; EtOAc:MeOH:TEA 97:2:1; en 2 tandas) proporcionó 7,65 g del producto deseado como un sólido amarillo. Se añadió MeMgBr (122 ml; 171 mmol) durante 45 minutos a una solución vigorosamente agitada de este intermedio (7,22 g; 17,1 mmol) en DME seco (115 ml) a 0°C. Se dejó agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 100 minutos. La reacción se inactivó a 0°C con solución saturada de NH_4Cl y se lavó la fase acuosa con EtOAc tres veces. Se reunieron los orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía en columna Biotage (40M; EtOAc:MeOH:TEA 93:5:2; en 2 tandas) proporcionó el producto deseado. Espectro de masas de ionización por electronebulización: *m/e* 411,4 (MH^+ calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$, 411,2).

Etapa G



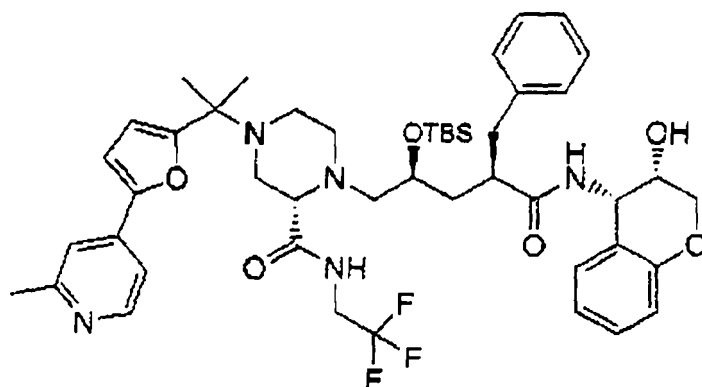
Se añadió la lactona intermedia del Ejemplo 35 Etapa E (2,80 g; 8,28 mmol) a una solución agitada del intermedio de la Etapa G anterior (3,40 g; 8,28 mmol) y DIEA (1,52 ml; 8,69 mmol) en IPA seco (60 ml). Después de 2 horas, los volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se vertió en EtOAc (500 ml). Después de lavar con solución saturada de NaHCO_3 , salmuera al 50% y salmuera, secar (Na_2SO_4), filtrar y eliminar los volátiles a vacío, La purificación por cromatografía en columna Biotage (40M; MeOH al 3%/CH₂Cl₂) proporcionó el intermedio deseado que se llevó a la Etapa I.

Etapa H



Se añadió gota a gota solución acuosa de LiOH (7,05 ml; 7,16 mmol) a una solución agitada del intermedio de la Etapa H anterior (3,9 g; 6,51 mmol) en DME seco (35 ml) a 0°C. Después de 15 minutos se dejó agitar la solución marrón a temperatura ambiente durante 1,5 horas, tiempo en el que se añadió más LiOH (0,5 ml; 0,51 mmol). Después de 30 minutos, los disolventes se eliminaron a vacío a no más de 35°C y el residuo se destiló azeotrópicamente en benceno y MeCN hasta que se obtuvo una espuma. Este sólido se disolvió en EtOAc seco (65 ml) y CH₂Cl₂ seco (16 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió DIEA (5,1 ml; 29,3 mmol), seguido por TBSOTf (5,25 ml; 22,8 mmol) gota a gota. Se retiró el baño de hielo después de 10 minutos, la solución amarilla se agitó 20 minutos más y se vertió en EtOAc. Después de lavar con H₂O, NaHCO_3 saturado y salmuera, secar (Na_2SO_4), filtrar y eliminar el disolvente a vacío, la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH al 5%/CH₂Cl₂) proporcionó una mezcla del intermedio mono- y bis-prottegido. Esta mezcla éster/ácido se disolvió en THF (145 ml)/H₂O (70 ml) y se agitó durante la noche. Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente en benceno y MeCN. El residuo se disolvió en Et₂O; se filtró a través de sílice, lavando con EtOAc y MeOH; y se eliminaron los volátiles proporcionando el compuesto deseado, que se llevó a la etapa siguiente, suponiendo rendimiento cuantitativo.

Etapa I



Se añadió DIEA (3,40 ml; 19,5 mmol) a una solución agitada del intermedio de la Etapa I (~6,5 mmol) en NMP seca (105 ml) enfriado hasta 0°C. Los sólidos siguientes se añadieron secuencialmente, esperando hasta que se produjera la disolución completa del sólido antes de añadir el siguiente: HOBt (1,98 g; 14,6 mmol); intermedio del Ejemplo 12 Etapa P (1,18 g; 7,15 mmol); y HBTU (3,70 g; 9,75 mmol). La solución se dejó agitando a temperatura ambiente 45 minutos. La reacción se vertió en EtOAc (2 l); se lavó con solución diluida de NaHCO₃, H₂O y salmuera; se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía en columna Biotage (40M; EtOAc al 60%/hexano) proporcionó el compuesto deseado como un sólido amarillo pálido. Espectro de masas de ionización por electronebulización: *m/e* 878,5 (MH⁺ calculado para C₄₇H₆₂F₃N₅O₆Si, 878,4).

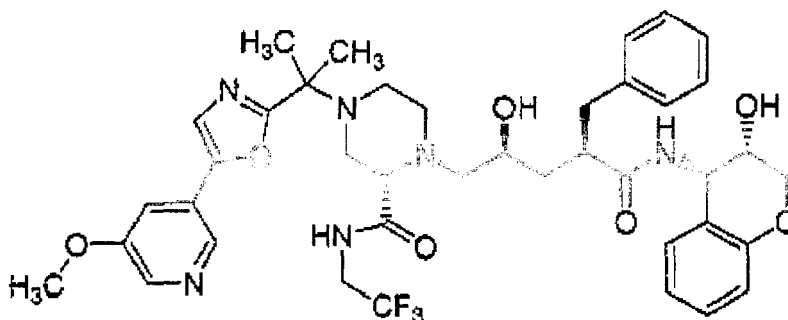
Etapa J

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il)- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-[5-(2-metil-4-piridinil)-2-furanil]etil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

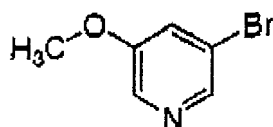
Se añadió TBAF (6,0 ml; 6,0 mmol) a una solución agitada del intermedio de la Etapa J anterior (4,0 g; 4,56 mmol) en THF seco (33 ml). Después de 6 horas a 45-50°C, se añadieron otros 5,7 ml (5,7 mmol) de TBAF a la reacción. Cuatro horas después, se eliminaron los volátiles a vacío; el residuo se vertió en EtOAc (450 ml); se lavó con solución saturada de NaHCO₃, de forma alternativa con H₂O y salmuera, y finalmente con salmuera; se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (elución con gradiente 1% a 2% a 3% a 4% MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,36 (m, 1H), 1,52 (s, 6H), 2,02 (m, 1H), 2,32-2,44 (m complejo, 3H), 2,49 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,69-2,77 (m complejo, 2H), 2,84-3,04 (m complejo, 4H), 3,08 (dd, J=3,3, 7,4 Hz, 1H), 3,71-3,84 (m complejo, 3H), 3,90-4,00 (m complejo, 1H), 4,01-4,10 (m complejo, 2H), 5,13 (d, J=4,1 Hz, 1H), 6,43 (d, J=3,5 Hz, 1H), 6,72 (dd, J=1,0, 8,2 Hz, 1H), 6,82 (td aparente, J=1,2, 7,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J=3,6 Hz, 1H), 7,08 (t aparente, J=7,5 Hz, 2H), 7,13-7,25 (m complejo, 5H), 7,45 (dd, J=1,4, 5,3 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 8,35 (d, J=5,2 Hz, 1H); espectro de masas de ionización por electronebulización: *m/e* 764,5 (MH⁺ calculado para C₄₁H₄₈F₃N₅O₆, 764,4).

Ejemplo 85

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-[5-(5-metoxi-3-piridinil)-2-oxazolil]-1-metiletil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

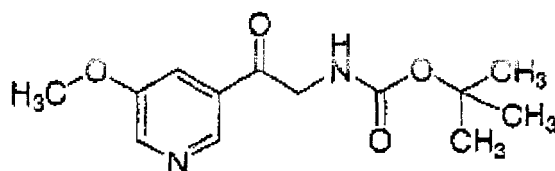


Etapa A



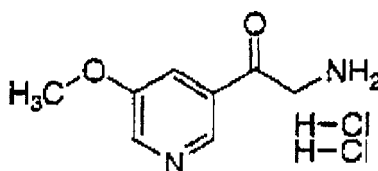
Se añadió metóxido sódico (25% en metanol, 1,45 l, 6,33 mol) a una suspensión de 3,5-dibromopiridina (300 g, 1,27 mol) en DMF (0,5 l). Se llevó a reflujo durante 6 horas (temperatura interna: 91°C). Después de esto, se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió agua (1 l). Se eliminó el metanol a vacío. El residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 1,5 l). La fase orgánica reunida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con hexanos/éter = 1/1 como eluyente obteniendo el compuesto del epígrafe como un cristal blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 Hz): δ 8,30 (s, 1 H), 8,25 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H), 7,37-7,38 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H).

Etapa B



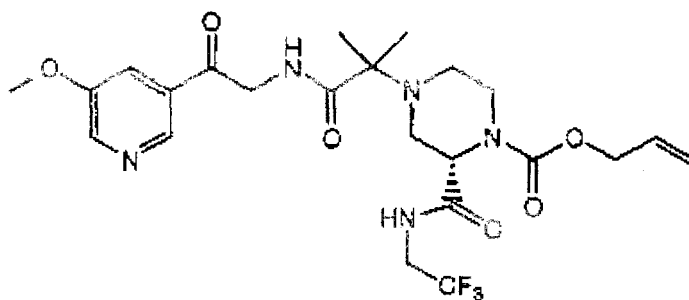
Se añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en THF, 0,68 l, 1,36 mol) a 0°C a una solución de la bromopiridina (244 g, 1,30 mol) de la etapa anterior en THF anhidro (1,5 l). Se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante una hora. Luego se enfrió hasta 0°C y se añadió *N'*-metoxi-*N'*-metilamida *N*-(*tert*-butoxicarbonil)glicina (141,5 g, 0,65 mol). Se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 10 horas. Se diluyó con acetato de etilo (2 l) y se lavó con agua (1,5 l). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con hexanos/acetato de etilo = 1/1 como eluyente obteniendo el compuesto del epígrafe como un sólido pálido. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 Hz): δ 8,77 (s, 1 H), 8,53 (d, $J=2,8$ Hz, 1 H), 7,70-7,71 (m, 1 H), 5,49 (s ancho, 1 H), 4,48 (d, $J=4,1$ Hz, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 1,49 (s, 9 H).

Etapa C



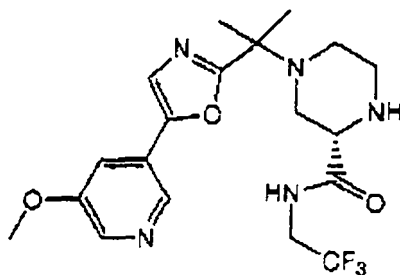
Se trató la aminocetona protegida de la etapa anterior (110 g, 486 mmol) con una solución de TFA al 20% en cloruro de metileno (300 ml) a temperatura ambiente durante 8 horas. Se concentró obteniendo una goma marrón, que se trató con cloruro de hidrógeno en éter (1 M, 700 ml) y se filtró. El filtrado se descartó. Se aplicó dos veces más al sólido recogido el tratamiento anterior con cloruro de hidrógeno. Se secó a alto vacío hasta peso constante obteniendo un polvo pálido fino. RMN de ^1H (D_2O , 500 Hz): δ 8,96 (s, 1 H), 8,73 (d, $J=2,5$ Hz, 1 H), 8,52~8,53 (m, 1 H), 4,77 (s, 2 H), 4,07 (s, 3 H).

Etapa D



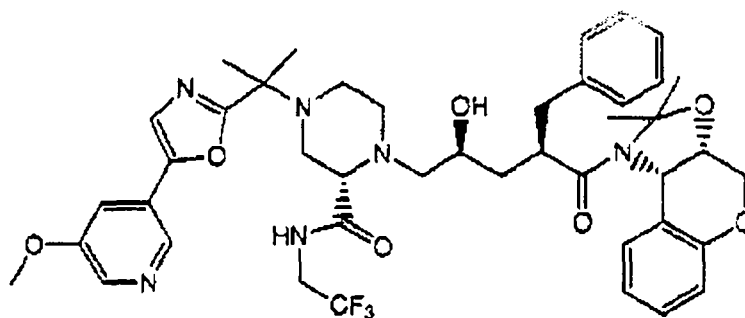
Se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos una solución de la sal trietilamina del ácido carboxílico del Ejemplo 66, etapa D (64,5 g, 169 mmol), PyBop (176 g, 338 mmol), HOAt (46 g, 338 mmol) y *N,N*-diisopropil etilamina (177 ml, 1,01 mol) en DMF (500 ml). Seguidamente, se añadió el clorhidrato de la etapa anterior (40 g, 169 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, se concentró hasta una suspensión marrón. Se añadió acetato de etilo (1,5 l) y se lavó con agua (3x 1 l), solución 1N de hidróxido potásico y salmuera. Se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con hexanos/acetato de etilo = 1/1 como eluyente obteniendo el compuesto del epígrafe como un sólido pálido. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 Hz): δ 8,80 (s, 1 H), 8,52-8,53 (m, 1H), 8,37 (s ancho, 0,6 H), 7,90 (s ancho, 0,4 H), 7,70-7,71 (m, 1 H), 6,70 (s ancho, 1 H), 5,94 (s ancho, 1 H), 5,27-5,41 (m, 2 H), 4,87 (s ancho, 1 H), 4,82 (s, 1 H), 4,67 (d, $J=4,5$ Hz, 2 H), 4,57 (d, $J=18,3$ Hz, 1 H), 4,05-4,14 (m, 2 H), 3,92 (s, 3H), 3,66 (d, $J=11,2$ Hz, 1H), 3,20-3,30 (m, 1H), 2,90 (d, $J=10,8$ Hz, 1H), 2,45 (d, $J=9,3$ Hz, 1 H), 2,35-2,37 (m, 1H), 1,28 (s, 6 H).

Etapa E



Se trató la cetoamida de la etapa anterior (40 g, 75,5 mmol) con ácido sulfúrico fumante (SO_3 libre al 20%, 80 ml) a 60°C durante 10 minutos. Se vertió en hielo en exceso. Se añadió hidróxido potásico sólido mientras se agitaba hasta $\text{pH} = 12$. Se extrajo con acetato de etilo (7 x 0,7 l). La fase orgánica reunida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo/metanol =10/1 como eluyente obteniendo el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 Hz): δ 8,63 (s ancho, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 7,36-7,37 (m, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 3,91-4,00 (m, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 3,78-3,79 (m, 1 H), 3,02-3,11 (m, 4 H), 2,88-2,91 (m, 1 H), 2,65-2,73 (m, 2 H), 1,60 (s, 3 H), 1,59 (s, 3 H).

Etapa F



Se llevó a reflujo durante 10 horas una solución del oxazol de la etapa anterior (24,5 g, 57,3 mmol) y el epóxido del Ejemplo 1, Etapa P (22,6 g, 57,3 mmol) en isopropanol (200 ml). Después de eliminar el disolvente, el residuo

ES 2 295 068 T3

se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo/metanol =50/1 como eluyente obteniendo el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CD_3OD , 500 Hz): δ 8,48 (s, 1 H), 8,23 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 7,64-7,65 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,20-7,32 (m, 5 H), 7,01 (t, $J=7,5$ Hz, 1 H), 6,68 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 6,45 (t, $J=6,5$ Hz, 1 H), 6,35 (d, $J=7,7$ Hz, 1 H), 5,67 (d, $J=3,9$ Hz, 1 H), 4,45 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H), 4,32-4,35 (m, 1 H), 4,18 (d, $J=3,0$ Hz, 1 H), 3,93-4,00 (m, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 3,77-3,85 (m, 2 H), 3,43-3,48 (m, 1H), 3,27 (t, $J=5,1$ Hz, 1 H), 3,03 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 2,73-2,83 (m, 2 H), 2,55 (t, $J=8,3$ Hz, 1 H), 2,34-2,43 (m, 3 H), 1,93-1,98 (m, 1H), 1,66 (s, 3 H), 1,52 (s, 6 H), 1,14(s, 3 H). LC-MS ($\text{M}^+ +1$) (EI) 821,5.

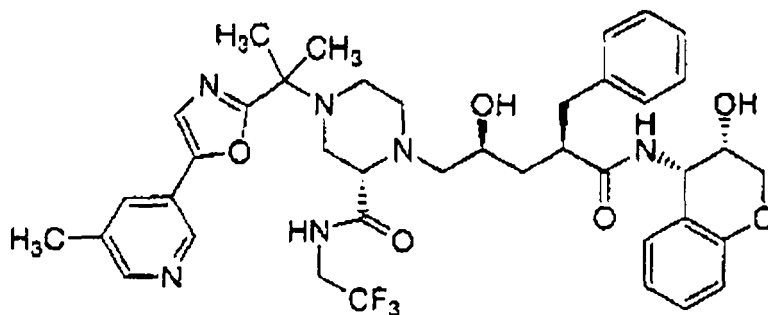
Etapa G

(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-[(3S, 4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il]-\gamma-hidroxi-4-[1-[5-(5-metoxi-3-piridinil)-2-oxazolil]-1-metiletil]-\alpha-(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

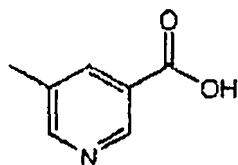
Se añadió cloruro de hidrógeno en éter (1 N, 205 ml, 205 mmol) a 0°C a una solución del penúltimo (33,6 g, 41 mmol) de la etapa anterior en metanol (300 ml). Se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 10 horas. La reacción se controló por LC-MS. Después de realizarse la reacción, se añadió exceso de amoníaco en metanol. Se eliminaron los disolventes a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo/metanol =50/1 como eluyente obteniendo el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CD_3OD , 500 Hz): δ 8,49 (s, 1 H), 8,22 (d, $J=1,6$ Hz, 1 H), 7,66-7,67 (m, 1 H), 7,20-7,25 (m, 4 H), 7,14-7,17 (m, 1 H), 7,06-7,10 (m, 2 H), 6,80 (t, $J=7,6$ Hz, 1 H), 6,71 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H), 5,13 (d, $J=3,8$ Hz, 1 H), 4,04-4,06 (m, 2 H), 3,92-3,98 (m, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,78-3,82 (m, 1 H), 3,72-3,77 (m, 2 H), 3,06-3,10 (m, 1 H), 2,96-3,03 (m, 2 H), 2,88-2,94 (m, 1H), 2,85 (d, $J=11,2$ Hz, 1 H), 2,70-2,77 (m, 2 H), 2,63-2,67 (m, 1 H), 2,44-2,50 (m, 1 H), 2,34-2,44 (m, 4 H), 2,00-2,04 (m, 1 H), 1,60 (s, 3 H), 1,59 (s, 3 H), 1,35-1,38 (m, 1 H). LC-MS ($\text{M}^+ +1$) (EI) 781,5.

Ejemplo 86

(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-[(3S, 4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il]-4-[1-[5-(5-metil-3-piridinil)-2-oxazolil]-1-metiletil]-\gamma-hidroxi-\alpha-(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

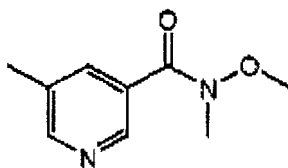


Etapa A



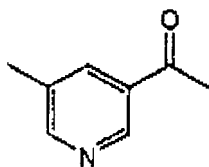
Se disolvió 5-metilnicotinato de metilo (28 g, 185,2 mmol) en una mezcla de THF (300 ml), metanol (100 ml) y agua (100 ml). Se añadió hidróxido de litio (13,3 g, 555,7 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se separó por filtración el exceso de hidróxido de litio. El filtrado se concentró obteniendo un sólido blanco, que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior. RMN de ^1H (CD_3OD , 500 Hz): δ 8,87 (s, 1 H), 8,47 (s, 2 H), 8,17-8,18 (m, 2 H), 2,38 (s, 3H).

Etapa B



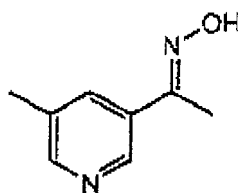
Se añadió 4-metilmorfolina (51 ml, 463 mmol) a una suspensión del ácido nicotínico de la etapa anterior (185,2 mmol) en cloruro de metileno (300 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, se enfrió hasta -20°C. Luego se añadió gota a gota cloroformiato de isobutilo (288 ml, 222,3 mmol). Se agitó a -20°C a -10°C durante una hora. Se añadió clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (21,7 g, 185,2 mmol). La solución de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 6 horas. Se lavó con agua (3 x 500 ml) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con hexanos/acetato de etilo =1/1 como eluyente obteniendo el compuesto del epígrafe como un sólido pegajoso pálido. RMN de ¹H (CDCl₃, 500 Hz): δ 8,76 (d, J=1,4 Hz, 1 H), 8,52 (d, J=1,4 Hz, 1 H), 7,82-7,83 (m, 1 H), 3,57 (s, 3 H), 3,40 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H).

Etapa C



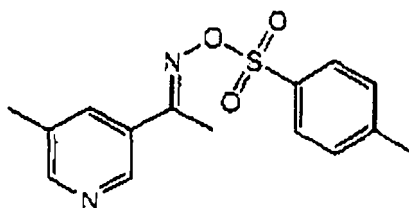
Se añadió bromuro de metilmagnesio (1,4 M, 280 ml, 395 mmol) a 0°C a una solución de la amida de la etapa anterior (14,2 g, 79 mmol) en THF (100 ml). Después de agitar a 0°C durante 4 horas, se vertió la solución de reacción en hielo. Se añadió cloruro sódico hasta saturación. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Se secó la fase orgánica reunida sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con hexanos/acetato de etilo =1/1 como eluyente obteniendo el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo, que se usó en la etapa siguiente directamente. LC-MS (M⁺ +1) (EI) 136,3.

Etapa D



Se añadió hidróxido sódico (5,2 g, 130,2 mmol) a una solución de la metilcetona de la etapa anterior (11,7 g, 86,8 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (7,3 g, 104,2 mmol) en etanol (100 ml). Después de llevar a reflujo durante 2 horas, se concentró. El residuo se lavó con agua fría y se secó a alto vacío durante la noche obteniendo el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO, 500 Hz): δ 8,62 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 2,15 (s, 3 H).

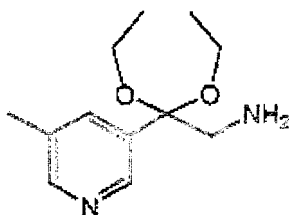
Etapa E



ES 2 295 068 T3

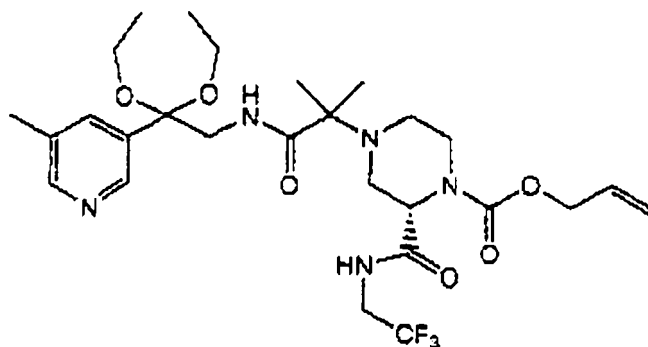
Se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas obteniendo un precipitado una solución de la oxima de la etapa anterior (6,01 g, 40 mmol) y cloruro de *p*-toluensulfonilo (9,6 g, 50 mmol) en piridina anhidra (25 ml). Se añadió agua fría (1 l) hasta ver la disolución del precipitado original y la formación de un nuevo precipitado. Se agitó durante una hora y se filtró. El sólido recogido se secó a alto vacío hasta peso constante obteniendo el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 Hz): δ 8,63 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,95 (d, $J=8,0$ Hz, 2 H), 7,80-7,81 (m, 1 H), 7,38 (d, $J=8,0$ Hz, 2 H), 2,47 (s, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H).

Etapa F



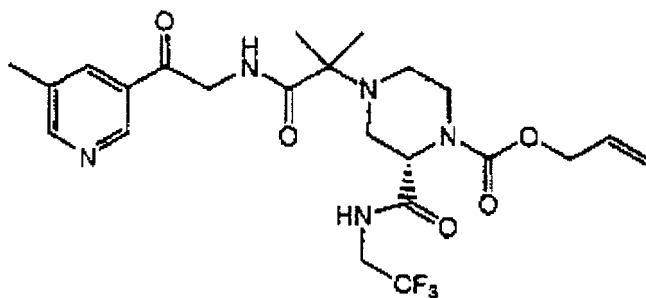
Se añadió etóxido potásico (1,41 g, 16,3 mmol) a 0°C a una solución de la tosilamida de la etapa anterior (4,82 g, 15,8 mmol) en etanol (40 ml). Se calentó lentamente hasta temperatura ambiente, a la que se agitó durante 2 hora. Se diluyó entonces con éter anhidro (500 ml) y se filtró. Se burbujeó en el filtrado HCl gas durante 30 minutos obteniendo una mezcla turbia. Se concentró. El residuo se repartió entre cloruro de metileno (500 ml) y solución de hidróxido potásico 1N ($\text{pH}=10$). La fase orgánica se concentró obteniendo el compuesto del epígrafe como un sólido marrón pegajoso. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): δ 8,55 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 8,40 (d, $J=1,4$ Hz, 1 H), 7,64 (d, $J=0,8$ Hz, 1H), 3,38-3,53 (m, 4 H), 3,02 (s, 2 H), 1,24 (t, $J=7,0$ Hz, 6 H).

Etapa G



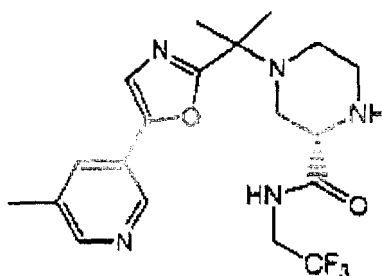
Se agitó a temperatura ambiente durante media hora una solución del ácido carboxílico del Ejemplo 66, Etapa D (1,5 g, 3,09 mmol), hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-1-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (2,8 g, 7,42 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (1,0 g, 7,42 mmol) y diisopropiletilamina (2,7 ml, 15,45 mmol) en DMF (10 ml). Se añadió el aminoacetal de la etapa anterior (833 mg, 3,71 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, la solución de reacción se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se lavó con agua (200 ml) y salmuera. Se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,69 (d, $J=4,0$, 1H), 8,33 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 6,63 (t, $J=6,1$ Hz, 1 H), 5,89- 5,99 (m, 1 H), 5,26-5,35 (m, 2 H), 4,65 (d, $J=4,8$ Hz, 3 H), 4,19 (dd, $J=8,0$, 13,6 Hz, 1 H), 3,92 (s ancho, 2 H), 3,57-3,68 (m, 3 H), 3,27-3,40 (m, 3 H), 2,82 (s, 2 H), 2,79 (s ancho, 1 H), 2,49 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H), 2,29 (dd, $J=4,0$, 8,0 Hz, 1 H), 2,14 (dt, $J=3,2$, 11,6 Hz, 1 H), 1,18-1,25 (2t, $J=7,2$ Hz, 6 H), 1,04 (s, 3H), 0,95 (s, 3 H).

Etapa H



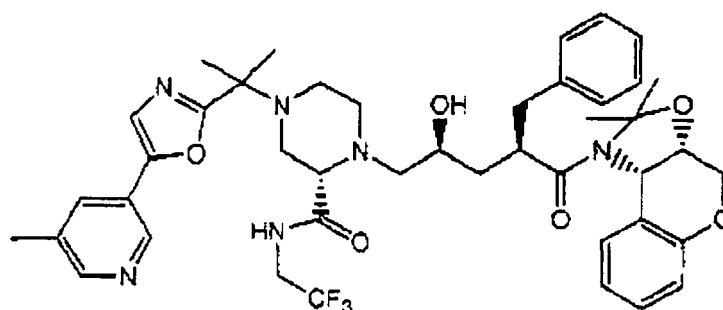
Se añadió ácido clorhídrico (6N, 10 ml) a una solución del cetal de la etapa anterior (2,1 g, 3,40 mmol) en THF (10 ml). Después de agitar a 50°C durante 8 horas, se diluyó la solución de reacción con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con solución 1N de hidróxido potásico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. LC-MS ($M^+ + 1$) (EI) 588,4.

Etapa I



Se trató la cetoamida de la etapa anterior (1,0 g, 1,95 mmol) con ácido sulfúrico fumante (SO_3 libre al 20%, 4 ml) a 60°C durante 10 minutos. Se vertió en hielo en exceso. Se añadió hidróxido potásico sólido mientras se agitaba hasta $\text{pH} = 12$. Se extrajo con acetato de etilo (5 x 300 ml). La fase orgánica reunida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo/metanol =10/1 como eluyente obteniendo el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 Hz): δ 8,71 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 8,42 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 8,10-8,12 (m, 1 H), 7,71 (s ancho, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 3,91-4,00 (m, 2 H), 2,51-3,54 (m, 1 H), 2,82-2,99 (m, 3 H), 2,78-2,81 (m, 1H), 2,53-2,63 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 1,61 (s, 3H), 1,60 (s, 3 H).

Etapa J



Se llevó a reflujo durante 2 días una solución del oxazol de la etapa anterior (320 mg, 0,78 mmol) y el epóxido del Ejemplo 1, Etapa P (306 mg, 0,78 mmol) en etanol (10 ml). Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo/metanol =20/1 como eluyente obteniendo el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. LC-MS ($M^+ + 1$) (EI) 805,4

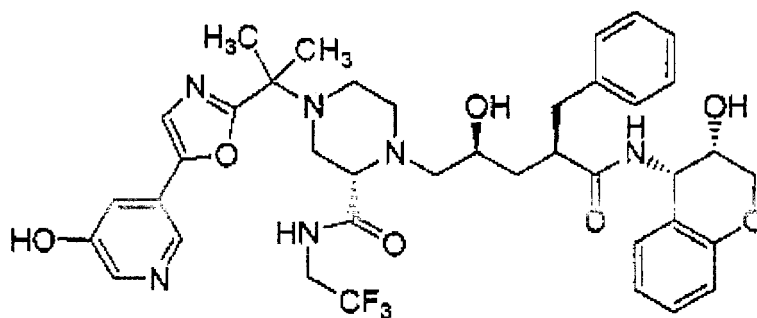
Etapa K

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il]-4-[1-[5-(5-metil-3-piridinil)-2-oxazolil]-1-metiletil]- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

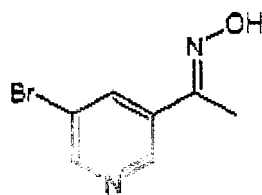
Se añadió cloruro de hidrógeno en éter (1*N*, 1,4 ml, 1,4 mmol) a 0°C a una solución del penúltimo de la etapa anterior (220 mg, 0,27 mmol) en metanol (10 ml). Se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. La reacción se controló por LC-MS. Después de realizarse la reacción, se añadió amoníaco en exceso. Los disolventes se eliminaron a vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (2000 micrómetros, acetato de etilo/metanol = 10/1 como eluyente) obteniendo el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (CD₃OD, 500 Hz): δ 8,70 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,36 (d, J=1,3 Hz, 1 H), 7,97 (s ancho, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,15-7,25 (m, 5 H), 7,05-7,10 (m, 2 H), 6,80 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 5,13 (d, J=4,3 Hz, 1 H), 4,02-4,09 (m, 2 H), 3,92-3,98 (m, 1 H), 3,78-3,82 (m, 1 H), 3,72-3,77 (m, 2 H), 3,06-3,10 (m, 1 H), 2,96-3,03 (m, 2 H), 2,88-2,94 (m, 1H), 2,85 (d, J=11,2 Hz, 1 H), 2,70-2,77 (m, 2 H), 2,63-2,67 (m, 1 H), 2,44-2,50 (m, 1 H), 2,34-2,44 (m, 4 H), 2,42 (s, 3 H), 2,00-2,04 (m, 1 H), 1,60 (s, 3 H), 1,59 (s, 3 H), 1,35-1,38 (m, 1 H). LC-MS (M⁺ +1) (EI) 765,4.

Ejemplo 87

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il]-4-[1-[5-(5-hidroxi-3-piridinil)-2-oxazolil]-1-metiletil]- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

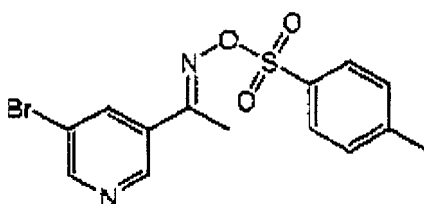


Etapa A



Se añadió hidróxido sódico (10,5 g, 263 mmol) a una solución de la metilcetona del Ejemplo 77, Etapa B (35 g, 175 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (18,3 g, 263 mmol) en etanol (200 ml). Después de llevar a reflujo durante una hora se concentró. El residuo se lavó con agua fría. El sólido recogido se secó a alto vacío durante la noche obteniendo el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO 500 Hz): δ 8,78 (d, J=1,9Hz, 1 H), 8,60 (d, J=2,3 Hz, 1 H), 8,26 (t, J=2,1 Hz, 1 H), 2,23 (s, 3 H). LC-MS (M⁺ +1) (EI) 215,0, 217,0.

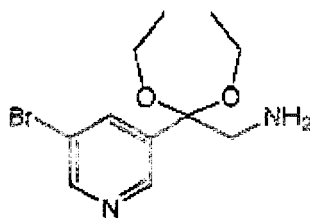
Etapa B



ES 2 295 068 T3

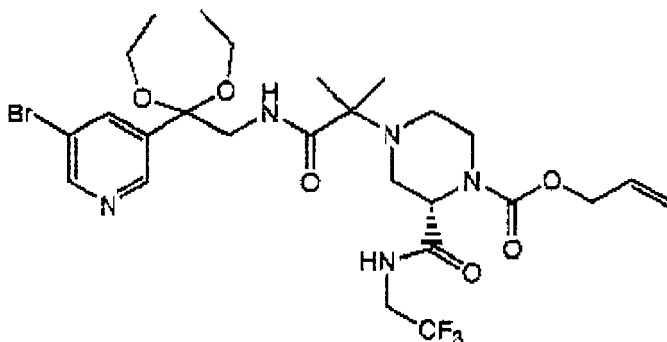
Se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas obteniendo un precipitado una solución de la oxima de la etapa anterior (46,9 g, 218 mmol) y cloruro de *p*-toluensulfonylo (52 g, 272,6 mmol) en piridina anhidra (100 ml). Se añadió agua fría (1 l) hasta ver que el precipitado original se había disuelto y la formación de un nuevo precipitado. Se purificó durante una hora y se filtró. El sólido recogido se secó a alto vacío hasta peso constante obteniendo el compuesto del epígrafe como un sólido pálido. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 Hz): δ 8,74 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H), 8,73 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 8,04-8,05 (m, 1 H), 7,94 (d, $J=7,8$ Hz, 2 H), 7,38-7,41 (m, 2 H), 2,48 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H).

Etapa C



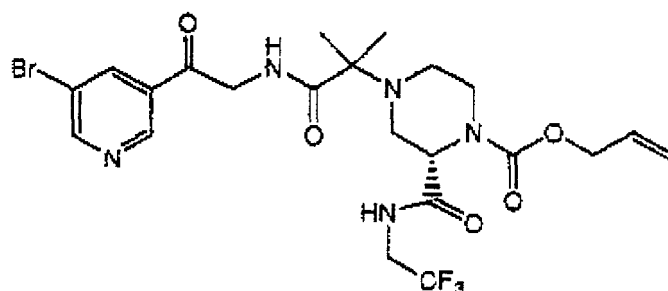
Se añadió etóxido potásico (15,6 g, 181 mmol) a 0°C a una solución de la tosiamida de la etapa anterior (64,8 g, 175,5 mmol) en etanol (200 ml). Se calentó lentamente hasta temperatura ambiente, a la que se agitó durante 10 hora. Luego se diluyó con éter anhidro (1 l) y se filtró. Se burbujeó en el filtrado HCl gas durante 30 minutos obteniendo un precipitado. Se filtró. El sólido recogido se repartió entre acetato de etilo (1 l) y solución 1N de hidróxido ($\text{pH}=10$). La fase orgánica se concentró obteniendo el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): δ 8,66 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 8,65 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H), 8,01 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 3,37-3,53 (m, 4 H), 3,03 (s, 2 H), 1,26 (t, $J=7,0$ Hz, 6 H). LC-MS ($\text{M}^+ +1$) (EI) 243,0.

Etapa D



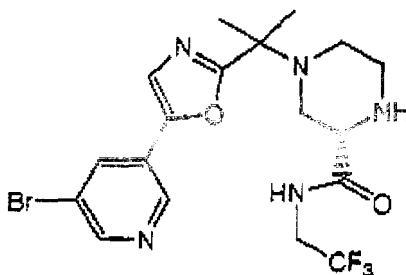
Se agitó a temperatura ambiente durante media hora una solución del ácido carboxílico del Ejemplo 66, Etapa D (6,72 g, 23,2 mmol), hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-1-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (17,6 g, 46,45 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (6,28 g, 46,45 mmol) y diisopropiletilamina (16,9 ml, 96,8 mmol) en DMF (100 ml). Se añadió el aminoacetal de la etapa anterior (7,38 g, 19,4 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la solución de reacción se repartió entre acetato de etilo (1 l) y agua (1 l). La fase orgánica se lavó con agua (1 l) y salmuera. Se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 8,69 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,70 (s ancho, 1 H), 5,92-5,98 (m, 1 H), 5,28-5,36 (m, 2 H), 4,67 (s ancho, 2 H), 4,60 (d, $J=4,5$ Hz, 2 H), 4,01-4,11 (m, 1 H), 3,92 (d, $J=12,7$ Hz, 1 H), 3,76-3,86 (m, 1 H), 3,40-3,67 (m, 3 H), 3,28-3,32 (m, 1 H), 3,18-3,26 (m, 1 H), 2,36-2,42 (m, 2 H), 2,13-2,20 (m, 1 H), 1,27 (t, $J=7,1$ Hz, 2 H), 1,22 (T, $J=7,2$ Hz, 2 H), 0,98 (s, 3H), 0,93 (s, 3 H). LC-MS ($\text{M}^+ +1$) (EI) 652,3.

Etapa E



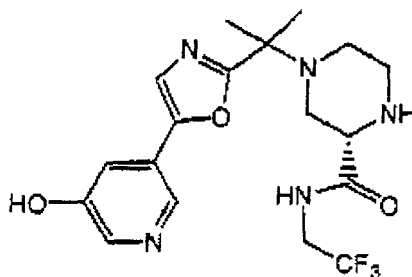
Se añadió ácido clorhídrico (6N, 20 ml) a una solución del cetal de la etapa anterior (5,1 g, 8,82 mmol) en THF (20 ml). Después de agitar a 50°C durante 10 horas, se diluyó la solución de reacción con acetato de etilo (400 ml) y se lavó con solución 1N de hidróxido potásico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. LC-MS ($M^+ + 1$) (EI) 579,0, 580,0.

Etapa F



Se trató la cetoamida de la etapa anterior (3,5 g, 6,05 mmol) con ácido sulfúrico fumante (SO_3 libre al 20%, 10 ml) a 60°C durante 10 minutos. Se vertió en hielo en exceso. Se añadió hidróxido potásico sólido mientras se agitaba hasta $\text{pH} = 12$. Se extrajo con acetato de etilo (5 x 200 ml). La fase orgánica reunida se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró obteniendo el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 Hz): δ 8,79 (d, $J=1,6$ Hz, 1 H), 8,62 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 8,06 (s ancho, 1 H), 8,03-8,04 (m, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 3,91-3,98 (m, 2 H), 2,49-3,52 (m, 1 H), 2,93-2,98 (m, 1 H), 2,87-2,91 (m, 2 H), 2,75-2,79 (m, 1 H), 2,56-2,58 (m, 2 H), 1,59 (s, 3 H), 1,58 (s, 3 H). LC-MS ($M^+ + 1$) (EI) 477,1, 478,1.

Etapa G



Se añadió superóxido potásico (522 mg, 7,35 mmol) a una solución del oxazol de la etapa anterior (500 mg, 1,05 mmol) y 18-corona-6 (1,4 g, 5,25 mmol) en DMSO (80 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, se repartió entre acetato de etilo (400 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. LC-MS ($M^+ + 1$) (EI) 579,0, 580,0.

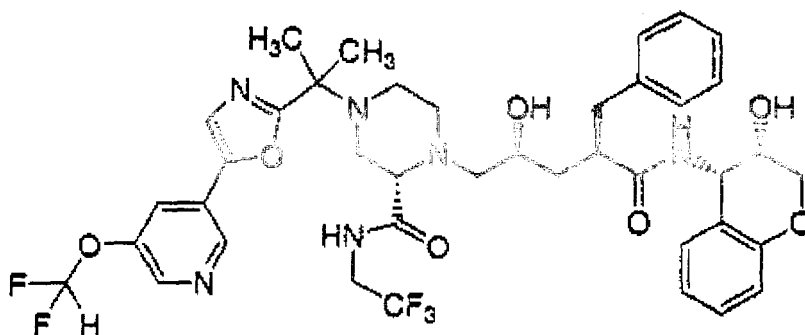
Etapa H

($\alpha R, \gamma S, 2S$)- N -[$(3S, 4S)$ -3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il]-4-[1-[5-(5-hidroxi-3-piridinil)-2-oxazolil]-1-metiletil]- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

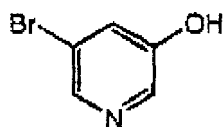
Se llevó a reflujo durante 16 horas una solución del oxazol de la etapa anterior (242 mg, 0,58 mmol) y el epóxido del Ejemplo 1, Etapa P (230 mg, 0,58 mmol) en etanol (10 ml). Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo/metanol =30/1 como eluyente obteniendo un sólido blanco (LC-MS ($M^+ +1$) (EI) 807,4. El sólido obtenido se disolvió en metanol (10 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió cloruro de hidrógeno en éter (1 N, 0,74 ml, 0,74 mmol) y se calentó la solución de reacción hasta temperatura ambiente, a la que se agitó durante 10 horas. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y solución de hidróxido potásico (1 N, 100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó en TLC preparativa (2000 micrómetros, acetato de etilo/metanol 10/1 como eluyente) dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de 1H (CD_3OD , 500 Hz): δ 8,59 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,16-7,28 (m, 5 H), 7,05-7,15 (m, 2 H), 6,82 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H), 6,72 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 5,13 (d, $J=4,3$ Hz, 1 H), 4,02-4,09 (m, 2 H), 3,92-3,98 (m, 1 H), 3,78-3,82 (m, 1H), 3,72-3,77 (m, 2 H), 3,06-3,10 (m, 1 H), 2,96-3,03 (m, 2 H), 2,88-2,94 (m, 1H), 2,85 (d, $J=11,2$ Hz, 1 H), 2,70-2,77 (m, 2 H), 2,63-2,67 (m, 1 H), 2,44-2,50 (m, 1 H), 2,34-2,44 (m, 4 H), 2,42 (s, 3 H), 2,00-2,04 (m, 1 H), 1,60 (s, 3 H), 1,59 (s, 3 H), 1,35-1,38 (m, 1 H). LC-MS ($M^+ +1$) (EI) 767,5.

Ejemplo 88

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-[1-[5-[5-(difluorometoxi)-3-piridinil]-2-oxazolil]-1-metiletil]- N -[$(3S, 4S)$ -3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il]- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

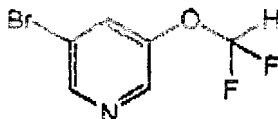


Etapa A



Se añadió bromo gota a gota en 6 horas a una solución de furfurilamina (180 g, 1,85 mol) en agua (500 ml) y ácido bromhídrico (48%, 143 ml) a -20°C. Después de la adición, se agitó a -20 - -10°C durante 12 horas. Se inyectó nitrógeno a través de la reacción durante una hora seguido por la adición de solución saturada de hidróxido potásico hasta pH=1. Se calentó hasta reflujo durante 15 minutos y se enfrió hasta 80°C. Se añadió más solución acuosa saturada de hidróxido potásico para llevar el valor de pH a aproximadamente 5,5. Se filtró. Se secó el sólido negro recogido a alto vacío y se lavó con metanol a ebullición. Las aguas de lavado de metanol se concentraron obteniendo el compuesto del epígrafe como un sólido marrón. RMN de 1H (CD_3OD , 500 Hz): δ 8,10 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 8,07 (d, $J=2,5$ Hz, 1 H), 7,42-7,43 (m, 1 H). LC-MS ($M^+ +1$)(EI) 173,0, 175,0.

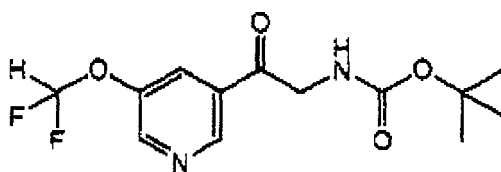
Etapa B



ES 2 295 068 T3

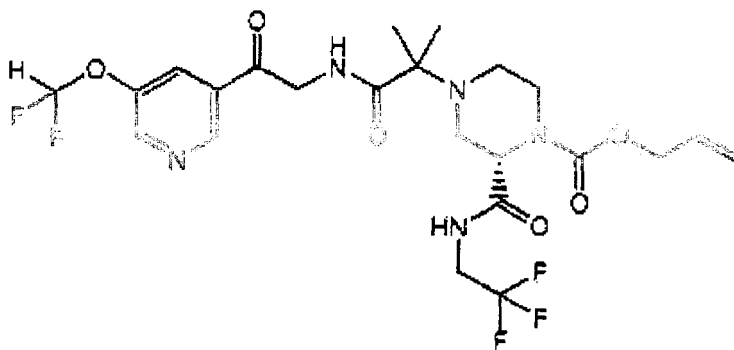
Se cargó con la hidroxilpiridina de la etapa anterior (50 g, 289 mmol), hidróxido sódico (70 g, 1,73 mol), agua (250 ml) y 1,4-dioxano (250 ml) un matraz de fondo redondo y tres bocas equipado con una barra agitadora, un termómetro, un condensador de hielo seco y una entrada de gas. Se aplicó vacío durante 2 minutos. Se calentó hasta 60°C y se aplicó de nuevo vacío durante 2 minutos. Seguidamente, se burbujó difluoroclorometano durante 12 horas. La reacción se controló por LC-MS. Cuando el material de partida se había convertido aproximadamente en un 80% se añadió agua (1 l). Se extrajo con acetato de etilo (3 x 1 L). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con hexanos/éter = 5/1 como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro. RMN de ¹H (CD₃OD, 500 Hz): δ 8,58 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 7,69 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 6,58 (t, J=72,1 Hz, 1H). LC-MS (M⁺ +1) (EI) 224,0, 226,0.

Etapa C



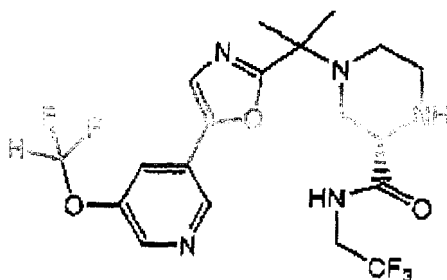
Se añadió cloruro de isopropil magnesio (2,0 M en THF, 26,2 ml, 13,1 mmol) a temperatura ambiente a una solución de bromopiridina de la etapa anterior (4,5 g, 20,2 mmol) en THF anhidro (30 ml). Después de agitar durante una hora se añadió *N*'-metoxi-*N*'-metilamida de *N*-(*terc*-butoxicarbonil)glicina (2,2 g, 10,1 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Luego se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con agua (200 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo como eluyente obteniendo el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, 500 Hz): δ 9,05 (d, J=1,6 Hz, 1 H), 8,33 (d, J=2,8 Hz, 1 H), 8,04-8,05 (m, 1 H), 6,65 (t, J=71,9 Hz, 1 H), 4,70 (d, J=4,8 Hz, 2 H), 1,38 (s, 9 H). LC-MS (M⁺ +1) (EI) 303,1.

Etapa D



Se trató con una solución de TFA al 20% en cloruro de metileno (20 ml) a temperatura ambiente durante 6 horas la aminocetona protegida de la etapa anterior (2,2 g, 7,28 mmol). Se concentró obteniendo una goma marrón que se disolvió en DMF (20 ml). Se añadió la forma ácido carboxílico del Ejemplo 66, Etapa D (2,8 g, 7,28 mmol), PyBop (7,6 g, 14,6 mmol) y HOAt (2,0 g, 14,6 mmol). Después de esto se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (7,6 ml, 43,7 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 horas, se diluyó con cloruro de metileno (300 ml) y se lavó con agua (150 ml), solución 1N de hidróxido potásico (100 ml) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo como eluyente obteniendo el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, 500 Hz): δ 9,06 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,71 (d, J=2,3 Hz, 1 H), 8,44 (s ancho, 1 H), 8,02-8,03 (m, 1 H), 6,70 (s ancho, 1 H), 6,64 (t, J=72,1 Hz, 1 H), 5,94 (s ancho, 1 H), 5,27-5,41 (m, 2 H), 4,87 (s ancho, 1 H), 4,82 (s, 1 H), 4,67 (d, J=4,5 Hz, 2 H), 4,57 (d, J=18,3 Hz, 1 H), 4,05-4,14 (m, 2 H), 3,66 (d, J=11,2 Hz, 1 H), 3,20-3,30 (m, 1 H), 2,90 (d, J=10,8 Hz, 1 H), 2,45 (d, J=9,3 Hz, 1 H), 2,35-2,37 (m, 1 H), 1,30 (s, 3H), 1,28 (s, 3 H). LC-MS (M⁺ +1) (EI) 566,2.

Etapa E



Se trató con ácido sulfúrico fumante (SO₃ libre al 20%, 10 ml) a 60°C durante 10 minutos la cetoamida de la etapa anterior (2,1 g, 3,7 mmol). Se vertió en hielo en exceso. Se añadió hidróxido potásico sólido mientras se agitaba hasta pH = 12. Se extrajo con acetato de etilo (5 x 100 ml). Se secó la fase orgánica reunida sobre sulfato sódico anhidro y se concentró obteniendo el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, 500 Hz): δ 8,79 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,47 (d, J=2,5 Hz, 1 H), 8,02-8,03 (m, 1 H), 7,69-7,70 (m, 1 H), 6,65 (t, J=72,3 Hz, 1 H), 3,94-3,99 (m, 2 H), 3,51-3,53 (m, 1 H), 2,96-2,98 (m, 1 H), 2,89-2,93 (m, 2 H), 2,78-2,81 (m, 1 H), 2,57-2,61 (m, 2 H), 1,62 (s, 3 H), 1,61 (s, 3 H). LC-MS (M⁺ +1) (EI) 464,2.

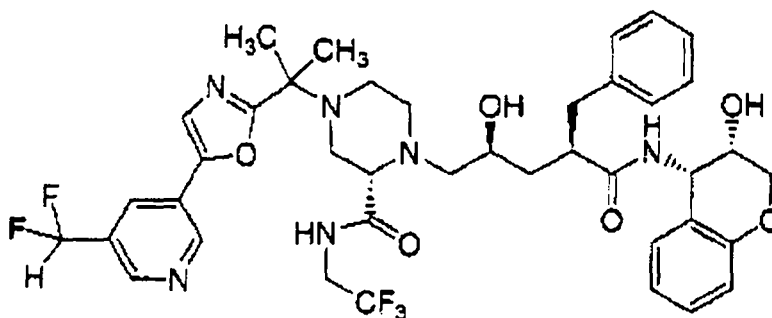
Etapa F

(α R, γ S,2S)-4-[1-[5-[5-(difluorometoxi)-3-piridinil]-2-oxazolil]-1-metiletil]-N-[(3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il]- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

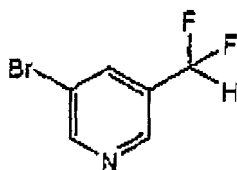
Se llevó a reflujo durante 28 horas una solución del oxazol de la etapa anterior (1,08 g, 2,33 mmol) y el epóxido del Ejemplo 1, Etapa P (916 mg, 2,33 mmol) en etanol (20 ml). Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo/metanol =30/1 como eluyente obteniendo un sólido blanco. (LC-MS (M⁺ +1) (EI) 857,4. El sólido obtenido se disolvió en metanol (10 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió cloruro de hidrógeno en éter (1 N, 6,8 ml, 6,8 mmol) y se calentó la solución de reacción hasta temperatura ambiente, a la que se agitó durante 12 horas. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y solución de hidróxido potásico (1 N, 100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (CD₃OD, 500 Hz): δ 8,79 (d, J=1,6 Hz, 1 H), 8,41 (d, J=2,6 Hz, 1 H), 7,91-7,92 (m, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,14-7,25 (m, 5 H), 7,03-7,10 (m, 2 H), 6,80 (t, J=7,5 Hz, 1 H), 6,71 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 5,13 (d, J=4,0 Hz, 1 H), 4,02-4,09 (m, 2 H), 3,91-3,98 (m, 1 H), 3,78-3,84 (m, 1 H), 3,71-3,76 (m, 2 H), 3,07-3,11 (m, 1 H), 2,95-3,04 (m, 2 H), 2,88-2,94 (m, 1H), 2,85 (d, J=11,2 Hz, 1 H), 2,70-2,78 (m, 2 H), 2,63-2,68 (m, 1 H), 2,45-2,49 (m, 1 H), 2,34-2,44 (m, 4 H), 1,98-2,04 (m, 1 H), 1,60 (s, 3 H), 1,59 (s, 3 H), 1,35- 1,38 (m, 1 H). LC-MS (M⁺ +1) (EI) 817,4.

Ejemplo 89

(α R, γ S,2S)-4-[1-[5-[5-(difluorometil)-3-piridinil]-2-oxazolil]-1-metiletil]-N-[(3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il]- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

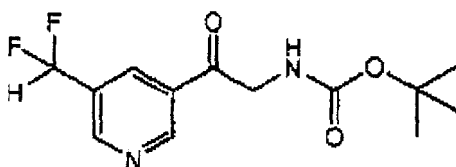


Etapa A



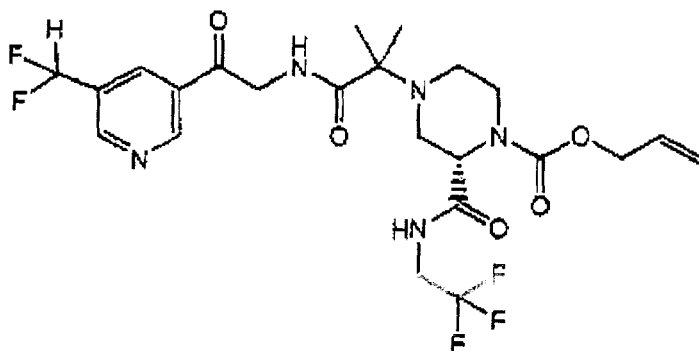
Se añadió trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre (1,5 ml, 8,06 mmol) a una solución de la bromopiridina del Ejemplo 59, Etapa D (1 g, 5,38 mmol) en cloruro de metileno (10 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante dos horas, se lavó con solución de hidróxido potásico (1N, 50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con hexanos/éter = 2/1 como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un cristal blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 Hz): δ 8,84 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,73 (dt, $J=2,1$, 53,0 Hz, 1 H). LC-MS ($\text{M}^+ + 1$) (EI) 208,0, 210,0.

Etapa B



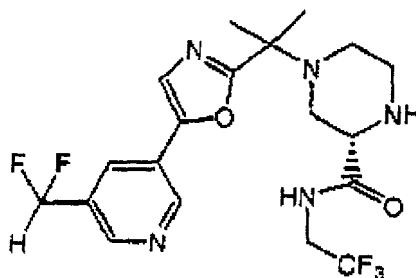
Se añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en THF, 4,96 ml, 9,92 mmol) a temperatura ambiente a una solución de bromopiridina de la etapa anterior (1,58 g, 7,63 mmol) en THF anhidro (20 ml). Después de agitar durante una hora se añadió *N'*-metoxi-*N'*-metilamida de *N*-(*tert*-butoxicarbonil)glicina (833 mg, 3,82 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. Luego se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con agua (200 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo como eluyente obteniendo el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo. LC-MS ($\text{M}^+ + 1$) (EI) 287,2.

Etapa C



Se trató con una solución de TFA al 20% en cloruro de metileno (10 ml) a temperatura ambiente durante 6 horas la aminocetona protegida de la etapa anterior (1,0 g, 3,49 mmol). Después de eliminar el disolvente, el residuo se disolvió en DMF (10 ml). Se añadió la forma ácido carboxílico del Ejemplo 66, Etapa D (1,33 g, 3,49 mmol), PyBop (3,63 g, 6,98 mmol) y HOAt (0,95 g, 6,98 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos, se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (3,65 ml, 21 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas y luego se diluyó con cloruro de metileno (200 ml) y se lavó con agua (100 ml), solución 1N de hidróxido potásico (100 ml) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo como eluyente obteniendo el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo. LC-MS ($\text{M}^+ + 1$) (EI) 550,5.

Etapa D



Se trató la cetoamida de la etapa anterior (1,1 g, 2,0 mmol) con ácido sulfúrico fumante (SO_3 libre al 20%, 3 ml) a 60°C durante 10 minutos. Se vertió en hielo en exceso. Se añadió hidróxido potásico sólido mientras se agitaba hasta $\text{pH} = 12$. Se extrajo con acetato de etilo (5 x 100 ml). La fase orgánica reunida se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró obteniendo el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 Hz): δ 9,02 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,05-8,06 (m, 1 H), 8,03-6,04 (m, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 6,80 (t, $J=56,0$ Hz, 1 H), 3,94-3,99 (m, 2 H), 3,51-3,53 (m, 1 H), 2,96-2,98 (m, 1 H), 2,89-2,93 (m, 2 H), 2,78-2,81 (m, 1 H), 2,57-2,61 (m, 2 H), 1,62 (s, 3 H), 1,61 (s, 3 H). LC-MS ($\text{M}^+ + 1$) (EI) 447,2.

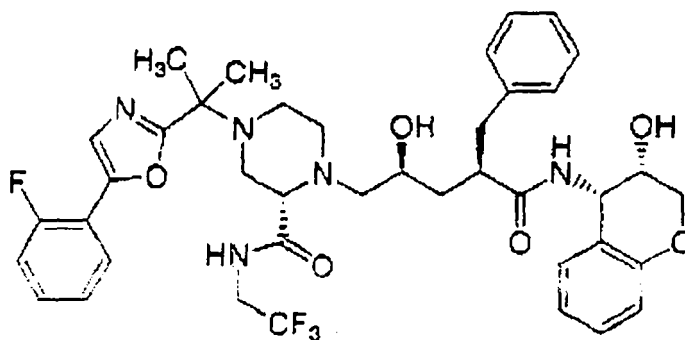
Etapa E

(\alpha R, \gamma S, 2S)-4-[1-[5-[5-(difluorometil)-3-piridinil]-2-oxazolil]-1-metiletil]-N-[(3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il]-\gamma-hidroxi-\alpha-(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

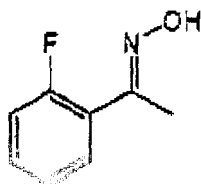
Se llevó a reflujo durante 20 horas una solución del oxazol de la etapa anterior (330 mg, 0,74 mmol) y el epóxido del Ejemplo 1, Etapa P (290 mg, 0,74 mmol) en etanol (20 ml). Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo/metanol = 30/1 como eluyente obteniendo un sólido blanco. (LC-MS ($\text{M}^+ + 1$) (EI) 841,4. El sólido obtenido se disolvió en metanol (10 ml) y se enfrió hasta 0°C . Se añadió cloruro de hidrógeno en éter (1 N, 2,0 ml, 2,0 mmol) y se calentó la solución de reacción hasta temperatura ambiente, a la que se agitó durante 12 horas. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y solución de hidróxido potásico (1 N, 100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CD_3OD , 500 Hz): δ 9,07 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,14-7,25 (m, 5 H), 7,03-7,10 (m, 2 H), 6,80 (t, $J=7,5$ Hz, 1 H), 6,71 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H), 5,13 (d, $J=4,0$ Hz, 1 H), 4,02-4,09 (m, 2 H), 3,91-3,98 (m, 1 H), 3,78-3,84 (m, 1 H), 3,71-3,76 (m, 2 H), 3,07-3,11 (m, 1 H), 2,95-3,04 (m, 2 H), 2,88-2,94 (m, 1 H), 2,85 (d, $J=11,2$ Hz, 1 H), 2,70-2,78 (m, 2 H), 2,63-2,68 (m, 1 H), 2,45-2,49 (m, 1 H), 2,34-2,44 (m, 4 H), 1,98-2,04 (m, 1 H), 1,60 (s, 3 H), 1,59 (s, 3 H), 1,35-1,38 (m, 1 H). LC-MS ($\text{M}^+ + 1$) (EI) 801,4.

Ejemplo 90

(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-[(3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il]-4-[1-[5-(2-fluorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]-\gamma-hidroxi-\alpha-(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

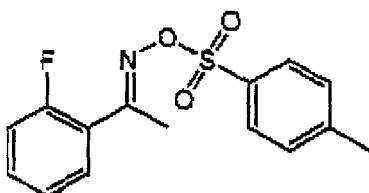


Etapa A



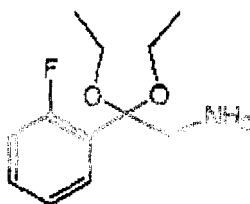
Se añadió hidróxido sódico (17,4 g, 434 mmol) a una solución de 2'-fluoroacetofenona (40 g, 290 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (30,2 g, 434 mmol) en etanol (200 ml). Después de llevar a reflujo durante 12 horas, se concentró. El residuo se lavó con agua fría y se secó a alto vacío durante la noche obteniendo el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CD_3OD , 400 Hz): δ 7,44 (dt, $J=1,6, 7,5$ Hz, 1 H), 7,36-7,40 (m, 1 H), 7,16 (t, $J=7,5$ Hz, 1 H), 7,12 (dd, $J=8,5, 11,2$ Hz, 1 H), 2,21 (d, $J=2,3$ Hz, 3 H). LC-MS ($\text{M}^+ +1$) (EI) 154,1

Etapa B



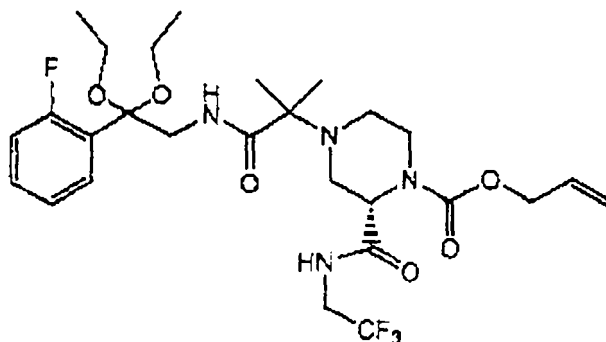
Se agitó a temperatura ambiente durante dos horas una solución de la oxima de la etapa anterior (42,0 g, 273,4 mmol) y cloruro de *p*-toluensulfonilo (65,2 g, 341,7 mmol) en piridina anhidra (100 ml) obteniendo un precipitado. Se añadió agua fría (1 l) para ver la disolución del precipitado original y la formación de un nuevo precipitado. Se agitó durante una hora y luego se filtró, se lavó el sólido resultante con agua fría y se secó a alto vacío hasta peso constante obteniendo el compuesto del epígrafe como un sólido pálido. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 Hz): δ 7,93 (d, $J=7,8$ Hz, 2 H), 7,34-7,45 (m, 4 H), 7,15 (dt, $J=1,0, 7,6$ Hz, 1 H), 7,07-7,12 (m, 1 H), 2,46 (s, 3 H), 2,38 (d, $J=1,8$ Hz, 3 H).

Etapa C



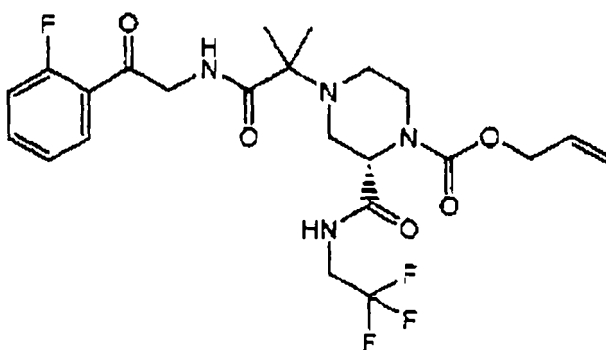
Se añadió etóxido potásico (18,8 g, 218,3 mmol) en etanol (800 ml) a 0°C a una solución de la tosilamida de la etapa anterior (63,9 g, 207,9 mmol) en etanol (100 ml). Se calentó lentamente hasta temperatura ambiente, a la que se agitó durante una hora hasta ver un precipitado. Se diluyó con éter anhidro (1 l) y se filtró. Se burbujeó cloruro de hidrógeno gas en el filtrado durante 30 minutos obteniendo un precipitado blanco. Se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo (1 l) y solución 1N de hidróxido potásico ($\text{pH}=10$). La fase orgánica se concentró y se destiló a vacío obteniendo el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,73 (dt, $J=1,8, 7,8$ Hz, 1 H), 7,30-7,35 (m, 1 H), 7,16 (dt, $J=1,4, 7,8$ Hz, 1H), 7,02-7,08 (m, 1 H), 3,37-3,54 (m, 4 H), 3,15 (s, 2 H), 1,25 (t, $J=7,0$ Hz, 6 H). LC-MS ($\text{M}^+ +1$) (EI) 182,2, 228,2.

Etapa D



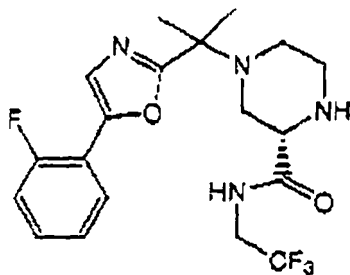
Se agitó a temperatura ambiente durante media hora una solución del ácido carboxílico del Ejemplo 66, Etapa D (1,5 g, 3,09 mmol), hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-1-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (2,8 g, 7,42 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (1,0 g, 7,42 mmol) y diisopropiletilamina (2,7 ml, 15,5 mmol) en DMF (10 ml). Se añadió el aminoacetal de la etapa anterior (844 mg, 3,71 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 horas, la solución de reacción se repartió entre acetato de etilo (500 ml) y agua (500 ml). La fase orgánica se lavó con agua (500 ml) y salmuera. Se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con hexanos/acetato de etilo = 3/1 como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CD_3OD 400 MHz): 7,66 (dt, $J=1,6$, 7,8 Hz, 1 H), 7,31-7,37 (m, 1 H), 7,21 (s ancho, 1 H), 7,10-7,14 (m, 1 H), 7,01-7,07 (m, 1 H), 5,28-5,36 (m, 2 H), 4,67 (s ancho, 2 H), 4,60 (d, $J=4,5$ Hz, 2 H), 4,01-4,11 (m, 1 H), 3,92 (d, $J=12,7$ Hz, 1 H), 3,76-3,86 (m, 1 H), 3,40-3,67 (m, 3 H), 3,28-3,32 (m, 1 H), 3,18-3,26 (m, 1 H), 2,36-2,42 (m, 2 H), 2,13-2,20 (m 1 H), 1,27 (t, $J=7,2$ Hz, 2 H), 1,18 (T, $J=7,2$ Hz, 2 H), 0,99 (s, 3H), 0,88 (s, 3 H). LC-MS ($\text{M}^+ +1$) (EI) 591,2, 544,2.

Etapa E



Se añadió ácido clorhídrico (6N, 20 ml) a una solución del cetal la etapa anterior (1,4 g, 2,37 mmol) en THF (10 ml). Después de agitar a 50°C durante 10 horas, se diluyó la solución de reacción con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con solución 1N de hidróxido potásico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con hexanos/acetato de etilo = 1/2 como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 8,42 (s ancho, 1 H), 7,93 (dt, $J=1,8$, 7,6 Hz, 1 H), 7,55-7,61 (m, 1 H), 7,22-7,30 (m, 1 H), 7,15-7,22 (m, 1 H), 6,65 (s ancho, 1 H), 5,95 (s ancho, 1 H), 5,28-5,36 (m, 2 H), 4,67 (s ancho, 2 H), 4,60 (d, $J=4,5$ Hz, 2 H), 4,01-4,11 (m, 1H), 3,92 (d, $J=12,7$ Hz, 1 H), 3,76-3,86 (m, 1 H), 3,40-3,67 (m, 3 H), 3,28-3,32 (m, 1 H), 2,87 (d, $J=11,2$ Hz, 1 H), 2,44 (dd, $J=3,7$, 11,8 Hz, 1 H), 2,33 (dt, $J=3,3$, 11,8 Hz 1H), 1,29 (s, 3H), 1,26 (s, 3 H). LC- MS ($\text{M}^+ +1$) (EI) 517,5.

Etapa F



Se trató con pentóxido de fósforo (651 mg, 2,3 mmol) ácido sulfúrico (doblemente destilado, 8 ml) y se añadió a la cetoamida de la etapa anterior (790 mg, 1,53 mmol). Después de agitar a 100°C durante 10 minutos se vertió la solución de reacción en hielo en exceso. Se añadió hidróxido potásico sólido mientras se agitaba hasta pH = 12. Se extrajo con acetato de etilo (5 x 200 ml). La fase orgánica reunida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo/metanol = 10/1 como eluyente obteniendo el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 Hz): δ 8,19 (s ancho, 1 H), 7,73 (dt, $J=1,8$, 7,6 Hz, 1 H), 7,40 (d, $J=3,9$ Hz, 1 H), 7,30-7,36 (m, 1 H), 7,15-7,27 (m, 2 H), 3,91-3,98 (m, 2 H), 2,49-3,52 (m, 1 H), 2,93-2,98 (m, 1 H), 2,87-2,91 (m, 2 H), 2,75-2,79 (m, 1 H), 2,56-2,58 (m, 2 H), 1,61 (s, 3 H), 1,60 (s, 3 H). LC-MS ($\text{M}^+ + 1$) (EI) 415,2.

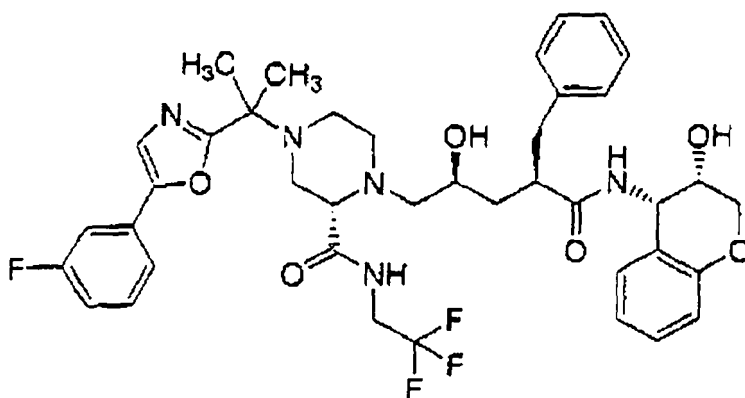
Etapa G

(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-[(3S, 4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il]-4-[1-[5-(2-fluorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]-\gamma-hidroxi-\alpha-(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazin-pentanamida

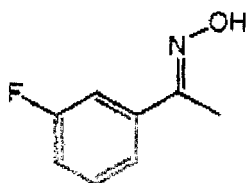
Se llevó a reflujo durante 14 horas una solución del oxazol de la etapa anterior (330 mg, 0,80 mmol) y el epóxido del Ejemplo 1, Etapa P (344 mg, 0,80 mmol) en etanol (15 ml). Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con hexanos/acetato de etilo = 1/2 como eluyente obteniendo un sólido pálido. (LC- MS ($\text{M}^+ + 1$) (EI) 808,4. El sólido obtenido se disolvió en metanol (10 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió cloruro de hidrógeno en éter (1 N, 1,90 ml, 1,90 mmol) y se calentó la solución de reacción hasta temperatura ambiente, a la que se agitó durante 12 horas. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CD_3OD , 500 Hz): δ 7,79 (dt, $J=1,6$ 7,5 Hz, 1 H), 7,36-7,43 (m, 2 H), 7,19-7,32 (m, 6 H), 7,13-7,17 (m, 1H), 7,05-7,11 (m, 2 H), 6,80 (t, $J=7,5$ Hz, 1 H), 6,71 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H), 5,13 (d, $J=4,0$ Hz, 1 H), 4,02-4,09 (m, 2 H), 3,91-3,98 (m, 1 H), 3,78-3,84 (m, 1 H), 3,71-3,76 (m, 2 H), 3,07-3,11 (m, 1 H), 2,95-3,04 (m, 2 H), 2,88-2,94 (m, 1H), 2,85 (d, $J=11,2$ Hz, 1 H), 2,70-2,78 (m, 2 H), 2,63-2,68 (m, 1 H), 2,45-2,49 (m, 1 H), 2,34-2,44 (m, 4 H), 1,98-2,04 (m, 1 H), 1,60 (s, 3 H), 1,59 (s, 3 H), 1,35-1,38 (m, 1 H). LC-MS ($\text{M}^+ + 1$) (EI) 768,4.

Ejemplo 91

(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-[(3S, 4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il]-4-[1-[5-(3-fluorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]-\gamma-hidroxi-\alpha-(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazin-pentanamida

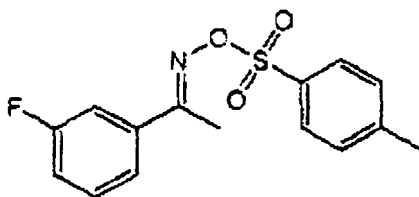


Etapa A



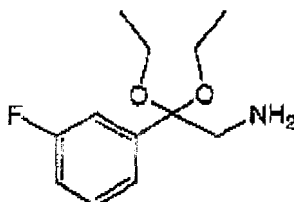
Se añadió hidróxido sódico (15,2 g, 380 mmol) a una solución de 3'-fluoroacetofenona (35 g, 253,4 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (26,4 g, 380 mmol) en etanol (200 ml). Después de llevar a reflujo durante 12 horas, se concentró. El residuo se lavó con agua fría y se secó a alto vacío durante la noche obteniendo el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (DMSO, 400 Hz): δ 7,44-4,49 (m, 1 H), 7,37-7,44 (m, 2 H), 7,14-7,20 (m, 1 H), 2,12 (s, 3 H). LC- MS ($\text{M}^+ + 1$) (EI) 154,1.

Etapa B



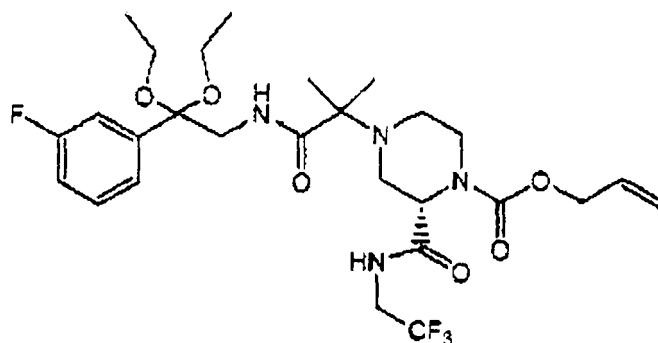
Se agitó a temperatura ambiente durante una hora obteniendo un precipitado una solución de la oxima de la etapa anterior (38,7 g, 252,6 mmol) y cloruro de *p*-toluensulfonilo (60,2 g, 316 mmol) en piridina anhidra (100 ml). Se añadió agua fría (1 l) para ver la disolución del precipitado original y la formación de un nuevo precipitado. Se calentó durante una hora y luego se filtró, se lavó con agua fría y se secó a alto vacío hasta peso constante obteniendo el compuesto del epígrafe como un sólido pálido. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 Hz): δ 7,94 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H), 7,35-7,40 (m, 4 H), 7,29-7,33 (m, 1 H), 7,13-7,17 (m, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 2,35 (d, $J=1,8$ Hz, 3 H).

Etapa C



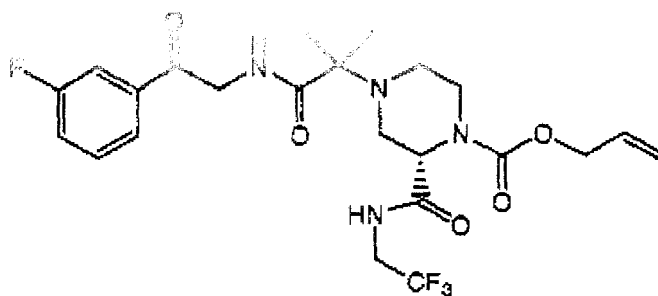
Se añadió etóxido potásico (19,4 g, 225,5 mmol) en etanol (800 ml) a 0°C a una solución de la tosiamida de la etapa anterior (66,0 g, 214,8 mmol) en etanol (100 ml). Se calentó lentamente hasta temperatura ambiente, a la que se agitó durante una hora hasta ver un precipitado. Se diluyó entonces con éter anhidro (1 l) y se filtró. Se burbujeó en el filtrado cloruro de hidrógeno gas durante 30 minutos obteniendo un precipitado blanco. Se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo (1 l) y solución 1N de hidróxido potásico (pH=10). La fase orgánica se concentró y se destiló a vacío obteniendo el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): 7,25-7,38 (m, 3 H), 6,98-7,04 (m, 1 H), 3,36-3,53 (m, 4 H), 3,00 (s, 2 H), 1,24 (t, $J=7,0$ Hz, 6 H). LC-MS ($\text{M}^+ + 1$) (EI) 182,2, 228,2.

Etapa D



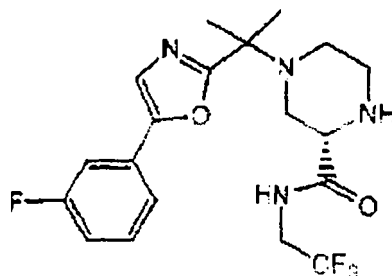
Se agitó a temperatura ambiente durante media hora una solución del ácido carboxílico del Ejemplo 66, Etapa D (1,5 g, 3,09 mmol), hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-1-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (2,8 g, 7,42 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (1,0 g, 7,42 mmol) y diisopropiletilamina (2,7 ml, 15,5 mmol) en DMF (10 ml). Se añadió el aminoacetal de la etapa anterior (844 mg, 3,71 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 horas, la solución de reacción se repartió entre acetato de etilo (500 ml) y agua (500 ml). La fase orgánica se lavó con agua (500 ml) y salmuera. Se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con hexanos/acetato de etilo = 3/1 como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CD_3OD , 400 MHz): 7,29-7,38 (m, 2 H), 7,23-7,26 (m, 1H), 7,19 (s ancho, 1H), 6,99-7,05 (m, 1 H), 5,97 (s ancho, 1 H), 5,28-5,36 (m, 2 H), 4,67 (s ancho, 2 H), 4,60 (d, $J=4,5$ Hz, 2 H), 4,01-4,11 (m, 1 H), 3,92 (d, $J=12,7$ Hz, 1 H), 3,76-3,86 (m, 1 H), 3,40-3,67 (m, 3 H), 3,28-3,32 (m, 1 H), 3,18-3,26 (m, 1 H), 2,36-2,42 (m, 2 H), 2,13-2,20 (m 1 H), 1,27 (t, $J=7,2$ Hz, 2 H), 1,18 (t, $J=7,2$ Hz, 2 H), 0,99 (s, 3 H), 0,92 (s, 3 H). LC-MS ($\text{M}^+ + 1$) (EI) 591,2, 544,2.

Etapa E



Se añadió ácido clorhídrico (6N, 20 ml) a una solución del cetal de la etapa anterior (1,5 g, 2,54 mmol) en THF (10 ml). Después de agitar a 50°C durante 10 horas, se diluyó la solución de reacción con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con solución 1N de hidróxido potásico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con hexanos/acetato de etilo = 1/2 como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 8,24 (s ancho, 1 H), 7,73-7,75 (m, 1 H), 7,63-7,67 (m, 1 H), 7,45- 7,51 (m, 1H), 7,28-7,33 (m, 1 H), 6,63 (s ancho, 1 H), 5,95 (s ancho, 1 H), 5,28-5,37 (m, 2 H), 4,90 (dd, $J=7,1, 22,7$ Hz, 1 H), 4,82 (s ancho, 1 H), 4,69 (d, $J=4,9$ Hz, 2 H), 4,51 (dd, $J=4,0, 8,6$ Hz, 1 H), 4,05-4,20 (m, 2 H), 4,01-4,09 (m, 1 H), 3,65 (d, $J=11,7$ Hz, 1 H), 3,28-3,32 (m, 1 H), 2,86 (d, $J=11,3$ Hz, 1 H), 2,43 (dd, $J=3,9, 11,8$ Hz, 1 H), 2,34 (dt, $J=3,2, 11,8$ Hz 1 H), 1,29 (s, 3H), 1,27 (s, 3 H). LC-MS ($\text{M}^+ + 1$) (EI) 517,5.

Etapa F



Se trató ácido sulfúrico (doble destilación, 8 ml) con pentóxido de fósforo (730 mg, 2,57 mmol) y se añadió a la cetoamida de la etapa anterior (884 mg, 1,71 mmol). Después de agitar a 60°C durante 10 minutos se vertió la solución de reacción en hielo en exceso. Se añadió hidróxido potásico sólido mientras se agitaba hasta pH = 12. Se extrajo con acetato de etilo (5 x 200 ml). La fase orgánica reunida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo/metanol = 10/1 como eluyente obteniendo el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 Hz): LC-MS ($\text{M}^+ + 1$) (EI) 415,2.

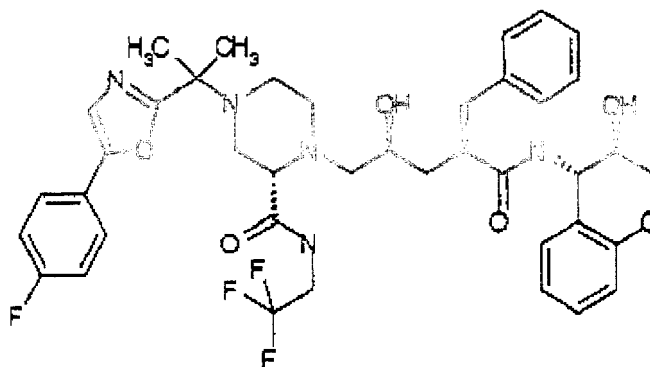
Etapa G

(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-[(3S, 4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il]-4-[1-[5-(3-fluorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]-\gamma-hidroxi-\alpha-(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

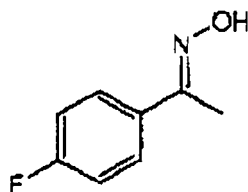
Se llevó a reflujo durante 14 horas una solución del oxazol de la etapa anterior (501 mg, 1,21 mmol) y el epóxido del Ejemplo 1, Etapa P (522 mg, 1,21 mmol) en etanol (15 ml). Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con hexanos/acetato de etilo = 1/2 como eluyente obteniendo un sólido pálido. (LC-MS ($\text{M}^+ + 1$) (EI) 808,4. El sólido obtenido se disolvió en metanol (10 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió cloruro de hidrógeno en éter (1 N, 5,5 ml, 5,5 mmol) y se calentó la solución de reacción hasta temperatura ambiente, a la que se agitó durante 12 horas. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CD_3OD , 500 Hz): δ 7,49-7,53 (m, 2 H), 7,38-7,48 (m, 2 H), 7,19-7,30 (m, 5 H), 7,13-7,17 (m, 1H), 7,05-7,11 (m, 2 H), 6,80 (t, J=7,5 Hz, 1 H), 6,72 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 5,13 (d, J=4,0 Hz, 1 H), 4,02-4,09 (m, 2 H), 3,91-3,98 (m, 1 H), 3,78-3,84 (m, 1 H), 3,71-3,76 (m, 2 H), 3,07-3,11 (m, 1 H), 2,95-3,04 (m, 2 H), 2,88-2,94 (m, 1H), 2,85 (d, J=11,2 Hz, 1 H), 2,70-2,78 (m, 2 H), 2,63-2,68 (m, 1 H), 2,45-2,49 (m, 1 H), 2,34-2,44 (m, 4 H), 1,98-2,04 (m, 1 H), 1,60 (s, 3 H), 1,59 (s, 3 H), 1,33-1,39 (m, 1 H). LC-MS ($\text{M}^+ + 1$) (EI) 768,4.

Ejemplo 92

(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-[(3S, 4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il]-4-[1-[5-(4-fluorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]-\gamma-hidroxi-\alpha-(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

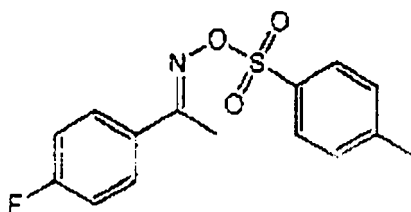


Etapa A



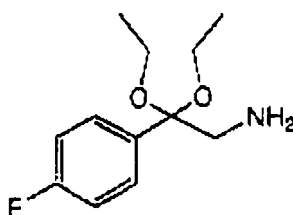
Se añadió hidróxido sódico (17,4 g, 434 mmol) a una solución de 4'-fluoroacetofenona (40 g, 289,6 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (24,2 g, 348 mmol) en etanol (200 ml). Después de llevar a reflujo durante 12 horas, se concentró. El residuo se lavó con agua fría y se secó a alto vacío durante la noche obteniendo el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (DMSO, 400 Hz): δ 7,67(dd, J=5,7, 8,8 Hz, 2 H), 7,19 (t, J=8,8 Hz, 2 H). LC-MS ($\text{M}^+ + 1$) (EI) 154,1.

Etapa B



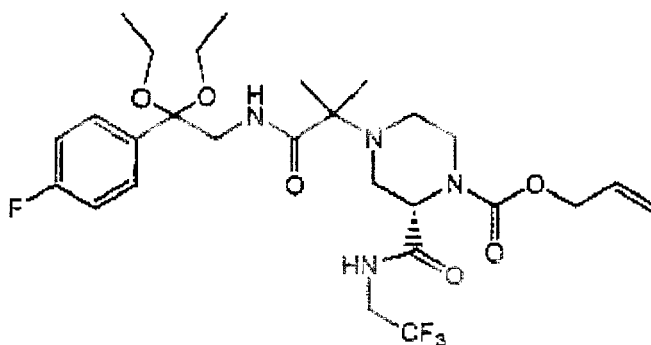
Se agitó a temperatura ambiente durante una hora obteniendo un precipitado una solución de la oxima de la etapa anterior (42,7 g, 279 mmol) y cloruro de *p*-toluensulfonilo (66,6 g, 349 mmol) en piridina anhidra (100 ml). Se añadió agua fría (1 l) para ver la disolución del precipitado original y la formación de un nuevo precipitado. Se agitó durante una hora y luego se filtró, y el sólido resultante se lavó con agua fría y se secó a alto vacío hasta peso constante obteniendo el compuesto del epígrafe como un sólido pálido. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 Hz): δ 7,94 (d, J=8,0 Hz, 2 H), 7,58-7,62 (m, 2 H), 7,37 (d, J=8,0 Hz, 2 H), 7,05-7,11 (m, 2 H), 2,47 (s, 3 H), 2,35 (d, J=1,8 Hz, 3 H).

Etapa C



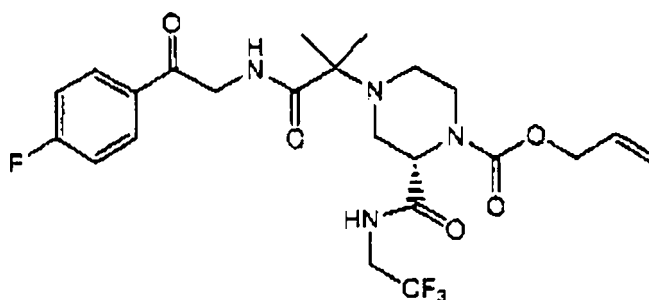
Se añadió etóxido potásico (21,1 g, 244,3 mmol) en etanol (800 ml) a 0°C a una solución de la tosilamida de la etapa anterior (71,5 g, 232,7 mmol) en etanol (100 ml). Se calentó lentamente hasta temperatura ambiente, a la que se agitó durante una hora hasta ver un precipitado. Se diluyó entonces con éter anhidro (1 l) y se filtró. Se burbujó en el filtrado cloruro de hidrógeno gas durante 30 minutos obteniendo un precipitado blanco. Se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo (1 l) y solución 1N de hidróxido potásico (pH=10). La fase orgánica se concentró y se destiló a vacío obteniendo el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): 7,48-7,53 (m, 2 H), 7,02-7,08 (m, 2 H), 3,35-3,52 (m, 4 H), 2,98 (s, 2 H), 1,23 (t, J=7,0 Hz, 6 H). LC-MS ($\text{M}^+ + 1$) (EI) 182,2, 228,2.

Etapa D



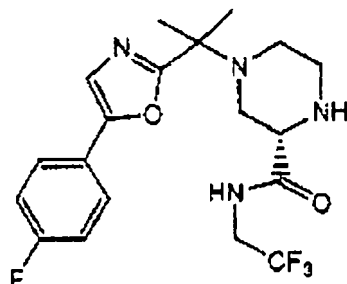
Se agitó a temperatura ambiente durante media hora una solución del ácido carboxílico del Ejemplo 66, Etapa D (1,5 g, 3,09 mmol), hexafluorofosfato de *O*-benzotriazol-1-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (2,8 g, 7,42 mmol), 1-hidroxi-benzotriazol hidratado (1,0 g, 7,42 mmol) y diisopropiletilamina (2,7 ml, 15,5 mmol) en DMF (10 ml). Se añadió el aminoacetal de la etapa anterior (843 mg, 3,71 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 horas, la solución de reacción se repartió entre acetato de etilo (500 ml) y agua (500 ml). La fase orgánica se lavó con agua (500 ml) y salmuera. Se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con hexanos/acetato de etilo = 3/1 como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 7,50-7,55 (m, 2 H), 7,16 (s ancho, 1 H), 7,02-7,08 (m, 2 H), 5,97 (s ancho, 1 H), 5,28-5,36 (m, 2 H), 4,67 (s ancho, 2 H), 4,60 (d, $J=4,5$ Hz, 2 H), 4,01-4,11 (m, 1 H), 3,92 (d, $J=12,7$ Hz, 1 H), 3,76-3,86 (m, 1 H), 3,40-3,67 (m, 3 H), 3,28-3,32 (m, 1 H), 3,18-3,26 (m, 1 H), 2,36-2,42 (m, 2 H), 2,13-2,20 (m, 1 H), 1,27 (t, $J=7,2$ Hz, 2 H), 1,18 (t, $J=7,2$ Hz, 2 H), 1,01 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H). LC-MS ($M^+ + 1$) (EI) 591,2, 544,2.

Etapa E



Se añadió ácido clorhídrico (6N, 20 ml) a una solución del cetal de la etapa anterior (1,5 g, 2,54 mmol) en THF (10 ml). Después de agitar a 50°C durante 10 horas, se diluyó la solución de reacción con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con solución 1N de hidróxido potásico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con hexanos/acetato de etilo = 1/2 como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 8,21 (s ancho, 1 H), 8,00-8,03 (m, 2 H), 7,18 (t, $J=8,6$ Hz, 2 H), 6,63 (s ancho, 1 H), 5,95 (s ancho, 1 H), 5,28-5,37 (m, 2 H), 4,90 (dd, $J=7,1, 22,7$ Hz, 1 H), 4,82 (s ancho, 1 H), 4,69 (d, $J=4,9$ Hz, 2 H), 4,51 (dd, $J=4,0, 8,6$ Hz, 1 H), 4,05-4,20 (m, 2 H), 4,01-4,09 (m, 1 H), 3,65 (d, $J=11,7$ Hz, 1 H), 3,28-3,32 (m, 1 H), 2,86 (d, $J=11,3$ Hz, 1 H), 2,42 (dd, $J=3,9, 11,8$ Hz, 1 H), 2,34 (dt, $J=3,2, 11,8$ Hz, 1 H), 1,29 (s, 3H), 1,27 (s, 3 H). LC-MS ($M^+ + 1$) (EI) 517,5.

Etapa F



Se trató ácido sulfúrico (doble destilación, 8 ml) con pentóxido de fósforo (573 mg, 2,57 mmol) y se añadió a la cetoamida de la etapa anterior (695 mg, 1,35 mmol). Después de agitar a 60°C durante 10 minutos se vertió la solución de reacción en hielo en exceso. Se añadió hidróxido potásico sólido mientras se agitaba hasta pH = 12. Se extrajo con acetato de etilo (5 x 200 ml). La fase orgánica reunida se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo/metanol = 10/1 como eluyente obteniendo el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 Hz): LC-MS ($\text{M}^+ + 1$) (EI) 415,2.

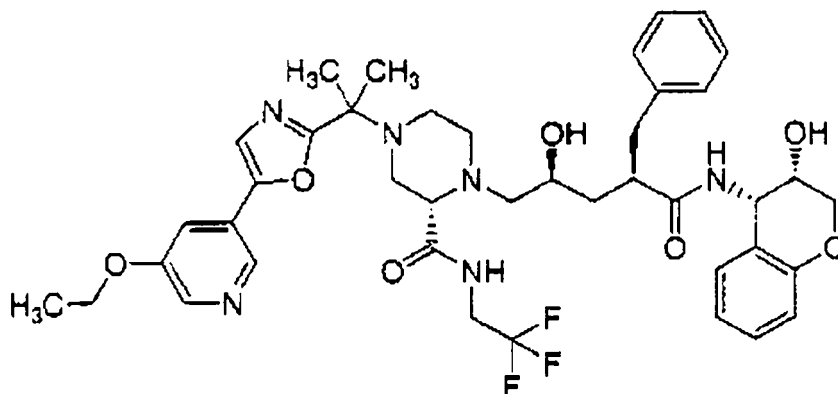
Etapa G

(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-[(3S, 4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il]-4-[1-[5-(4-fluorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]-\gamma-hidroxi-(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentamida

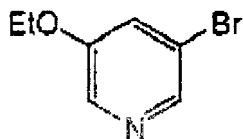
Se llevó a reflujo durante 14 horas una solución del oxazol de la etapa anterior (331 mg, 0,80 mmol) y el epóxido del Ejemplo 1, Etapa P (344 mg, 0,80 mmol) en etanol (15 ml). Después de eliminar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con hexanos/acetato de etilo = 1/2 como eluyente obteniendo un sólido pálido. (LC- MS ($\text{M}^+ + 1$) (EI) 808,4. El sólido obtenido se disolvió en metanol (10 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió cloruro de hidrógeno en éter (1N, 3,5 ml, 3,5 mmol) y se calentó la solución de reacción hasta temperatura ambiente, a la que se agitó durante 12 horas. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CD_3OD , 500 Hz): δ 7,70-7,74 (m, 2 H), 7,39 (s, 1 H), 7,13-7,25 (m, 8 H), 7,05- 7,11 (m, 2 H), 6,80 (t, J=7,5 Hz, 1 H), 6,72 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 5,13 (d, J=4,0 Hz, 1 H), 4,02-4,09 (m, 2 H), 3,91-3,98 (m, 1 H), 3,78-3,84 (m, 1 H), 3,71-3,76 (m, 2 H), 3,07-3,11 (m, 1 H), 2,95-3,04 (m, 2 H), 2,88-2,94 (m, 1H), 2,85 (d, J=11,2 Hz, 1 H), 2,70-2,78 (m, 2 H), 2,63-2,68 (m, 1 H), 2,45-2,49 (m, 1 H), 2,34-2,44 (m, 4 H), 1,98-2,04 (m, 1 H), 1,61 (s, 3 H), 1,60 (s, 3 H), 1,33-1,39 (m, 1 H). LC-MS ($\text{M}^+ + 1$) (EI) 768,4.

Ejemplo 93

(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-[(3S, 4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il]-\gamma-hidroxi-4-[1-[5-(5-etoxi-3-piridinil)-2-oxazolil]-1-metiletil]-\alpha-(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

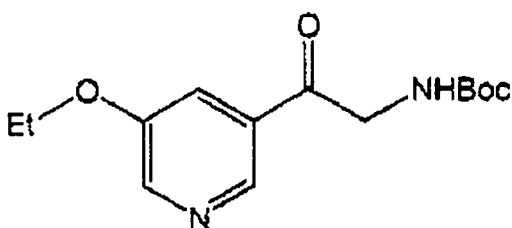


Etapa A



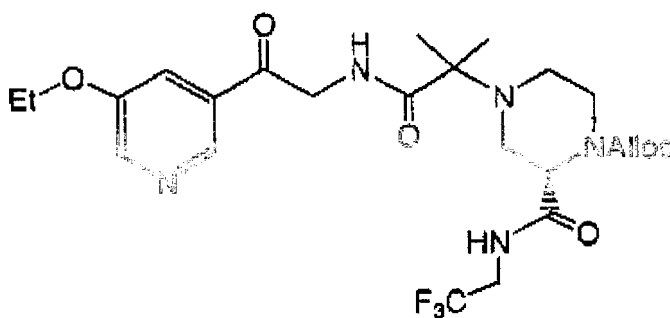
Se añadió una solución de etóxido sódico en etanol (21% en peso, 63,31 ml, 190 mmol) a una solución agitada de 3,5-dibromo piridina (9,0 g, 38 mmol) en DMF (100 ml) enfriada hasta 0°C. La reacción se llevó a reflujo a 90°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó añadiendo agua (100 ml). Se ajustó el pH a 9 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado. Se concentró a vacío la solución resultante. El residuo se disolvió en agua (300 ml) y se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida acetato de etilo:hexanos 1:1 dando el compuesto deseado (3,0 g). LC-MS ($M^+ + 1$)(EI) 202,2.

Etapa B



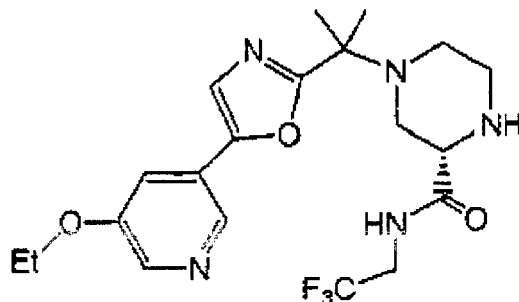
Se añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (11 ml, 21,94 mmol) a una solución agitada del intermedio de la Etapa A (3,41 g, 16,87 mmol) en THF seco (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, tiempo después del cual se añadió como un sólido *N*(*tert*-butoxicarbonil)glicina *N'*-metoxi-*N'*-metilamida (1,84 g, 8,43 mmol). La reacción se inactivó después de 3 horas con cloruro amónico saturado. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo:hexanos 1:1 dando el compuesto deseado (1,88 g) como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): 8,77 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 5,48 (s ancho, 1H), 4,69 (d, $J=4,1$ Hz, 2H), 4,18 (c, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,48 (t, 3H). LC-MS ($M^+ + 1$)(EI) 281,1.

Etapa C



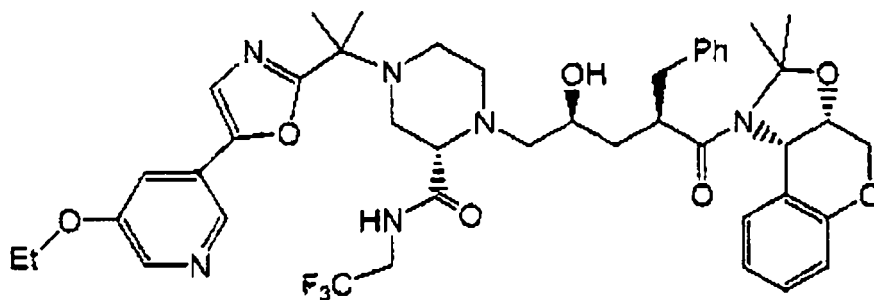
Se añadió ácido trifluoroacético al 30%-diclorometano (10 ml) al intermedio de la Etapa B (257 mg, 0,91 mmol). Después de 30 minutos la mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se secó azeotrópicamente con cloroformo (3X). Se añadió a una solución agitada del residuo en diclorometano el ácido del Ejemplo 66, Etapa D (419 mg, 1,1 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (150 mg, 1,1 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidin-fosfonio (572 mg, 1,1 mmol). Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (951 μl , 5,46 mmol) gota a gota y se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml), se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico, salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo:hexanos 4:1 dando el compuesto deseado (300 mg) como un sólido blanco. LC-MS ($M^+ + 1$) (EI) 544,2.

Etapa D



Se añadió ácido sulfúrico fumante (1 ml) al intermedio de la Etapa C (300 mg, 0,55 mmol). La suspensión resultante se calentó hasta 50°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta -10°C y se añadió hielo-agua (5 ml) muy lentamente. La solución resultante se basificó con la adición de hidróxido potásico sólido hasta pH=10. Precipitó un sólido blanco que se filtró y descartó. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (3X), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 100% y luego amoníaco 2,0 M al 5%/metanol-acetato de etilo dando el compuesto deseado (62 mg) como un sólido blanco. LC-MS ($M^+ + 1$)(EI) 442,2.

Etapa E



Se calentó hasta 70°C durante 16 horas una solución agitada del intermedio de la Etapa D (62 mg, 0,14 mmol) y el intermedio del Ejemplo 1, etapa P (55,26 mg, 0,14 mmol) en etanol (1 ml). La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando metanol al 5%-acetato de etilo dando el producto deseado (70 mg) como un sólido amarillo. RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): 9,26 (s ancho, 1H), 8,5 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 8,3 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 7,3-7,4 (m, 6H), 7,22 (t, $J=6,9$, 7,1 Hz, 1H), 7,13 (t, $J=6,6$, 7,1 Hz, 1H), 6,84 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 6,7 (m, 2H), 5,72 (d, $J=4,3$ Hz, 1H), 4,46 (dd, $J=2,5$, 12,8 Hz, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,32 (s ancho, 1H), 4,2 (m, 4H), 3,8 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,4-3,5 (m, 3H), 3,15-3,2 (m, 2H), 2,96 (d, $J=10,7$ Hz, 1H), 2,9 (m, 2H), 2,3-2,7 (m, 5H), 1,71 (s, 3H), 1,62 (s, 6H), 1,5 (t, 3H), 1,28 (s, 3H). LC-MS ($M^+ + 1$)(EI) 835,5.

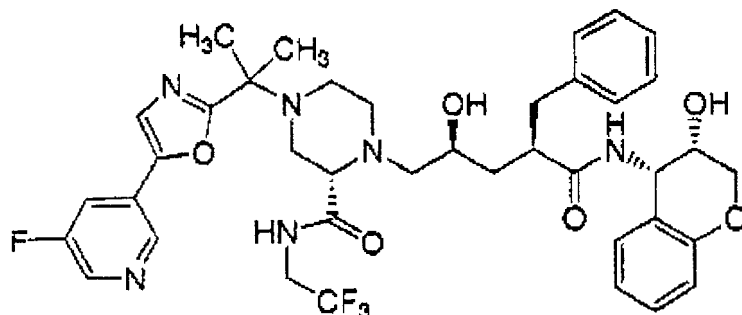
Etapa F

(\alpha R, \gamma S, 2 S)-N-[(3 S, 4 S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2 H-1-benzopirán-4-il]-\gamma-hidroxi-4-[1-[5-(5-etoxi-3-piridinil)-2-oxazolil]-1-metiletil]-\alpha-(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

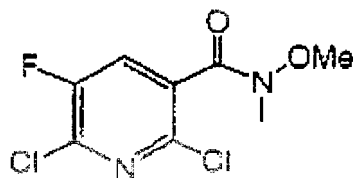
Se añadió una solución de HCl 1,0 M en éter (1 ml, 1 mmol) a una solución agitada del intermedio de la Etapa E (70 mg, 0,084 mmol) en metanol (3 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Al finalizar este tiempo la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se lavó con solución 1N de hidróxido sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con metanol al 4% - acetato de etilo dando el compuesto del epígrafe (42 mg). RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): 9,25 (s ancho, 1H), 8,5 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,23-7,4 (m, 7H), 7,13 (t, $J=7,1$, 8,2 Hz, 1H), 7,09 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 6,9 (m, 2H), 6,05 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,2 (m, 3H), 4,1 (m, 3H), 3,8 (m, 3H), 3,4 (s ancho, 1H), 3,1 (d, $J=11,9$ Hz, 1H), 2,9 (m, 3H), 2,65-2,8 (m, 4H), 2,49 (d ancho, $J=11,7$ Hz, 2 H), 2,15 (s ancho, 1H), 1,95 (t, $J=11,2$ Hz, 1H), 1,63 (s, 6H), 1,51 (t, 3H). LC-MS ($M^+ + 1$)(EI) 795,3.

Ejemplo 94

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-[5-(5-fluoro-3-piridinil)-2-oxazolil]-1-metiletil]- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

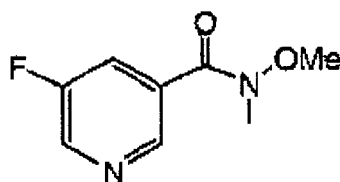


Etapa A



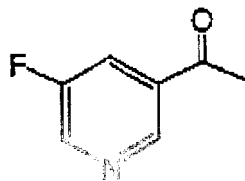
Se añadió 4-dimetilaminopiridina (58 mg, 0,47 mmol) *N,N*-diisopropiletilamina (16,58 ml, 95,23 mmol) y EDC (9,12 g, 46,62 mmol) a una solución agitada de ácido 2,6-dicloro-5-fluoro-nicotínico (10 g, 47,62 mmol) y *N*-metoxi-*N*-metil amina (5,57 g, 57,14 mmol) en diclorometano. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con HCl 1N y bicarbonato sódico saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 50%- hexanos dando el compuesto deseado (10,58 g) como un aceite incoloro. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): 7,54 (d, $J=6,9$ Hz, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,42 (s, 3H). LC-MS ($\text{M}^+ +1$)(EI) 253,2.

Etapa B



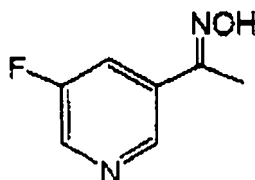
Se añadió formiato amónico (13,18 g, 209 mmol), ácido fórmico (5 ml) y paladio al 10% sobre carbón (1,0 g) a una solución agitada del intermedio de la Etapa A (10,58 g, 41,81 mmol) en etanol (150 ml). La mezcla resultante se calentó hasta 65°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de Celite. El residuo se lavó con etanol (50 ml) y se descartó. El filtrado se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La solución se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 40% hexanos dando el producto deseado (6,5 g). RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): 8,79 (s, 1H), 8,55 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J=4,4, 8,6$ Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,4 (s, 3H). LC-MS ($\text{M}^+ +1$)(EI) 185,3.

Etapa C



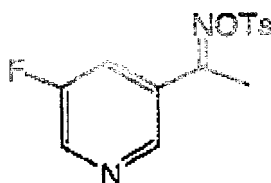
Se añadió bromuro de metilmagnesio (48,85 ml, 68,4 mmol, 1,4 M en THF) a una solución agitada del intermedio de la Etapa B (4,3 g, 22,8 mmol) en THF anhidro enfriado hasta -20°C. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de cloruro amónico. La mezcla bifásica resultante se extrajo con acetato de etilo (3X). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 30% hexanos dando el compuesto deseado (2,7 g) como aceite incoloro. RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz): 9,01 (s, 1H), 8,68(d, J=2,7 Hz, 1H), 7,96 (d, J=2,7 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H). LC-MS (M⁺ +1)(EI) 140,1.

Etapa D



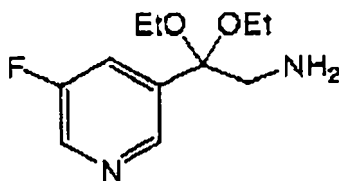
Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (2,97 g, 42,79 mmol) e hidróxido sódico (1,71 g, 42,79 mmol) a una solución agitada del intermedio de la Etapa C (5,25 g, 37,73 mmol) en etanol (50 ml). La reacción se llevó a reflujo durante 2 horas, tiempo durante el cual apareció un precipitado blanco. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con etanol (3 x100 ml) y se descartó. El filtrado se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío dando el compuesto deseado (5,7 g) como un sólido blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz):9,0 (s ancho, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 7,75 (d, J=11,4 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H). LC-MS (M⁺ +1)(EI) 155,2.

Etapa E



Se añadió cloruro de para-toluensulfonilo (8,81 g, 46,22 mmol) a una solución del intermedio de la Etapa D (5,7 g, 36,97 mmol) en piridina (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Al finalizar este tiempo la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (300 ml). La fase orgánica se lavó con agua-hielo (3x250 ml), salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (5X) dando el compuesto deseado (11,0 g) como un aceite marrón claro. LC-MS (M⁺ +1)(EI) 309,2.

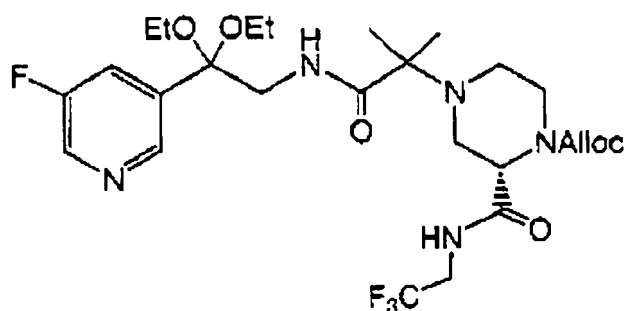
Etapa F



ES 2 295 068 T3

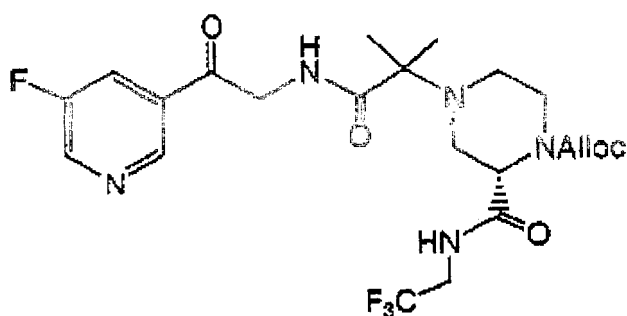
Se añadió gota a gota mediante un embudo de adición una solución del etóxido potásico (3,22 g, 37,45 mmol) en etanol (200 ml) a una solución agitada del intermedio de la Etapa E (11,0 g, 35,67 mmol) en etanol seco (100 ml) enfriado hasta 0°C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta la mitad de su volumen y se añadió éter anhidro (100 ml). Se burbujó una corriente lenta de cloruro de hidrógeno gas durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con hidróxido potásico 1N, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando amoníaco 2,0M al 5%/metanol-acetato de etilo dando el producto deseado (5,0 g) como un aceite marrón. RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz): 8,55 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,5(m, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,22 (s, 2H), 1,25 (m, 6H). LC-MS (M⁺ +1)(EI) 229,2.

Etapa G



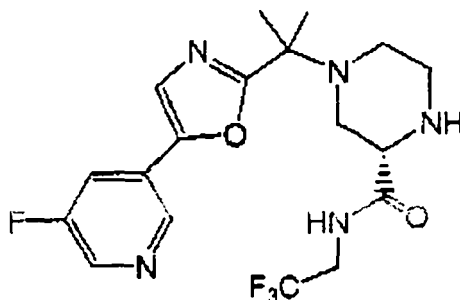
Se añadió el intermedio obtenido del Ejemplo 66 etapa D (5,06 g, 10,51 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (1,8 g, 13,14 mmol), *N,N*-diisopropietilamina (2,28 ml, 13,14 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-trispirrolidino-fosfonio (5,46 g, 10,51 mmol) a una solución agitada del intermedio obtenido de la Etapa F (2,0 g, 8,76 mmol) en DMF/DCM 1:1 (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con bicarbonato sódico saturado (2X), salmuera (1X), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 70%-hexanos dando el producto deseado (4,84 g) como un sólido blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz): 8,58 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,58 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 5,94 (m, 1H), 5,34 (d, *J*=17,2 Hz, 1H), 5,28 (d, *J*=10,5 Hz, 1H), 4,65 (s ancho, 3H), 4,1 (s ancho, 1H), 4,0 (s ancho, 2H), 3,6 (m, 3H), 3,4 (m, 3H), 3,29 (d, *J*=19,2 Hz, 2H), 2,8 (s ancho, 1H), 2,6 (d ancho, *J*=10,3 Hz, 1H), 2,3 (s ancho, 1H), 2,1 (s ancho, 1H), 1,2 (m, 6H), 1,06 (s, 3H), 1,01 (s, 3H). LC-MS (M⁺ +23) (EI) 614,3.

Etapa H



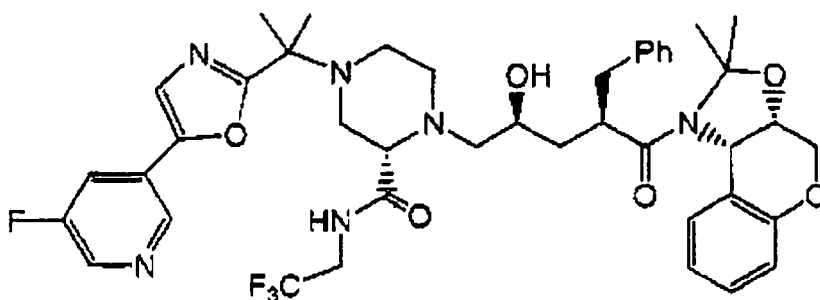
Se añadió HCl 6N (20 ml) a una solución agitada del intermedio obtenido de la Etapa G (4,84 g, 8,18 mmol) en THF (20 ml) y la mezcla resultante se calentó hasta 60°C durante tres horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). Se añadió una solución de NaOH 6N hasta pH=12. La mezcla bifásica resultante se extrajo con acetato de etilo (3X), la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 70% -hexanos dando el producto deseado (4,0 g) como un sólido blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz): 8,98 (s, 1H), 8,66 (s ancho, 1H), 8,34 (s ancho, 1H), 7,92 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 6,91 (s ancho, 1H), 5,91 (s ancho, 1H), 5,32 (d, *J*=16,7 Hz, 1H), 5,26 (d, *J*=10,3 Hz, 1H), 4,85 (m, 2H), 4,62 (s ancho, 2H), 4,54 (d, *J*=16,3 Hz, 1H), 4,2 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 3,6 (s ancho, 1H), 3,2 (s ancho, 1H), 2,86 (d, *J*=10,3 Hz, 1H), 2,4 (s ancho, 1H), 2,25 (t, 1H), 1,24 (s, 6H). LC-MS (M⁺ +1)(EI) 518,3.

Etapa I



Se añadió ácido sulfúrico fumante (4 ml) al intermedio de la Etapa H (2,5 g, 4,83 mmol). La suspensión resultante se calentó hasta 50°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta -10°C y se añadió muy lentamente hielo-agua (5 ml). Se ajustó el pH de la solución a 10 mediante la adición de hidróxido potásico sólido. Se filtró y descartó el precipitado blanco aparecido. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (4X). La fase orgánica se lavó con salmuera (1X), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 100% y luego amoníaco 2,0M al 5%/metanol-acetato de etilo dando el compuesto deseado (1,1 g) como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): 8,72 (s, 1H), 8,44 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 8,07 (s ancho, 1H), 7,63 (dt, $J=2,0, 2,3, 8,9$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,9 (m, 2H), 3,54 (dd, $J=3,2, 5,9$ Hz, 1H), 2,9-3,0 (m, 3H), 2,8 (dd, $J=5,9, 11,4$ Hz, 1H), 2,6 (m, 2H), 1,6 (s, 6H).). LC-MS ($\text{M}^+ + 1$)(EI) 416,3.

Etapa J



Se calentó hasta 70°C durante 16 horas una solución agitada del intermedio de la Etapa I (1,1 g, 2,65 mmol) y el intermedio del ejemplo 1, etapa P (1,04 g, 2,65 mmol) en etanol (35 ml). La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 100% y luego amoníaco 2,0M al 5% en metanol-acetato de etilo dando el producto deseado (1,1 g) como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): 9,19 (s ancho, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,47 (d, $J=2,7$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,27-7,34 (m, 5H), 7,21 (t, $J=7,3, 9,0$ Hz, 1H), 7,12 (t, $J=7,1, 8,0$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J=3,2, 8,1$ Hz, 1H), 6,65 (m, 2H), 5,69 (d, $J=4,1$ Hz, 1H), 4,4 (d, $J=12,8$ Hz, 1H), 4,3 (m, 1H), 4,21 (d, $J=12,8$ Hz, 1H), 4,1 (m, 2H), 3,8 (m, 1H), 3,7 (t ancho, $J=9,4$ Hz, 1H), 3,5 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,95 (d, $J=10,5$ Hz, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,4-2,7 (m, 4H), 1,7 (s, 3H), 1,61 (s, 6H), 1,27 (s, 3H). LC-MS ($\text{M}^+ + 1$)(EI) 809,3.

Etapa K

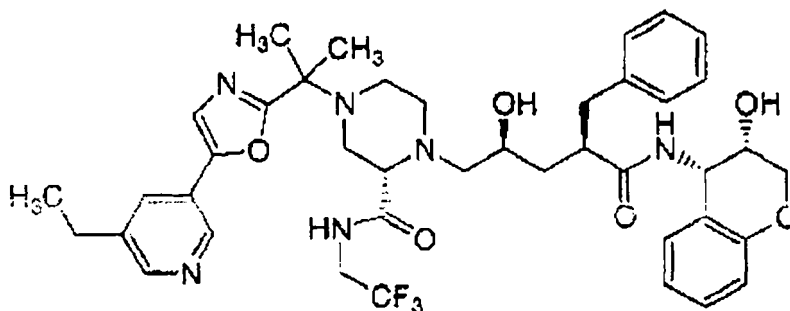
(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-[(3S, 4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il]-\gamma-hidroxi-4-[1-[5-(5-fluoro-3-piridinil)-2-oxazolil]-1-metiletil]-\alpha-(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

Se añadió una solución de HCl 1,0M en éter (17,5 ml, 17,5 mmol) a una solución del intermedio de la Etapa J (1,1 g, 1,35 mmol) en metanol (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 horas. Al finalizar este tiempo la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) se lavó con solución 1N de hidróxido sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 100% y luego amoníaco 2,0M al 5%/metanol-acetato de etilo dando el compuesto del epígrafe (880 mg) como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz):

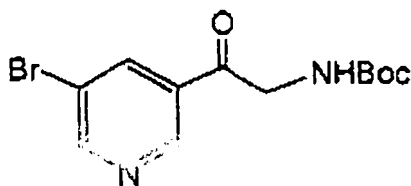
9,19 (s ancho, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,47 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,23-7,33 (m, 5H), 7,12 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 6,8 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 6,03 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 5,17 (m, 1H), 4,0-4,4 (m, 3H), 3,7-3,9 (m, 3H), 3,5 (s ancho, 1H), 3,45 (s ancho, 1H), 3,13 (d, $J=11,2$ Hz, 1H), 2,9 (m, 3H), 2,7-2,8 (m, 4H), 2,48 (d ancho, $J=11,9$ Hz, 2H), 2,19 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 1,94 (t, $J=11,4$ Hz, 1H), 1,63 (s, 6H). LC-MS ($M^+ +1$)(EI) 769,4.

Ejemplo 95

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-[5-(5-etil-3-piridinil)-2-oxazolil]-1-metiletil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

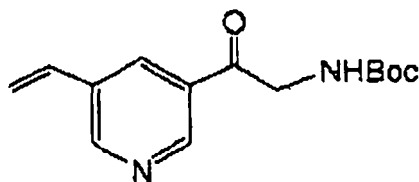


Etapa A



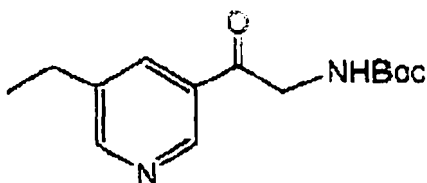
Se añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio (41 ml, 82,31 mmol) a una solución de 3,5-dibromopiridina (15 g, 63,31 mmol) en THF seco (100 ml) enfriado hasta 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, tiempo después del cual se añadió *N*'-metoxi-*N*'-metil amida de *N*(*tert*-butoxicarbonil)glicina (6,9 g, 31,65 mmol) como un sólido. La reacción se inactivó después de 3 horas con cloruro amónico saturado. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida acetato de etilo al 15% - hexanos dando el compuesto deseado (7,0 g) como un sólido blanco. LC-MS ($M^+ +1$)(EI) 315,3.

Etapa B



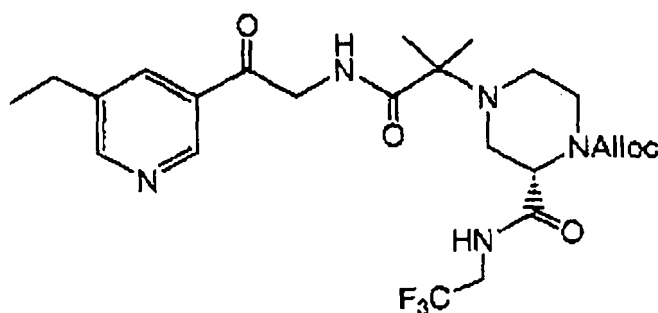
Se añadió tri-*n*-butil-vinil estannano (5,7 ml, 19,41 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (935 mg, 0,81 mmol) a una solución del intermedio de la Etapa A (5,1 g, 16,18 mmol) en tolueno (120 ml). La mezcla resultante se calentó hasta reflujo en una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió una solución saturada de fluoruro potásico (120 ml) y se agitó la mezcla bifásica resultante durante 45 minutos. El precipitado se filtró y se descartó. El filtrado se extrajo con éter dietílico (3X), la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 35% - hexanos dando el compuesto deseado (3,16 g) como un sólido blanco. RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): 9,05 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 6,81 (dd, $J=11, 17,6$ Hz, 1H), 5,98 (d, $J=17,6$ Hz, 1H), 5,55 (d, $J=11$ Hz, 1H), 4,71 (d, $J=3,9$ Hz, 2H), 1,5(s, 9H).). LC-MS ($M^+ +1$)(EI) 263,2.

Etapa C



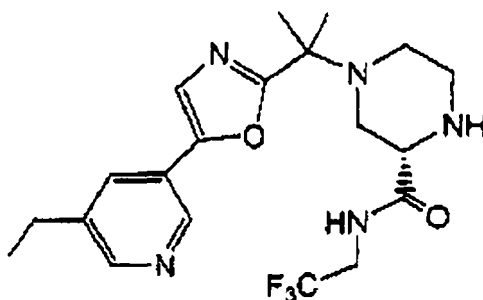
Se añadió Pd al 10%/C (350 mg) a una solución del intermedio de la Etapa B (2,0 g, 3,81 mmol) en metanol (5 ml). Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente en hidrógeno ($1,01 \times 10^5$ Pa). Después de 3 horas la reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a vacío dando el compuesto deseado (2,0 g). RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): 9,0 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,1 (s, 1H), 4,65 (d, 2H), 2,7 (c, 2H), 1,5 (s, 9H), 1,3 (t, 3H).

Etapa D



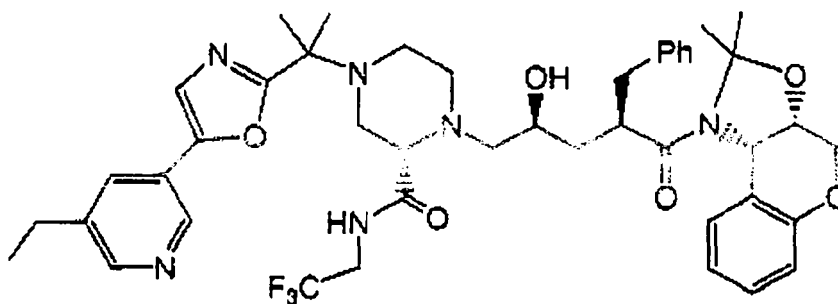
Se añadió ácido trifluoroacético al 30%- diclorometano (10 ml) al intermedio de la Etapa C (1,0 g, 3,78 mmol). Después de 30 minutos la mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se secó azeotrópicamente con tolueno (3X) y luego cloroformo (3X). A una solución de el residuo en DMF/DCM 1:1 (8 ml) se añadió el intermedio del Ejemplo 66, etapa D (911 mg, 1,89 mmol), 1-hidrox-7-azabenzotriazol (386 mg, 2,84 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidin-fosfonio (985 mg, 1,89 mmol). Se añadió gota a gota *N,N*-diisopropiletilamina (1,97 ml, 11,34 mmol) y se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico, salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo-hexanos 4:1 dando el compuesto deseado (650 mg) como un aceite. LC-MS ($\text{M}^+ + 1$)(EI) 528,2.

Etapa E



Se añadió ácido sulfúrico fumante (1 ml) al intermedio de la Etapa D (300 mg, 0,56 mmol). La suspensión resultante se calentó hasta 50°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta -10°C y se añadió muy lentamente hielo-agua (5 ml). Se ajustó el pH de la solución resultante hasta 10 con adición de hidróxido potásico sólido. Se filtró y descartó un precipitado blanco que apareció. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (3X). La fase orgánica se lavó con salmuera (1X), se secó sobre sulfato sódico anhidro se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando amoníaco 2,0 M al 5%/metanol-acetato de etilo dando el compuesto deseado (100 mg) como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): 8,74 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,2 (m, 1H), 7,72 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,53 (m, 1H), 2,9 (m, 4H), 2,75 (c, 2H), 2,6 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,3 (t, 3H). LC-MS ($\text{M}^+ + 1$) (EI) 426,2.

Etapa F



Se calentó hasta 70°C durante 16 horas una solución del intermedio de la Etapa E (100 mg, 0,24 mmol) y el intermedio del Ejemplo 1, Etapa P (93 mg, 0,24 mmol) en etanol (5 ml). La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 80%- hexanos dando el producto deseado (100 mg) como un sólido. LC-MS ($M^+ + 1$)(EI) 819,3.

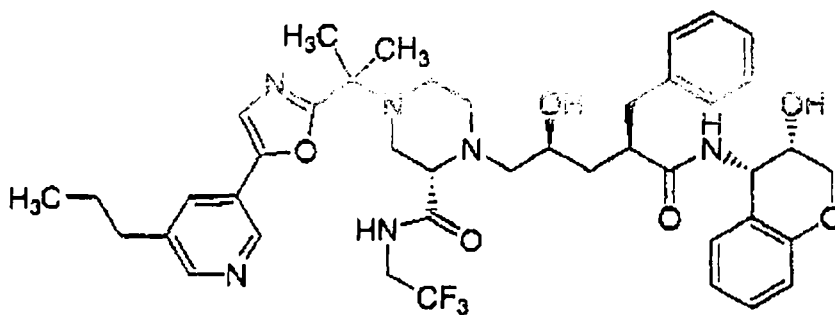
Etapa G

(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-[(3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il]-\gamma-hidroxi-4-[1-[5-(5-etil-3-piridinil)-2-oxazolil]-1-metiletil]-\alpha-(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

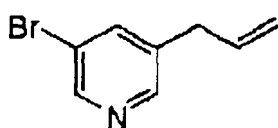
Se añadió una solución de HCl 1,0 M en éter (3,22 ml, 3,22 mmol) a una solución del intermedio de la Etapa F (100 mg, 0,122 mmol) en metanol (5 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 4 horas. Al finalizar este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se lavó con solución 1N de hidróxido sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida con metanol al 5% - acetato de etilo dando el compuesto del epígrafe (55 mg) como un sólido blanco. RMN de 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): 9,3 (s ancho, 1H), 8,72 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,46 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,2-7,4 (m, 5H), 7,12 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 6,84 (t, $J=7,1$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,03 (s ancho, 1H), 5,17 (m, 1H), 4,0-4,2 (m, 4H), 3,8 (m, 3H), 3,15 (s ancho, 1H), 2,9 (m, 5H), 2,8 (m, 3H), 2,6(c, 2H), 2,55 (s ancho, 2H), 1,9 (m, 1H), 1,63(s, 6H), 1,57 (m, 1H), 1,33 (t, 3H). LC-MS ($M^+ + 1$)(EI) 779,4.

Ejemplo 96

(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-[(3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il]-\gamma-hidroxi-4-[1-metil-1-[5-(5-propil-3-piridinil)-2-oxazolil]etil]-\alpha-(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida



Etapa A

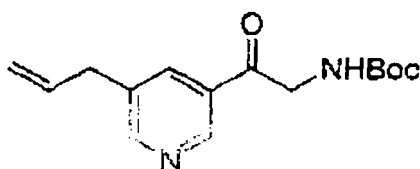


Se añadió cloruro de isopropilmagnesio (2M en THF, 5,49 ml, 10,98 mmol) a una solución de 3,5-dibromopiridina (2,0 g, 8,44 mmol) en THF (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron como sólidos cianuro de cobre (151 mg, 1,69 mmol) y cloruro de litio (143 mg, 3,37 mmol). La reacción se enfrió

ES 2 295 068 T3

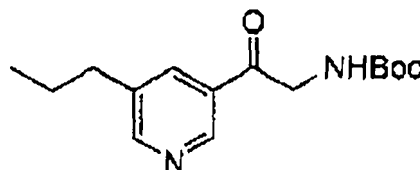
en un baño de agua y se añadió bromuro de alilo (0,804 ml, 9,29 mmol). Después de 3 horas agitando a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con solución acuosa de NH_4Cl y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío. La mezcla de reacción bruta se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo/hexano 1:4 como eluyente dando el compuesto del epígrafe. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): 8,54 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 5,93 (m, 1H), 5,16 (m, 2H), 3,40 (m, 2H).

Etapa B



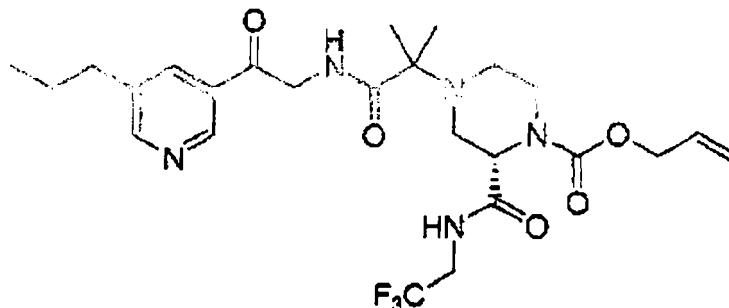
Se añadió cloruro de isopropilmagnesio (2M en THF, 4,59 ml, 9,19 mmol) al intermedio preparado en la Etapa A (1,4 g, 7,07 mmol) en THF (3,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió *N*-(*tert*-butoxicarbonil)glicin-*N'*-metoxi-*N'*-metilamida (0,77 g, 3,53 mmol) en THF (4 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de NH_4Cl y el producto se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo/hexano 1:4 como eluyente dando el compuesto del epígrafe. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): 9,02 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 5,93 (m, 1H), 5,16 (m, 2H), 4,66 (m, 2H), 3,47 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,90 (t, 2H), 1,48 (s, 9H).

Etapa C



Se añadió paladio al 10% sobre carbón (250 mg) al intermedio preparado en la Etapa B (1,3 g, 4,71 mmol) en MeOH (20 ml). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de botella de hidrógeno. Después de media hora la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo/hexano 3:7 como eluyente dando el compuesto del epígrafe. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): 8,94 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 4,55 (m, 2H), 2,72 (t, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 0,98 (t, 3H).

Etapa D

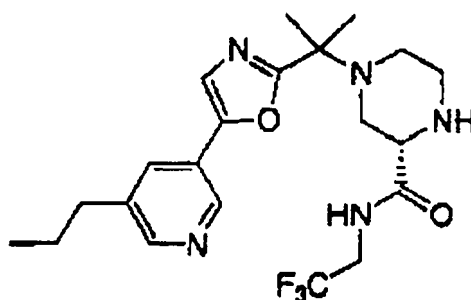


Se trató en TFA en cloruro de metileno (30%, 10 ml) a temperatura ambiente durante 30 min el intermedio preparado en la Etapa C (100 mg, 0,36 mmol). Seguidamente, se concentró la mezcla de reacción a vacío y se destiló azeotrópicamente con cloroformo tres veces. La mezcla resultante se disolvió en DMF (3 ml) y se añadieron el intermedio preparado como en el Ejemplo 66 Etapa D (114 mg, 0,30 mmol), PyBop (374 mg, 0,72 mmol), HOAt (98 mg, 0,72 mmol) y DIEA (376 μl , 2,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción bruta se vertió en agua y el producto se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas se reunieron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron

ES 2 295 068 T3

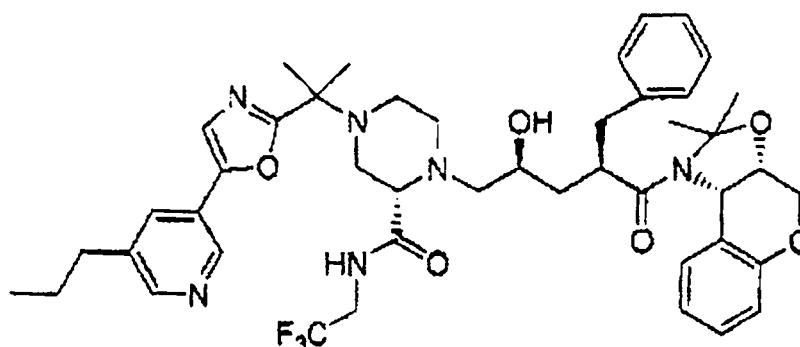
a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo como eluyente dando el compuesto del epígrafe. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz, mezcla de rotámeros R1 y R2 relación 2:1): 9,12 (s, 0,33H, R2), 9,00 (s, 0,67H, R1), 8,64 (s, 0,67H, R1), 8,57 (s, 0,33H, R2), 8,22 (s, 0,33H, R2), 8,03 (s, 0,67H, R1), 5,94 (m, 1H), 5,35-5,26 (m, 1,33H), 4,91-4,52 (m, 3,67H), 4,20-3,20 (m, 6H), 2,88-2,83 (m, 1H), 2,75-2,72 (t, 0,66H, R2), 2,69-2,66 (t, 1,34H, R1), 2,47-2,31 (m, 2H), 1,97-1,94 (m, 1H), 1,78-1,74 (c, 0,66H, R2), 1,7-1,67 (c, 1,34H, R1), 1,27-1,24 (m, 6H), 1,04-1,01 (t, 0,99H, R2), 0,98-0,96 (t, 2,01H, R1).

Etapa E



Se añadió ácido sulfúrico fumante (7 ml) al intermedio preparado en la Etapa D (300 mg, 0,554 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 20 min, y luego se vertió lentamente en hielo-agua con agitación. La mezcla se basificó con hidróxido potásico hasta pH 12. El producto se extrajo con cloruro de metileno tres veces. Las fases orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con amoníaco en MeOH (2M)/acetato de etilo 3:22 como eluyente dando el compuesto del epígrafe. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): 8,73 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 3,99-3,92 (m, 2H), 3,52-3,49 (m, 1H), 2,98-2,77 (m, 4H), 2,68-2,65 (t, 2H), 2,60-2,56 (m, 2H), 1,74-1,68 (m, 2H), 1,61 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,02-0,99 (t, 3H).

Etapa F



Se calentó hasta reflujo durante la noche el intermedio preparado en la Etapa E (94 mg, 0,213 mmol) y el epóxido intermedio preparado en el Ejemplo 1 Etapa P (84 mg, 0,213 mmol) en metanol (2 ml). El disolvente se eliminó a vacío. La mezcla de reacción bruta se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo como eluyente dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): 9,28 (s ancho, NH, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,37-7,10 (m, 7H), 6,84-6,82 (m, 1H), 6,71-6,67 (m, 2H), 5,71 (d, $J = 4,60$ Hz, 1H), 4,46-4,10 (m, 3H), 3,80-3,70 (m, 2H), 3,54-2,42 (m, 17H), 1,81-1,45 (m, 14H), 1,03-1,00 (t, 3H).

Etapa G

(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-[(3S, 4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il]-\gamma-hidroxi-4-[1-metil-1-[5-(5-propil-3-piridinil)-2-oxazolil]etil]-\alpha-(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

Se añadió HCl 1M en éter etílico (1,3 ml, 1,3 mmol) a una solución del intermedio obtenido en la Etapa F (65 mg, 0,078 mmol) en metanol (3,4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 5 horas se neutralizó la mezcla con amoníaco 2M en metanol. El disolvente se eliminó a vacío y la mezcla de reacción se

10 Ejemplo 97

15



30



40

45

50

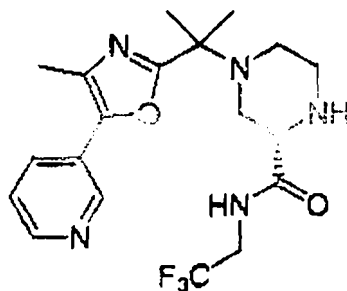


65

ES 2 295 068 T3

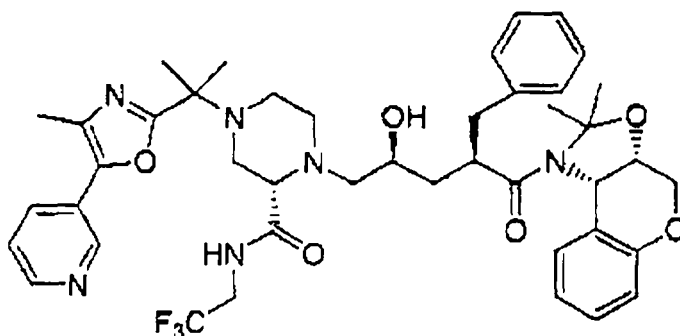
preparado en el Ejemplo 66 Etapa D (300 mg, 0,79 mmol), PyBop (986 mg, 1,90 mmol), HOAt (258 mg, 1,90 mmol) y DIEA (990 μ l, 5,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción bruta se vertió en agua y el producto se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas se reunieron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo/hexano 4:1 como eluyente dando el compuesto del epígrafe. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): 9,18 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,78 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 8,29-8,27 (m, 1H), 7,45-7,43 (m, 1H), 5,98-5,93 (m, 1H), 5,36-5,28 (m, 3H), 4,74-4,68 (m, 3H), 4,17-4,12 (m, 2H), 3,80-3,40 (m, 2H), 3,18-3,06 (m, 1H), 2,84-2,80 (m, 1H), 2,41-2,28 (m, 2H), 1,51 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,16 (s, 3H).

Etapa C



Se añadió ácido sulfúrico fumante (5 ml) al intermedio preparado en la Etapa B (260 mg, 0,506 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 20 min, y luego se vertió lentamente en agua con agitación. La mezcla se basificó con hidróxido potásico hasta pH 12. El producto se extrajo con cloruro de metileno tres veces. Las fases orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío dando el compuesto del epígrafe. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): 8,87 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,58-8,56 (m, 1H), 8,15 (s ancho, NH, 1H), 7,89-7,87 (m, 1H), 7,52-7,38 (m, 1H), 4,05-3,84 (m, 2H), 3,56-3,54 (m, 1H), 3,02-2,89 (m, 4H), 2,80-2,76 (m, 1H), 2,65-2,55 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,58 (s, 3H).

Etapa D



Se calentó a reflujo durante la noche el intermedio preparado en la Etapa C (172 mg, 0,419 mmol) y el epóxido intermedio del Ejemplo 1, Etapa P (165 mg, 0,419 mmol) en metanol (3,5 ml). El disolvente se eliminó a vacío. La mezcla de reacción bruta se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo como eluyente dando el compuesto del epígrafe. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): 9,33 (s ancho, NH, 1H), 8,87 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,61-8,59 (m, 1H), 7,87-7,85 (m, 1H), 7,43-7,40 (m, 1H), 7,35-7,10 (m, 6H), 6,84-6,65 (m, 3H), 5,71 (d, $J = 4,60$ Hz, 1H), 4,46-4,10 (m, 3H), 3,73-2,46 (m, 16H), 2,45 (s, 3H), 1,78-1,57 (m, 10H), 1,28 (s, 3H).

Etapa E

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-[(3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-[4-metil-5-(3-piridinil)-2-oxazolil]etil]- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

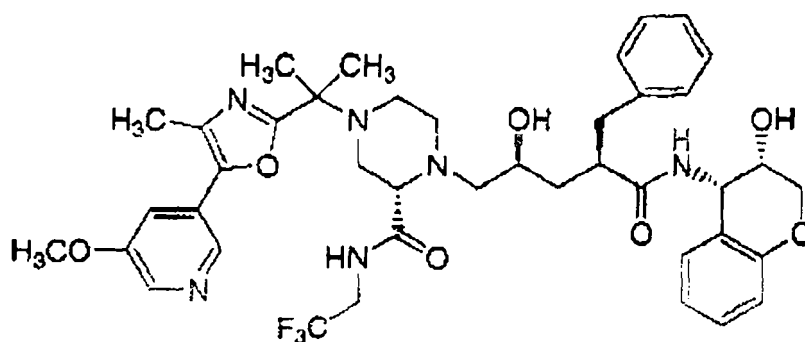
Se añadió HCl 1M en éter etílico (5 ml, 5 mmol) a una solución del intermedio obtenido en la Etapa D (176 mg, 0,219 mmol) en metanol (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 6 horas se neutralizó la mezcla con amoníaco 2M en metanol. El disolvente se eliminó a vacío y la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con NaOH 1N. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno tres veces.

ES 2 295 068 T3

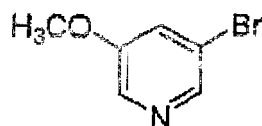
Las fases orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con amoníaco 2M al 1,5% en metanol/acetato de etilo como eluyente. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): 9,29 (s ancho, NH, 1H), 8,86 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,59-8,58 (m, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,42-7,40 (m, 1H), 7,32-7,22 (m, 4H), 7,12-7,07 (m, 2H), 6,81-6,78 (m, 2H), 6,16 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,18-5,16 (m, 1H), 4,16-3,99 (m, 3H), 3,82-3,36 (m, 5H), 3,10-2,65 (m, 9H), 2,47-2,44 (m, 4H), 1,93-1,88 (m, 2H), 1,61-1,56 (m, 7H). LC- MS ($\text{M}^+ + 1$) (EI) 765,2.

Ejemplo 98

($\alpha\text{R}, \gamma\text{S}, 2\text{S}$)-*N*-[(3*S*, 4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-[5-(5-metoxi-3-piridinil)-4-metil-2-oxazolil]-1-metiletil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

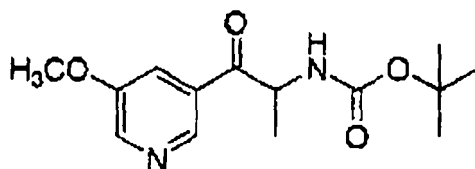


Etapla A



Se enfrió en un baño de hielo una solución de 3,5-dibromopiridina (10 g, 42,2 mmol) en DMF (110 ml). Se añadió metóxido sódico (25% en peso en MeOH, 48,2 ml, 211,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 100°C durante la noche. La reacción se inactivó con agua (100 ml). Se añadió HCl concentrado hasta pH 9. La mezcla se concentró hasta sequedad, luego se añadió agua (250 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 30%/hexano como eluyente dando el compuesto del epígrafe. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): 8,29 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 3,86 (s, 3H).

Etapla B

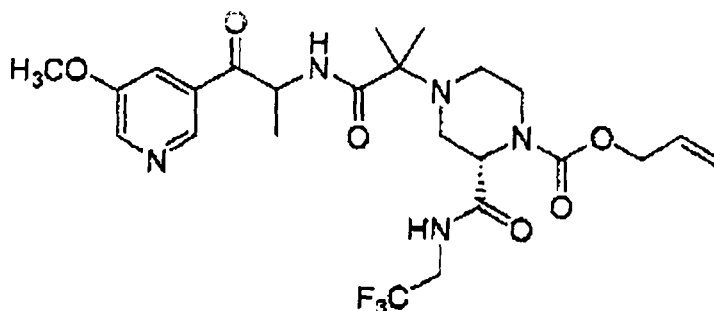


Se añadió cloruro de isopropilmagnesio (2M en THF, 6,6 ml, 13,2 mmol) al intermedio preparado en la Etapa A (2,07 g, 11,0 mmol) en THF (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió *N*-(*tert*-butoxicarbonil)alanin-*N'*-metoxi-*N'*-metilamida (1,28 g, 5,50 mmol) en THF (15 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de NH_4Cl y el producto se extrajo con cloruro de metileno tres veces. La fase orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna

5

Etapa C

10



20

25

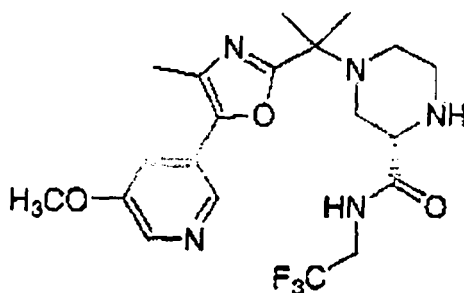
30

35

Etapa D

40

45



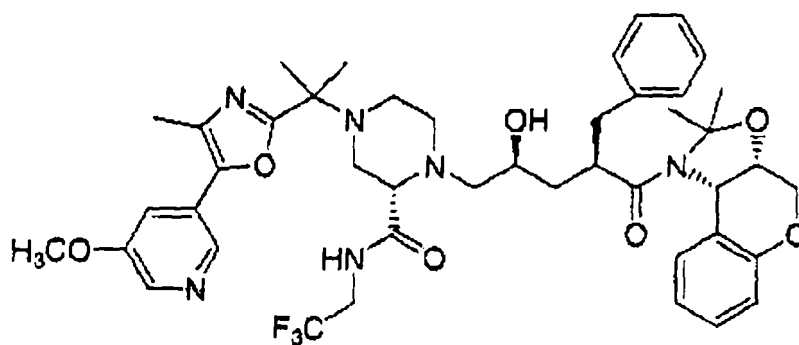
50

55

60

65

Etapa E



Se calentaron hasta reflujo durante toda la noche el intermedio preparado en la Etapa D (576 mg, 1,30 mmol) y el epóxido preparado en el Ejemplo 1 Etapa P (513 mg, 1,30 mmol) en metanol (10 ml). El disolvente se eliminó a vacío. La mezcla de reacción bruta se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo como eluyente dando el compuesto del epígrafe. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): 9,32 (s ancho, NH, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,35-7,10 (m, 7H), 6,84-6,67 (m, 3H), 5,72 (d, $J = 4,60$ Hz, 1H), 4,47-4,13 (m, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,72-2,41 (m, 19H), 1,77-1,55 (m, 10H), 1,28 (s, 3H).

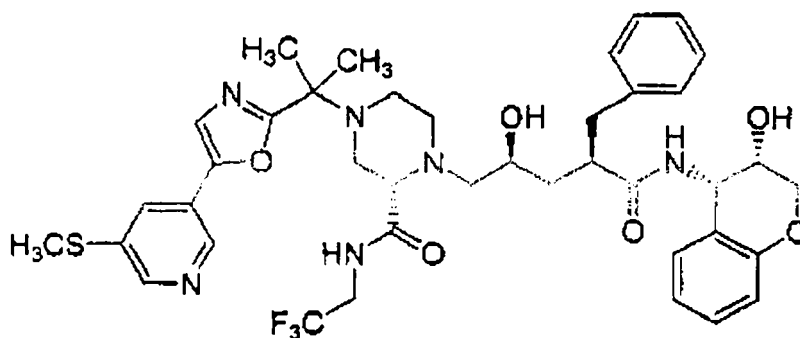
Etapa F

(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-[(3S, 4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il]-\gamma-hidroxi-4-[1-[5-(5-metoxi-3-piridinil)-4-metil-2-oxazolil]-1-metiletil]-\alpha-(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

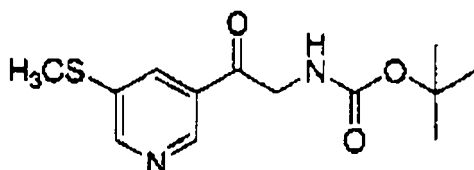
Se añadió HCl 1M en éter etílico (11 ml, 11 mmol) a una solución del intermedio obtenido en la Etapa E (361 mg, 0,432 mmol) en metanol (23 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 6 horas la mezcla se neutralizó con amoníaco 2M en metanol. El disolvente se eliminó a vacío y la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con NaOH 1N. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno tres veces. Las fases orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con amoníaco 2M al 3% en metanol/acetato de etilo como eluyente dando el compuesto del epígrafe. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): 9,31 (s ancho, NH, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,35-7,23 (m, 5H), 7,14-7,08 (m, 2H), 6,82-6,79 (m, 2H), 6,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,19-5,16 (m, 1H), 4,17-3,99 (m, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,82-3,37 (m, 5H), 3,10-2,66 (m, 9H), 2,48-2,45 (m, 4H), 1,91-1,77 (m, 2H), 1,61-1,57 (m, 7H). LC-MS ($\text{M}^+ + 1$) (EI) 795,4.

Ejemplo 99

(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-[(3S, 4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il]-\gamma-hidroxi-4-[1-metil-1-[5-(5-(metiltio)-3-piridinil)-2-oxazolil]etil]-\alpha-(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

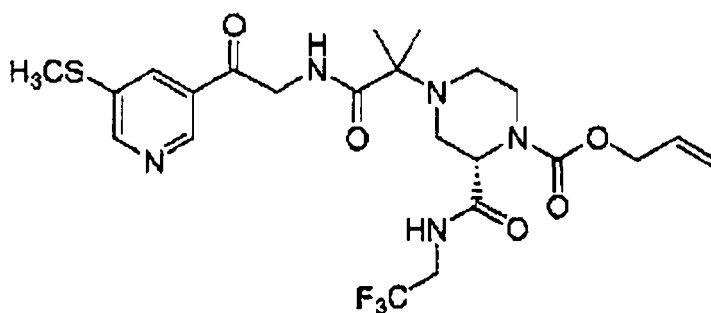


Etapa A



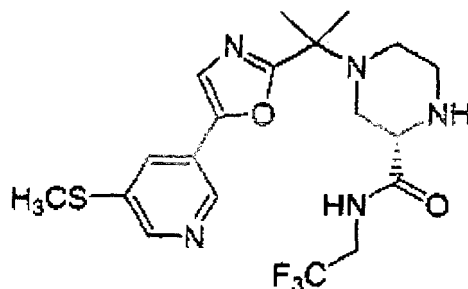
Se añadió cloruro de isopropilmagnesio (2M en THF, 13,7 ml, 27,4 mmol) una solución de 3,5-dibromopiridina (5 g, 21,1 mmol) en THF (10 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió disulfuro de metilo (2,09 ml, 23,2 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de NH_4Cl y el producto se extrajo con cloruro de metileno tres veces. La fase orgánica se reunió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo/hexano 1:4 como eluyente. Se añadió al producto resultante (1,25 g, 6,16 mmol) en THF (4 ml) cloruro de isopropilmagnesio (2M en THF, 4,0 ml, 8,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió *N*-(*terc*-butoxicarbonil)glicina-*N'*-metoxi-*N'*-metilamida (715 mg, 3,08 mmol) en THF. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se vertió en solución acuosa de NH_4Cl y el producto se extrajo con cloruro de metileno tres veces. La fase orgánica se reunió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo/hexano 3:7 como eluyente dando el compuesto del epígrafe. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): 8,91 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 5,48 (s ancho, NH, 1H), 4,68 (d, $J = 4,6$ Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,51 (s, 9H).

Etapa B



Se trató en TFA en cloruro de metileno (30%) a temperatura ambiente durante 30 min el intermedio preparado en la Etapa A (305 mg, 1,08 mmol). Seguidamente se concentró a vacío la mezcla de reacción y se destiló azeotrópicamente con cloroformo tres veces. La mezcla resultante se disolvió en DMF (4 ml) y se añadió a esta mezcla el intermedio preparado en el Ejemplo 66 Etapa D (412 mg, 1,08 mmol), PyBop (1,12 g, 2,16 mmol), HOAt (294 mg, 2,16 mmol), DIEA (1,13 ml, 6,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción bruta se vertió en agua y el producto se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas se reunieron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo como eluyente dando el compuesto del epígrafe. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 6,84 (s ancho, NH, 1H), 5,98-5,88 (m, 1H), 5,36-5,27 (m, 2H), 4,82-4,50 (m, 5H), 4,16-3,20 (m, 5H), 2,89-2,83 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,45-2,33 (m, 2H), 1,27 (m, 6H).

Etapa C



5

10

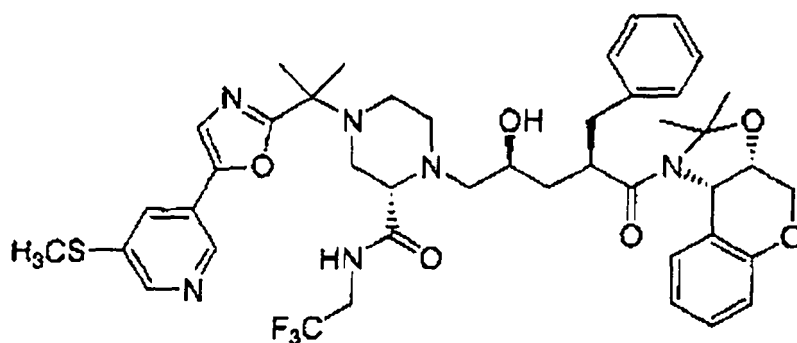
15

Se añadió ácido sulfúrico fumante (5 ml) al intermedio preparado en la Etapa B (270 mg, 0,495 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 20 min y luego se vertió lentamente en hielo-agua con agitación. La mezcla se basificó con hidróxido potásico hasta pH 12. El producto se extrajo con cloruro de metileno tres veces. Las fases orgánicas se reunieron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con amoníaco 2M al 5% en MeOH/acetato de etilo como eluyente dando el compuesto del epígrafe. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): 8,65 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,09 (s ancho, NH, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 3,98-3,48 (m, 4H), 2,98-2,72 (m, 4H), 2,59-2,57 (m, 4H), 1,61 (s, 3H), 1,60 (s, 3H).

20

25

Etapa D



30

35

40

Se calentó a reflujo durante la noche el intermedio preparado en la Etapa C (98 mg, 0,22 mmol) y el epóxido preparado en el Ejemplo 1 Etapa P (87 mg, 0,22 mmol) en metanol (2 ml). El disolvente se eliminó a vacío. La mezcla de reacción bruta se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo como eluyente dando el compuesto del epígrafe. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): 9,25 (s ancho, NH, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,36-7,10 (m, 6H), 6,84-6,67 (m, 3H), 5,71 (d, $J = 4,60$ Hz, 1H), 4,47-4,11 (m, 3H), 3,82-3,68 (m, 2H), 3,54-2,81 (m, 7H), 2,69-2,42 (m, 9H), 1,80-1,50 (m, 9H), 1,31-1,26 (m, 6H).

45

50

Etapa E

(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-[(3S, 4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirran-4-il]-\gamma-hidroxi-4-[1-metil-1-[5-[5-(metiltio)-3-piridinil]-2-oxazolil]etil]-\alpha-(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

55

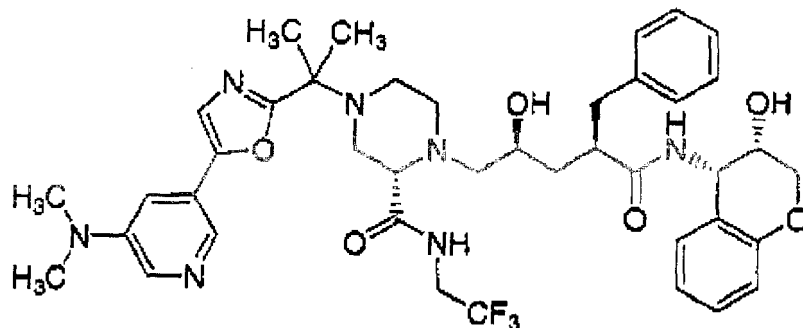
Se añadió HCl 1M en éter etílico (2,5 ml, 2,5 mmol) a una solución del intermedio obtenido en la Etapa D (85 mg, 0,102 mmol) en metanol (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 6 horas se neutralizó la mezcla con amoníaco 2M en metanol. El disolvente se eliminó a vacío y la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con NaOH 1N. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno tres veces. Las fases orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con amoníaco 2M al 4% en metanol/acetato de etilo como eluyente dando el compuesto del epígrafe. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): 9,21 (s ancho, NH, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,32-7,22 (m, 4H), 7,12-7,07 (m, 2H), 6,80-6,77 (m, 2H), 6,17 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,18-5,16 (m, 1H), 4,16-3,98 (m, 3H), 3,82-3,74 (m, 2H), 3,39-3,36 (m, 1H), 3,10-2,64 (m, 10H), 2,58 (s, 3H), 2,48-2,43 (m, 2H), 1,94-1,88 (m, 2H), 1,63-1,53 (m, 7H). LC-MS ($\text{M}^+ + 1$) (EI) 797,3.

60

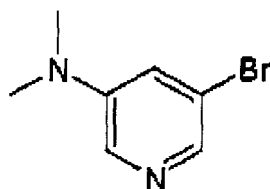
65

Ejemplo 100

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-[5-(5-dimetilamino-3-piridinil)-2-oxazolil]-1-metiletil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

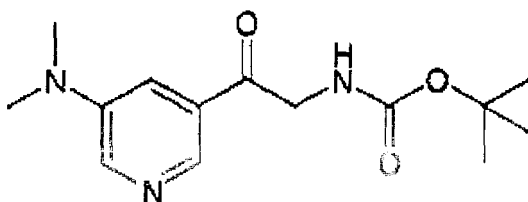


Etapa A



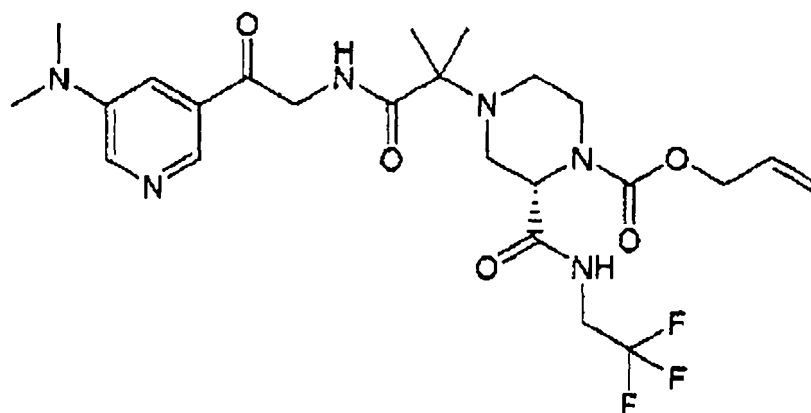
Se añadió amida de sodio (59,3 g de una solución al 50% en tolueno, 760 mmol) a una solución de terc-butanol (35,9 ml, 380 mmol) en THF (200 ml). La mezcla se calentó hasta 50°C durante 2 h. Se añadió dimetilamina (190 ml de una solución 2,0M en THF, 380 mmol) y se calentó la solución durante otras 2 horas más a 50°C. Se añadió una solución de 3,5-dibromopiridina (45,0 g, 190 mmol en 150 ml THF) y se calentó la reacción durante 2 horas más a 50°C. Seguidamente la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió lentamente a NaHCO₃ acuoso saturado (1 l). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 700 ml) y las fases orgánicas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (1 l), salmuera (500 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío, proporcionando una mezcla 1:1 de 3-bromo-5-dimetilaminopiridina y 3-bromo-4-dimetilaminopiridina. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 5% en DCM) proporcionó la 3-bromo-5-dimetilaminopiridina como un sólido amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) 8,05 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,00 (s, 6H).

Etapa B



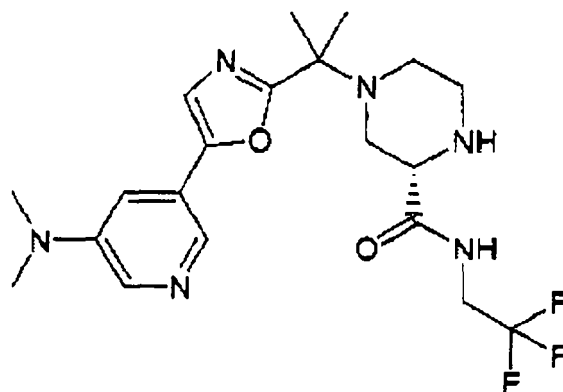
Se añadió cloruro de iso-propilmagnesio (37,5 ml de una solución 1,3M en THF, 48,8 mmol) a una solución del intermedio preparado en la Etapa A (9,35 g, 46,5 mmol) en THF (250 ml). Después de 1 h a temperatura ambiente, la reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió una solución de *N*-terc-butilcarboxiglicina-*N,O*-dimetilhidroxamida (5,07 g, 46,5 mmol) en 50 ml de THF y la solución se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 27 h la reacción se enfrió hasta 0°C y se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado (500 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (500 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 5%, EtOAc al 45%, 50% hexanos) proporcionó una mezcla 1:1 de la piridilcetona y 3-dimetilaminopiridina como un aceite marrón. Esta mezcla se llevó a la serie siguiente de reacciones.

Etapa C



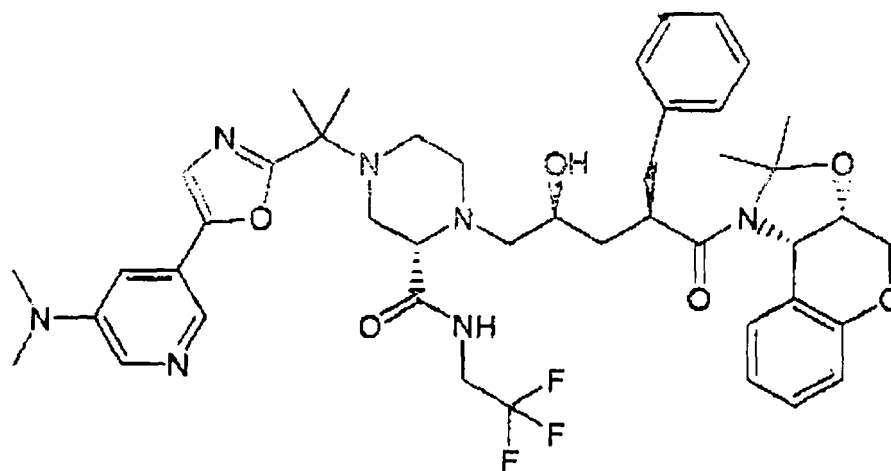
Se añadió TFA (50 ml) a una solución de la mezcla intermedia preparada en la Etapa B (5,65 g) en DCM (100 ml). Después de 1 h a temperatura ambiente la reacción se concentró a vacío. El residuo se disolvió en 100 ml DMF. A esta solución se añadió el intermedio del Ejemplo 66, Etapa D (8,68 g, 18 mmol), seguido por Pybop (9,36 g, 18 mmol), luego DIEA (31,3 ml, 180 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se inactivó mediante la adición de NaHCO_3 acuoso saturado (200 ml). La mezcla se diluyó con EtOAc (500 ml) y la fase orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso 0,5M (3 x 300 ml), salmuera (300 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 5%, EtOAc al 75%, 20% hexanos) proporcionó el derivado de piperazina amida como un sólido amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) 8,56 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,93 (m, 1H), 5,35 (d, 1H), 5,28 (d, 1H), 4,83 (m, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,5 (d, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,90 (s, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,28 (t, 1H), 3,04 (s, 6H), 2,5 (m, 2H), 2,46 (dd, 1H), 2,38 (dt, 1H), 1,26 (s, 6H). HPLC-MS (ES) 543,2 (M+1).

Etapa D



Se añadió ácido sulfúrico fumante (oleum al 20%, 15 ml) al intermedio preparado en la Etapa C (5,72 g, 10,55 mmol). La mezcla se calentó hasta 50°C durante 15 minutos, luego se añadieron 10 ml más de ácido sulfúrico fumante y se aumentó la temperatura hasta 70°C. Después de 30 minutos la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición lenta de la mezcla de reacción a NaHCO_3 acuoso saturado (1 l). Se saturó la fase acuosa con NaCl sólido y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío, proporcionando el piridiloxazol como un sólido amarillo. HPLC-MS (ES) 441,2 (M+1).

Etapa E



Se añadió el intermedio del Ejemplo 1, Etapa P (4,04 g, 10,28 mmol) a una solución del intermedio preparado en la Etapa D (3,77 g, 8,57 mmol) en IPA (20 ml). La reacción se calentó hasta reflujo durante 9 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 3% en EtOAc) proporcionó el producto acoplado como un sólido amarillo. HPLC-MS (ES) 834,5 (M+1).

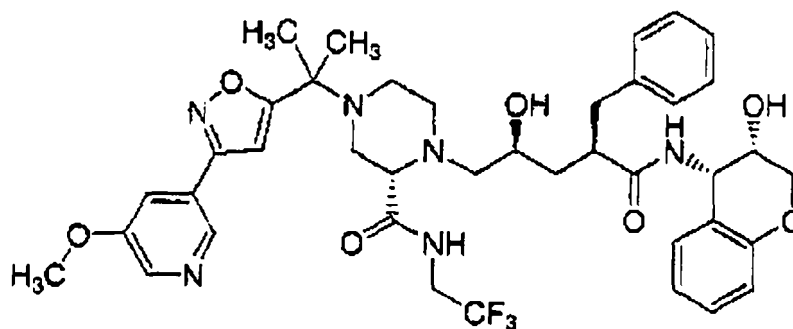
Etapa F

(αR,γS,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il]-γ-hidroxi-4-[1-[5-(5-dimetilamino-3-piridinil)-2-oxazolil]-1-metiletil]-α-(fenilmetil)-2-[[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

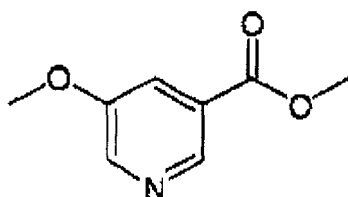
Se añadió HCl (50 ml de una solución 1M en Et₂O, 50 mmol) a una solución del intermedio preparado en la Etapa E (1,62 g, 1,94 mmol) en MeOH (100 ml). Después de 6 h a temperatura ambiente, la inactivó la reacción añadiendo a la misma NaHCO₃ acuoso saturado (500 ml). La fase orgánica se extrajo con DCM (2 x 200 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 5% en EtOAc) proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) 9,31 (s, 1 H), 8,26 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,29 (m, 5H), 7,10 (m, 3H), 6,81 (m, 2H), 5,96 (d, J = 5 Hz, 1H), 5,18 (dd, J = 4,5 Hz, J = 0 Hz, 1H), 4,09 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,12 (d, J = 12 Hz, 1H), 3,07 (s, 6H), 2,98 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,82 (dd, J = 5,0 Hz, J = 12,5 Hz, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,69 (t, J = 13,0 Hz, 2H), 2,48 (dd, J = 2,5 Hz, J = 13,0 Hz, 2H), 1,89 (t, J = 1,5 Hz, 1H) 1,84 (m, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,29 (m, 1H). HPLC-MS (ES) 794,2 (M+1).

Ejemplo 101

(αR,γS,2S)-4-[1-[3-(5-metoxi-3-piridinil)-5-isoxazolil]-1-metiletil]-N-[(3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il]-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-2-[[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

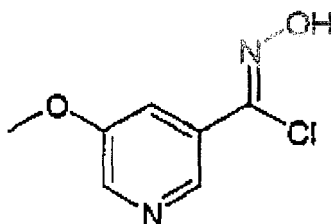


Etapa A



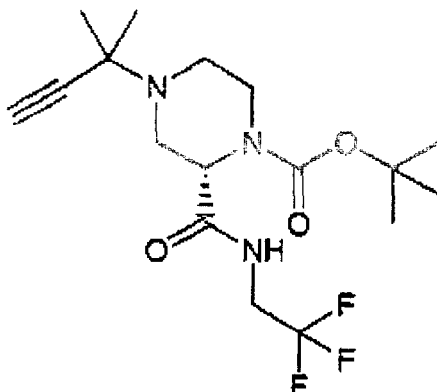
Se añadió metóxido sódico (28 ml de una solución al 25% en MeOH, 124 mmol) a una solución de ácido bromo-nicotínico (5,00 g, 24,75 mmol) en DMF (50 ml), seguido por una cantidad catalítica de CuI (50 mg). La reacción se calentó hasta 100°C durante 72 h, luego se enfrió hasta 0°C. Se añadió a la solución HCl (29 ml de una solución 4,0M en dioxano, 116 mmol), seguido por trietilamina (17,2 ml, 123 mmol), luego Pybop (15,45 g, 29,7 mmol). Después de 1 h a temperatura ambiente la reacción se inactivó con NaHCO₃ 0,5 M (200 ml) y se diluyó con EtOAc (300 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ 0,5 M (3 x 200 ml), salmuera (200 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 10% en EtOAc) proporcionó el éster metílico como un aceite incoloro. RMN de ¹H (CD₃OD, 500 MHz) 8,75 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 4,83 (s, 3H), 3,93 (s, 3H). HPLC-MS (ES) 168,1 (M+1).

Etapa B



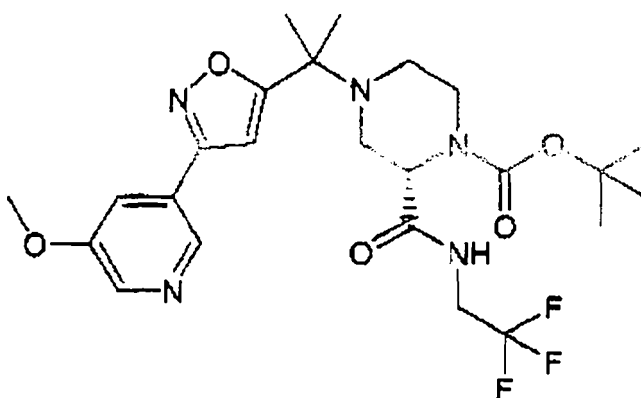
Se añadió hidruro de litio y aluminio (46 ml de una solución 10 M en THF) a una solución del intermedio preparado en la Etapa A (2,56 g, 15,3 mmol) en THF (150 ml) a 0°C. Después de 30 minutos, la reacción se inactivó mediante la adición de EtOAc (10 ml), seguido por la adición lenta de NaHCO₃ acuoso saturado (500 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El alcohol resultante se disolvió en cloroformo (100 ml). A esta solución se añadió Celite (5 g), seguido por MnO₂ (13,0 g, 150 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El líquido se concentró a vacío, proporcionando el aldehído como un aceite amarillo. Este material se disolvió en etanol absoluto (100 ml). A esta solución se añadió piridina (3,72 ml, 46,0 mmol), seguido por clorhidrato de hidroxilamina (3,99 g, 57,5 mmol). La reacción se calentó hasta reflujo durante 1 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (100 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío, proporcionando la oxima como un sólido blanco. Este material se disolvió en DMF (10 ml) y se calentó hasta 50°C. Se añadió a la mezcla N-clorosuccinimida (1,01 g, 7,56 mmol). Después de 30 minutos a 50°C la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se disolvió en EtOAc (200 ml). La solución se lavó con agua (200 ml), salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío, proporcionando la clorooxima como un sólido amarillo. RMN de ¹H (CD₃OD, 500 MHz) 8,60 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 3,97 (s, 3H). HPLC-MS (ES) 187,1 (M+1).

Etapa C



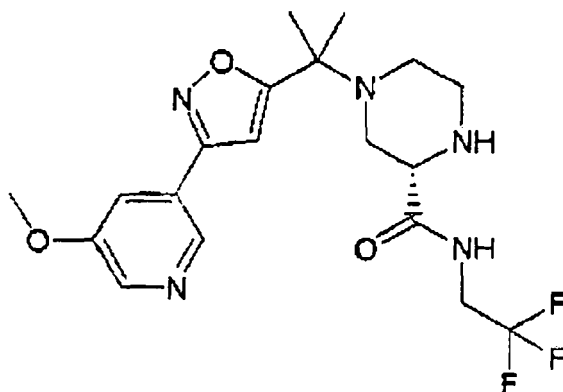
Se añadió ácido tiosalicílico (28,8 g, 186 mmol) a una solución del intermedio preparado en el Ejemplo 37, Etapa A (44,9 g, 124 mmol) en THF (600 ml). En un matraz separado se preparó una solución de tris(dibencilidina)acetona) dipaladio(0) (5,70 g, 6,22 mmol) y 1,4-bis(difenilfosfino)butano (7,16 g, 12,45 mmol) en THF (600 ml). La solución de paladio(0) se añadió a la mezcla de reacción a través de una cánula. Después de 2 h a temperatura ambiente la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCl acuoso al 1% (500 ml) y se diluyó con éter (2 l). La fase orgánica se lavó con HCl acuoso al 1% (3 x 500 ml). Las fases orgánicas reunidas se llevaron hasta pH 8 con NaHCO₃ acuoso saturado, luego se extrajeron con EtOAc (2 x 600 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío, proporcionando 27,9 g de un aceite incoloro. A 8,38 g de este aceite (30,2 mmol) en DCM (300 ml) se añadió trietilamina (6,32 ml, 45,4 mmol), seguido por dicarbonato de di-terc-butilo (7,92 g, 36,3 mmol). Después de 1 hora a temperatura ambiente, la reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado (200 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó la piperazina protegida con Boc como un aceite incoloro. RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) 7,20 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,58 (d, 1H), 3,06 (m, 2H), 2,40 (dd, 1H), 2,30 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,47 (s, 3H), 1,44 (s, 3H).

Etapa D



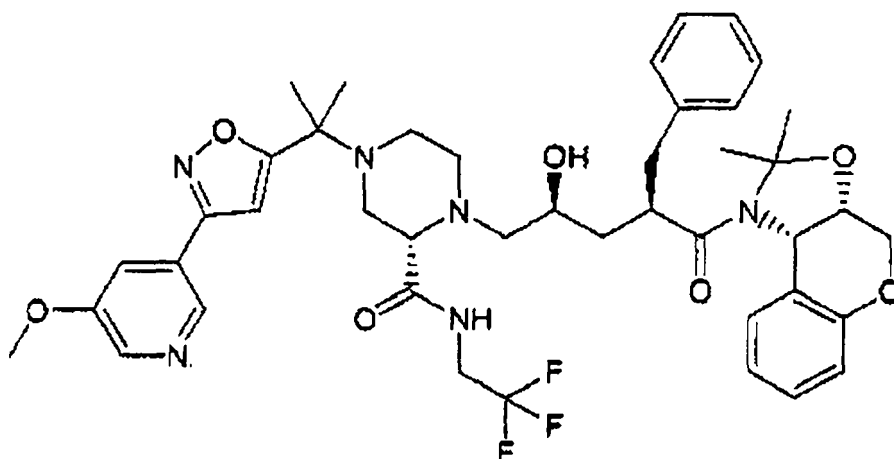
Se añadió DIEA (0,875 ml, 5,04 mmol) a una solución del intermedio preparado en la Etapa C (0,380 g, 1,01 mmol) en THF (1,5 ml) y la mezcla se calentó hasta 55°C. A esta solución se añadió gota a gota durante 1 h una solución del intermedio preparado en la Etapa B (0,375 g, 2,01 mmol) en THF (2,5 ml). Después de finalizar la adición del reactivo, se agitó la reacción a 55°C durante 16 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml). La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera (30 ml) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el isoxazol como un sólido amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) 8,60 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,09 (m, 2H), 3,60 (d, 1H), 3,04 (s, 1H), 2,95 (d, 1H), 2,31 (dd, 1H), 2,23 (dt, 1H), 1,72 (s, 1H), 1,69 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

Etapa E



Se añadió TFA (2,5 ml) a una solución del intermedio preparado en la Etapa D (88,3 mg, 0,167 mmol) en DCM (5 ml). Después de 2 h a temperatura ambiente, la reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío, proporcionando la piperazina desprotegida como un aceite incoloro. HPLC-MS (ES) 428,2 (M+1).

Etapa F



Se añadió el epóxido intermedio del Ejemplo 1, Etapa P (93,9 mg, 0,239 mmol) a una solución del intermedio preparado en la Etapa E (68,0 mg, 0,159 mmol) en IPA (1 ml). La reacción se calentó hasta reflujo durante 13 h, luego se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el producto acoplado como un sólido blanco. HPLC-MS (ES) 821,5 (M+1).

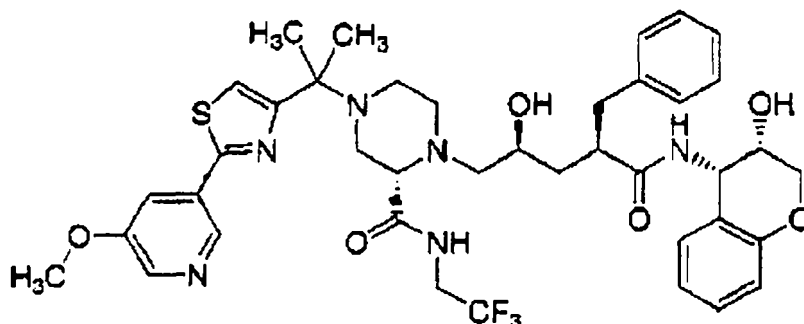
Etapa G

(αR,γS,2S)-4-[1-[2-(5-metoxi-3-piridinil)-4-isoxazolil]-1-metiletil]-N-[(3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il]-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

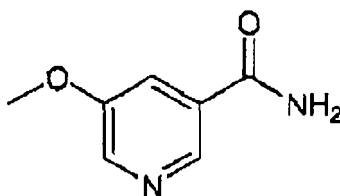
Se añadió HCl (1,5 ml de una solución 1 M en Et₂O, 1,5 mmol) a una solución del intermedio preparado en la Etapa F (55,6 g, 0,0678 mmol) en MeOH (5 ml). Después de 8 h a temperatura ambiente, la reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) y DCM (30 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) 9,12 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,70 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,30 (m, 4H), 7,13 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 6,82 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 6,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,18 (dd, *J* = 4,0 Hz, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,06 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 4,01 (dd, *J* = 5,0 Hz, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,85 (m, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,38 (s, 1H), 3,01 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,90 (m, 3H), 2,82 (dd, *J* = 4,5 Hz, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,72 (m, 3H), 2,49 (dt, *J* = 4,0 Hz, *J* = 15,5 Hz, 2H), 2,20 (s, 1H), 1,93 (t, *J* = 11,0 Hz, 1H), 1,70 (s, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,58 (s, 3H). HPLC-MS (ES) 781,4 (M+1).

Ejemplo 102

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-[1-[2-(5-metoxi-3-piridinil)-4-tiazolil]-1-metiletil]-N-[(3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirran-4-il]- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

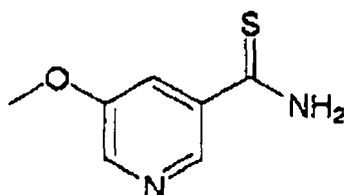


Etapa A



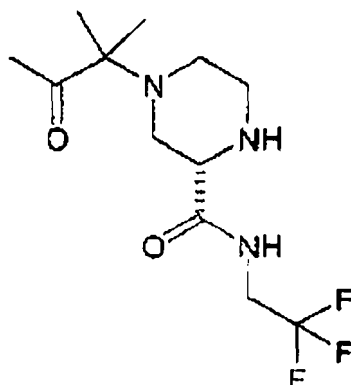
Se añadió metóxido sódico al 25% en MeOH (53,5 ml, 247 mmol) y una cantidad catalítica de CuI (200 mg) a una solución de ácido 5-bromonicotínico (10,0 g, 49,5 mmol) en DMF (80 ml). La solución se calentó hasta 100°C durante 19 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se concentró a vacío y el residuo se suspendió en DCM (100 ml). Se añadió a esta mezcla N-hidroxisuccinimida (6,27 g, 54,4 mmol), seguido por EDC (10,44 g, 54,4 mmol). Después de 4 h a temperatura ambiente, se añadió NH₄OH al 30% (8,67 ml, 74,25 mmol). Después de otra hora a temperatura ambiente, la reacción se concentró a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (200 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (200 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó la piridil amida como un sólido blanco. RMN de ¹H (CD₃OD, 500 MHz) 8,63 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 4,82 (s, 3H); HPLC-MS (ES) 153,2 (M+1).

Etapa B



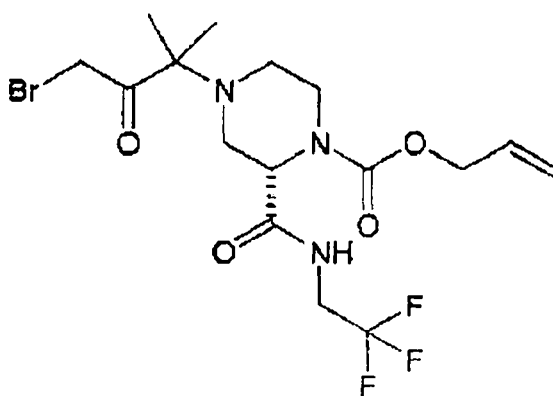
Se añadió reactivo de Lawesson (2,66 g, 6,57 mmol) a una suspensión del intermedio preparado en la Etapa A (250 mg, 1,64 mmol) en tolueno (15 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. La fase líquida se concentró a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 70% en hexanos) proporcionando la tioamida como un sólido amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) 8,58 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,32 (s, 1), 3,91 (s, 3H). HPLC-MS (ES) 169,1 (M+1).

Etapa C



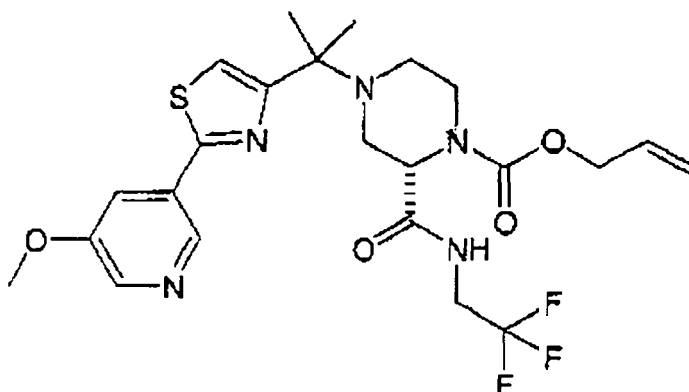
Se añadió ácido tiosalicílico (28,8 g, 186 mmol) a una solución del intermedio preparado en el Ejemplo 37, Etapa A (44,9 g, 124 mmol) en THF (600 ml). En un matraz separado se preparó una solución de tris(dibencilidina)acetona) dipaladio(0) (5,70 g, 6,22 mmol) y 1,4-bis(difenilfosfino)butano (7,16 g, 12,45 mmol) en THF (600 ml). La solución de paladio(0) se añadió a la mezcla de reacción a través de una cánula. Después de 2 h a temperatura ambiente la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCl acuoso al 1% (500 ml) y se diluyó con éter (2 l). La fase orgánica se lavó con HCl acuoso al 1% (3 x 500 ml). Las fases acuosas reunidas se llevaron hasta pH 8 con NaHCO₃ acuoso saturado, luego se extrajeron con EtOAc (2 x 600 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío, proporcionando 27,9 g de un aceite incoloro. A este aceite (19,2 g) en H₂SO₄ acuoso 1M (300 ml) se añadió HgO (18,2 g, 83,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado hasta que la solución estaba a pH 8. Se diluyó adicionalmente la solución con CH₃CN (500 ml), seguido por la adición de etanotiol, que precipitó inmediatamente las sales de mercurio. La suspensión se filtró y el líquido se extrajo con EtOAc (2 x 1,5 l). Las fases orgánicas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (500 ml), salmuera (500 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío, proporcionando la metil cetona como un aceite marrón. RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) 7,83 (s, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,60 (s, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,38 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,84 (s, 1H), 1,13 (s, 3H). 1,12 (s, 3H); HPLC-MS (ES) 296,1 (M+1).

Etapa D



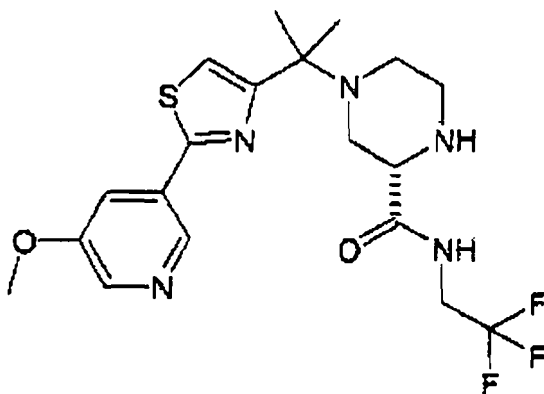
Se añadió trietilamina (33,8 ml, 243 mmol), seguido por trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (33,5 ml, 173 mmol) a una solución del intermedio de la Etapa C (20,5 g, 69,4 mmol) en DCM (500 ml) a -78°C. La reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. Después de agitar 12 h, se añadió NaHCO₃ sólido (15,0 g, 180 mmol), seguido por *N*-bromosuccinimida (27,2 g, 152 mmol). Después de otra hora a temperatura ambiente, se añadió cloroformiato de alilo (9,57 ml, 90,2 mmol), seguido por trietilamina (10 ml, 90,2 mmol). La reacción se agitó durante otra hora más a temperatura ambiente, luego se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado (300 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío, proporcionando un aceite negro. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 5% en DCM) proporcionó la bromocetona pura como un sólido beige. RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) 6,64 (s, 1H), 5,96 (m, 1H), 5,78 (m, 1H), 5,32 (m, 2H), 4,83 (s, 1H), 4,64 (d, 2H), 4,22 (m, 3H), 3,90 (d, 1H), 3,60 (d, 2H), 3,12 (s, 1H), 2,60 (s, 1H), 2,38 (d, 1H), 2,34 (t, 1H), 1,26 (s, 3H), 1,19 (s, 3H); HPLC-MS (ES) 458,1, 460,1 (relación 1:1, M-1, M+1).

Etapa E



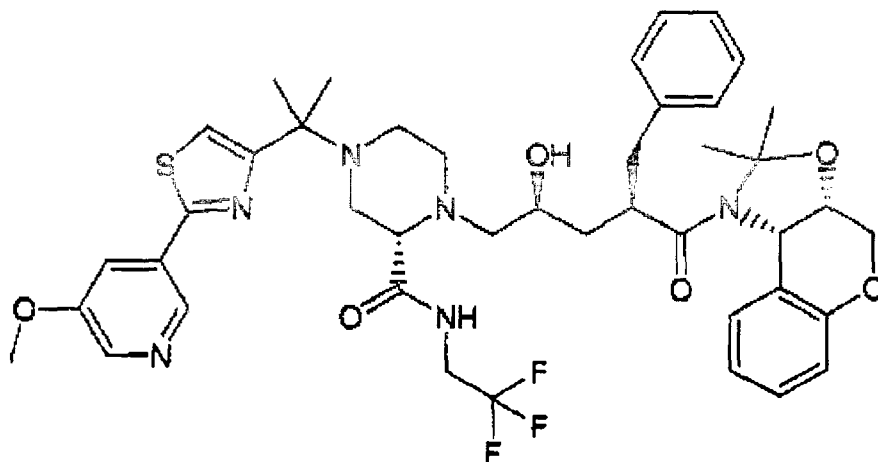
Se añadió el intermedio de la Etapa B (61,0 mg, 0,360 mmol) a una solución del intermedio de la Etapa D (15 mg, 0,330 mmol) en DMF (1 ml). La solución se calentó hasta 60°C durante 16 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa, proporcionando la piridiltiazolina pura como un aceite amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) 8,73 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,78 (m, 1H), 5,18 (d, 1H), 5,11 (d, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,42 (s, 1H), 3,20 (s, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,60 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,49 (s, 3H). HPLC-MS (ES) 528,2 (M+1).

Etapa F



Se añadió ácido tiosalicílico (31,0 mg, 0,200 mmol) bajo N₂ a una solución del intermedio de la Etapa E (72,0 mg, 0,136 mmol) en THF (0,5 ml). En un matraz separado se preparó una solución de tris(dibencilidina)acetona) dipaladio(0) (125 mg, 0,136 mmol) y 1,4-bis(difenilfosfina)butano (156 mg, 0,272 mmol) en THF (0,5 ml). La solución de paladio(0) se añadió a la mezcla de reacción a través de una cánula. Después de 2 h a temperatura ambiente la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCl acuoso al 1% (0,5 ml) y se diluyó con éter (20 ml). La fase orgánica se lavó con HCl acuoso al 1% (3 x 5 ml). Las fases acuosas reunidas se llevaron hasta pH 8 con NaHCO₃ acuoso saturado, luego se extrajeron con EtOAc (2 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío, proporcionando la piperazina desprotegida como un aceite incoloro. HPLC-MS (ES) 444,2 (M+1).

Etapa G



Se añadió el epóxido intermedio del Ejemplo 1, Etapa P (45 mg, 0,12 mmol) a una solución del intermedio preparado en la Etapa F (36 mg, 0,081 mmol) en IPA (1 ml). La reacción se calentó hasta reflujo durante 18 h, luego se concentró a vacío. La purificación por TLC preparativa (EtOAc) proporcionó el producto acoplado como un sólido blanco. HPLC-MS (ES) 837,5 (M+1).

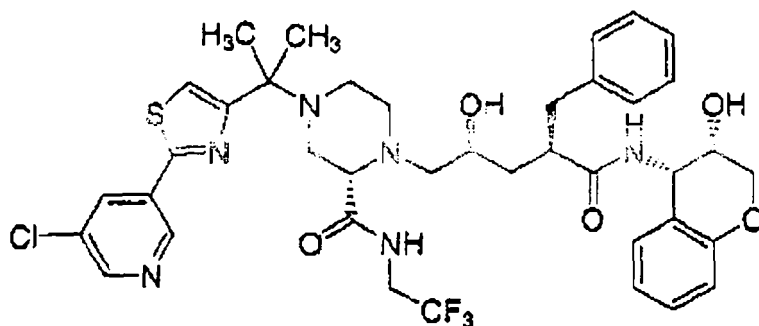
Etapa H

(αR,γS,2S)-4-[1-[2-(5-metoxi-3-piridinil)-4-tiazolil]-1-metiletil]-N-[(3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirran-4-il]-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

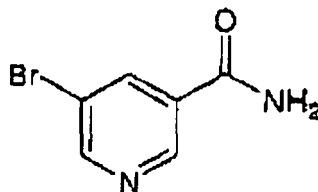
Se añadió HCl 1M en Et₂O (0,7 ml) a una solución del intermedio de la Etapa G (27 mg, 0,032 mmol) en MeOH (3 ml). Después de agitar 16 h a temperatura ambiente, la reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). La solución se extrajo con EtOAc (30 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación del residuo por TLC preparativa (MeOH al 1% en EtOAc) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (CD₃OD, 500 MHz) 8,68 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,19 (m, 5H), 7,08 (m, 2H), 6,78 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,13 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,82 (s, 3H), 4,06 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,30 (s, 1H), 3,12 (s, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,59 (s, 1H), 2,47 (s, 1H), 2,38 (m, 2H), 2,01 (t, *J* = 13,5 Hz, 1H), 1,56 (s, 6H), 1,39 (m, 2H). HPLC-MS (ES) 797,2 (M+1).

Ejemplo 103

(αR,γS,2S)-4-[1-[2-(5-cloro-3-piridinil)-4-tiazolil]-1-metiletil]-N-[(3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirran-4-il]-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

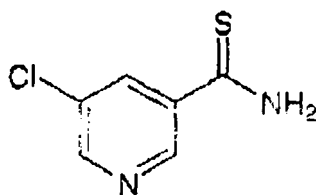


Etapa A



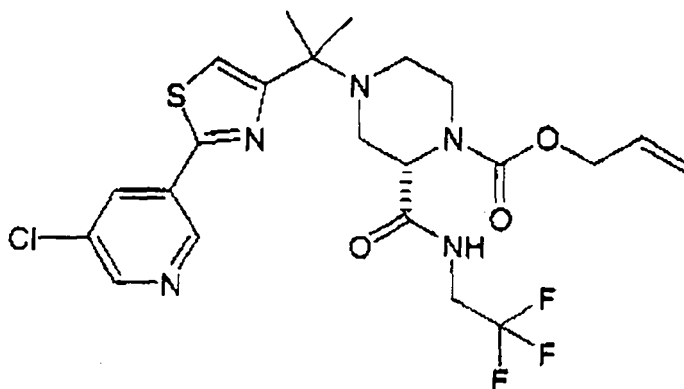
Se añadió *N*-hidroxisuccinamida (8,55 g, 74,3 mmol), seguido por una suspensión de EDC (14,23 g, 74,2 mmol) en 30 ml DCM a una suspensión saturada de ácido 5-bromonicotínico (15,01 g, 74,3 mmol) en DCM (1 l). Tras la disolución de la suspensión (30 min) la mezcla de reacción se concentró a vacío hasta un sólido seco. Este material se disolvió en EtOAc (1 l) y se lavó con NaHCO₃ 3 (2 x 700 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío, proporcionando el éster succinato como un sólido blanco. Este material se disolvió en dioxano (600 ml) y se trató con NH₄OH acuoso al 30% (13 ml, 111 mmol), formando un precipitado. El sólido se filtró y se lavó con dioxano (4 x 100 ml). Las fases líquidas reunidas se concentraron a vacío, proporcionando la amida como un sólido blanco. RMN de ¹H (CD₃OD, 500 MHz) 8,98 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 8,82 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 8,46 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H).

Etapa B



Se añadió CuCl (8,64 g, 87,2 mmol) a una solución del intermedio preparado en la Etapa A (3,50 g, 17,4 mmol) en DMF (40 ml). La suspensión se calentó hasta 100°C en N₂ durante 72 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró hasta volumen mínimo a vacío. Se añadió a la mezcla restante NH₄OH acuoso al 10% (200 ml) y se extrajo esta solución con EtOAc (2 x 200 ml). Las fases orgánicas se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío, proporcionando 814 mg (30%) de la amida clorada como un sólido amarillo. Se añadió a esta amida (300 mg, 1,92 mmol) en tolueno (20 ml) reactivo de Lawesson (3,10 g, 7,68 mmol). La mezcla se llevó hasta reflujo durante 4 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. La fase líquida se concentró a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 40% en hexanos) proporcionando la tioamida como un sólido amarillo. RMN de ¹H (CD₃OD, 500 MHz) 8,92 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 3,87 (s, 2H).

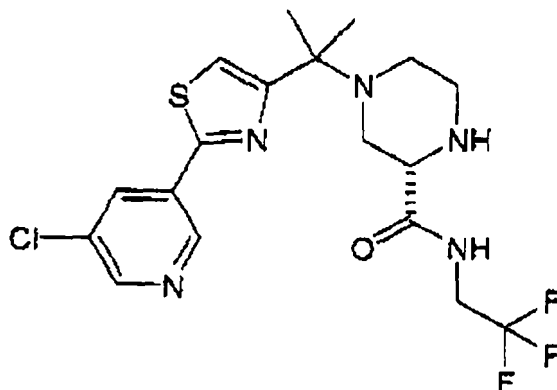
Etapa C



ES 2 295 068 T3

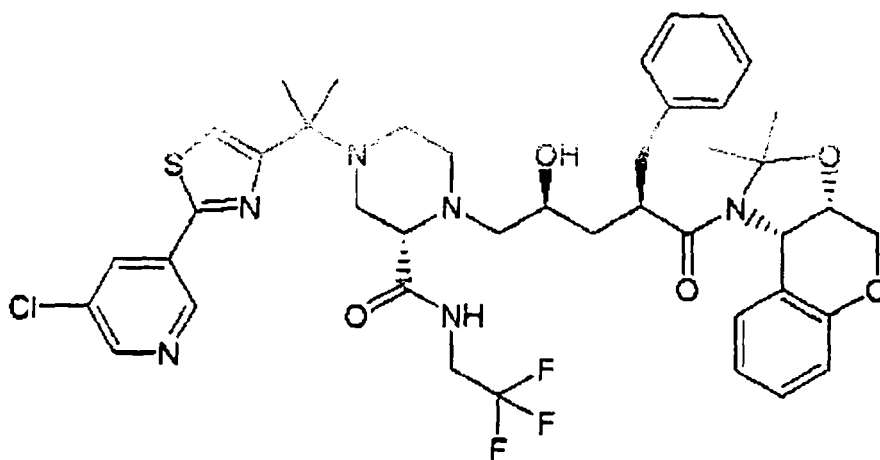
Se añadió el intermedio de la Etapa B (65,9 mg, 0,382 mmol) a una solución del intermedio del Ejemplo 102, Etapa D (156 mg, 0,342 mmol) en DMF (1 ml). La solución se calentó hasta 60°C durante 16 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, proporcionando la piridil tiazolina pura como un aceite amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) 9,00 (d, *J* 1,6 Hz, 1H), 8,63 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,25 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,93 (m, 1H), 5,32 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 5,23 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,64 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,48 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 3,19 (s, 1H), 3,02 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 2,48 (s, 1H), 2,38 (s, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,58 (s, 3H); HPLC-MS (ES) 532,2 (M+1).

Etapa D



Se añadió ácido tiosalicílico (33,9 mg, 0,220 mmol) en N₂ a una solución del intermedio de la Etapa C (75,0 mg, 0,140 mmol) en THF (0,5 ml). Se preparó en un matraz separado una solución de tris(dibencilidina)acetona) dipaladio(0) (8,1 mg, 0,009 mmol) y 1,4-bis(difenilfosfino)butano (6,8 mg, 0,0016 mmol) en THF (0,5 ml). La solución de paladio (0) se añadió a la mezcla de reacción a través de una cánula. Después de 2 h a temperatura ambiente se inactivó la mezcla de reacción mediante la adición de HCl acuoso al 1% (0,5 ml) y se diluyó con éter (20 ml). La fase orgánica se lavó con HCl acuoso al 1% (3 x 5 ml). Las fases acuosas reunidas se llevaron hasta pH 8 con NaHCO₃ acuoso saturado, luego se extrajeron con EtOAc (2 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío, proporcionando la piperazina desprotegida como un aceite incoloro. HPLC-MS (ES) 448,2 (M+1).

Etapa E



Se añadió el epóxido intermedio del Ejemplo 1, Etapa P (49 mg, 0,12 mmol) a una solución del intermedio preparado en la Etapa D (40 mg, 0,089 mmol) en IPA (1 ml). La reacción se calentó hasta reflujo durante 9 h, luego se concentró a vacío. La purificación por HPLC preparativa de fase inversa proporcionó el producto acoplado como un sólido blanco. HPLC-MS (ES) 841,4 (M+1).

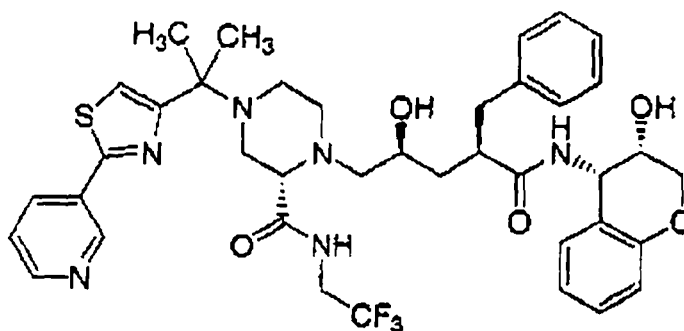
Etapa F

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-[1-[2-(5-cloro-3-piridinil)-4-tiazolil]-1-metiletil]-N-[(3*S,4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirran-4-il]- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

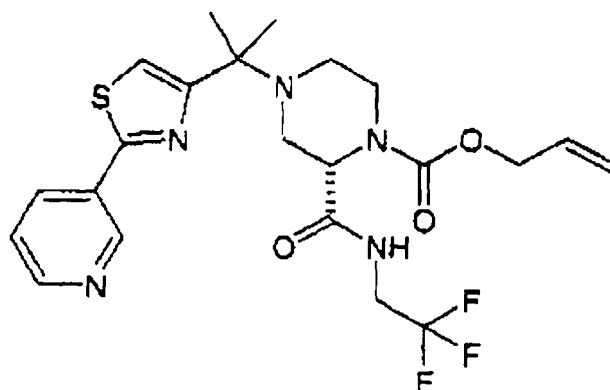
Se añadió HCl 1M en Et₂O (0,5 ml) a una solución del intermedio de la Etapa E (30 mg, 0,036 mmol) en MeOH (3 ml). Después de agitar 16 h a temperatura ambiente, la reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). La solución se extrajo con EtOAc (30 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación del residuo por Cromatotron TLC (MeOH al 3% en EtOAc) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) 9,60 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,26 (m, 5H), 7,10 (m, 4H), 6,80 (s, 2H), 6,12 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,06 (m, 3H), 3,82 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 3,07 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 2,92 (m, 4H), 2,69 (m, 2H), 2,67 (m, 3H), 2,44 (m, 3H), 1,90 (m, 3H), 1,58 (s, 6H), 1,28 (m, 1H); HPLC-MS (ES) 801,3 (M+1).

Ejemplo 104

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-[1-[2-(3-piridinil)-4-tiazolil]-1-metiletil]-N-[(3*S,4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirran-4-il]- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

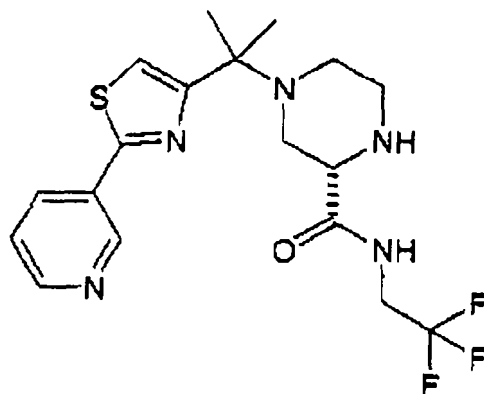


Etapa A



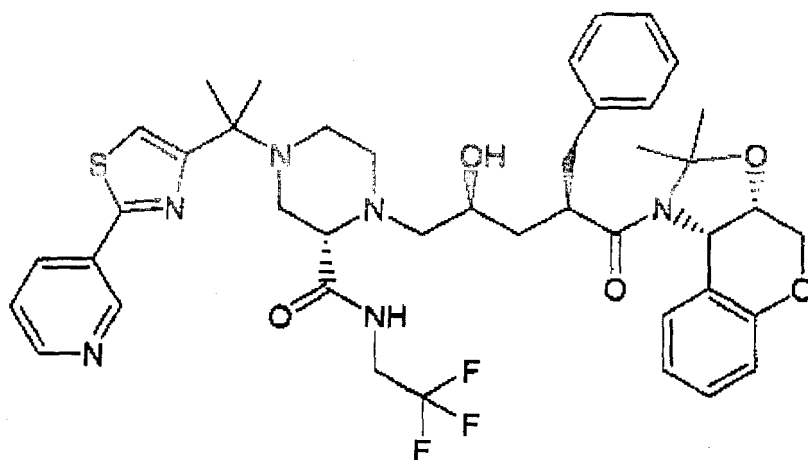
Se añadió piridil-3-tioamida (85,4 mg, 0,619 mmol) a una solución del intermedio del Ejemplo 102, Etapa D (200 mg, 0,436 mmol) en DMF (1 ml). La solución se calentó hasta 60°C durante 16 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa, proporcionando la piridiltiazolina pura como un aceite amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) 9,17 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 1 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,92 (m, 1H), 5,33 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 5,22 (dd, *J* = 0,9 Hz, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,63 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 4,13 (s, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,15 (s, 1H), 3,01 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 2,47 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,56 (s, 3H); 1,28 (m, 1H); HPLC-MS (ES) 498,3 (M+1).

Etapa B



Se añadió ácido tiosalicílico (4,9 mg, 0,291 mmol) en N₂ a una solución del intermedio de la Etapa A (89,0 mg, 0,179 mmol) en THF (0,5 ml). Se preparó en un matraz separado una solución de tris(dibencilidina)acetona) dipaladio (0) (26,1 mg, 0,029 mmol) y 1,4-bis(difenilfosfina)butano (21,8 mg, 0,051 mmol) en THF (0,5 ml). La solución de paladio(0) se añadió a la mezcla de reacción a través de una cánula. Después de 2 h a temperatura ambiente la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCl acuoso al 1% (0,5 ml) y se diluyó con éter (20 ml). La fase orgánica se lavó con HCl acuoso al 1% (3 x 5 ml). Las fases acuosas reunidas se llevaron hasta pH 8 con NaHCO₃ acuoso saturado, luego se extrajeron con EtOAc (2 x 20 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío, proporcionando la piperazina desprotegida como un aceite incoloro. HPLC-MS (ES) 414,3 (M+1).

Etapa C



Se añadió el epóxido intermedio del Ejemplo 1, Etapa P (67,1 mg, 0,171 mmol) a una solución del intermedio preparado en la Etapa B (35,5 mg, 0,086 mmol) en IPA (1 ml). La reacción se calentó hasta reflujo durante 6 h, luego se concentró a vacío. La purificación por HPLC preparativa de fase inversa proporcionó el producto acoplado como un sólido blanco. HPLC-MS (ES) 807,4 (M+1).

Etapa D

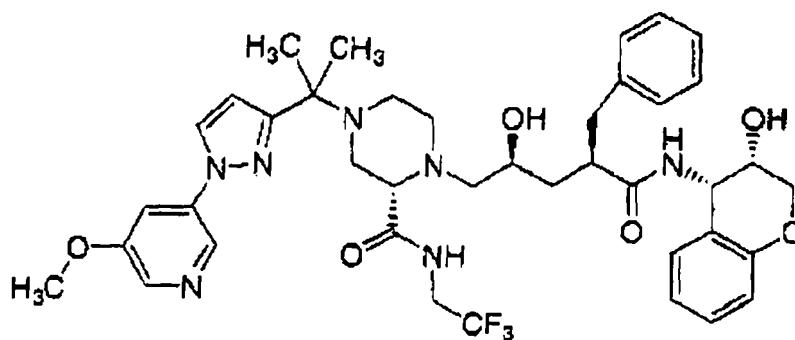
(αR,γS,2S)-4-[1-[2-(3-piridinil)-4-tiazolil]-1-metiletil]-N-[(3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il]-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-perazinpentanamida

Se añadió HCl 1M en Et₂O (0,5 ml) a una solución del intermedio de la Etapa C (21,3 mg, 0,026 mmol) en MeOH (3 ml). Después de agitar 16 h a temperatura ambiente, la reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). La solución se extrajo con EtOAc (30 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y concentró a vacío. La purificación del residuo por Cromatotron TLC (MeOH al 2% en EtOAc) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) 9,68 (s, 1H), 9,14 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,70 (dd, J = 1,1 Hz, J = 1,3 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 4,8 Hz, J = 4,8 Hz, 1H), 7,27 (m, 4H), 7,12 (m, 2H), 6,80 (m,

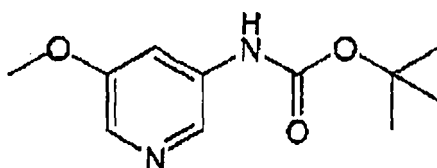
2H), 6,14 (s, 1H), 5,17 (dd, $J = 3,9$ Hz, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,06 (m, 3H), 3,83 (m, 2H), 3,55 (s, 1H), 3,35 (s, 1H), 3,05 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 2,94 (m, 3H), 2,80 (dd, $J = 4,6$ Hz, $J = 12,1$ Hz, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,43 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,57 (s, 6H), 1,24 (s, 1H); HPLC-MS (ES) 767,4 (M+1).

Ejemplo 105

(αR,γS,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il]-γ-hidroxi-4-[1-[1-(5-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-3-il]-1-metiletil]-α-(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

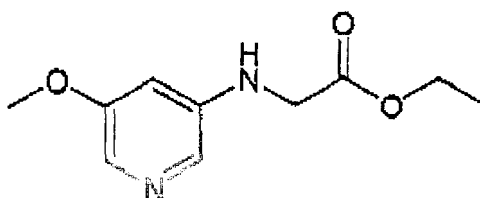


Etapa A



Se añadió metóxido sódico al 25% en MeOH (53,5 ml, 247 mmol) y una cantidad catalítica de CuI (200 mg) a una solución de ácido 5-bromonicotínico (10,0 g, 49,5 mmol) en DMF (80 ml). La solución se calentó hasta 100°C durante 19 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción se concentró a vacío y el residuo se suspendió en *tert*-butanol (100 ml). Se añadió a la mezcla trietilamina (7,59 ml, 54,4 mmol), seguida por azida de difenilfosforilo (11,7 ml, 54,4 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta reflujo durante 2 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (200 ml). La mezcla se diluyó con EtOAc (300 ml) y se lavó con NH₄OH acuoso al 10% (200 ml) y salmuera (200 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 50% en hexanos) proporcionó la Boc-amina. RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) 7,98 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,49 (s, H).

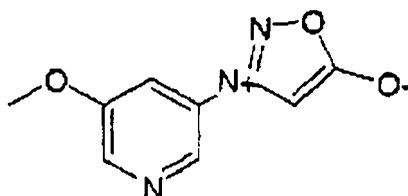
Etapa B



Se añadió TFA (8 ml) a una solución del intermedio preparado en la Etapa A (1,70 g, 7,59 mmol) en DCM (16 ml). Después de 1,5 h a temperatura ambiente la reacción se concentró a vacío y se disolvió en DMF (20 ml). Se añadió esta solución a una solución a reflujo de glioxilato de etilo (6,2 ml de una solución al 50% en tolueno). La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. A esta solución se añadió triacetoxiborohidruro sódico (6,43 g, 30,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó entonces con EtOAc

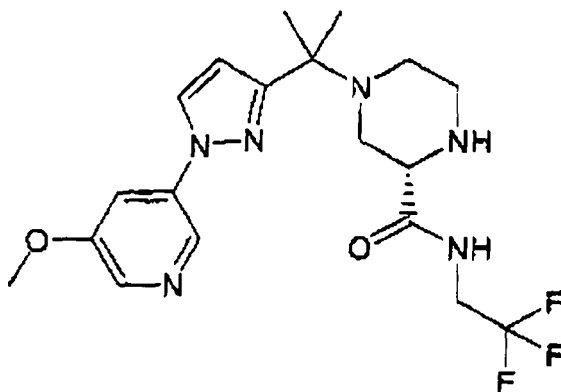
(300 ml) y se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado (200 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso 0,5 M, salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó la piridilglicina como un aceite incoloro. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) 7,72 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,23 (c, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,28 t, 3H). HPLC-MS (ES) 211,2 (M+1).

Etapa C



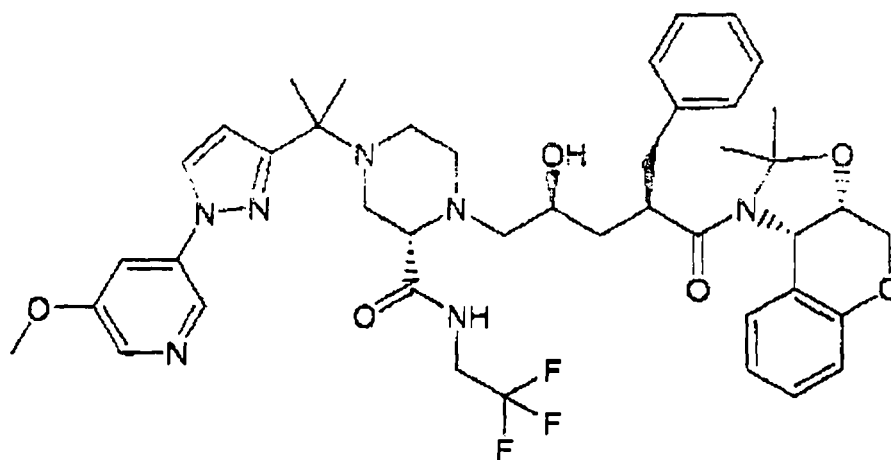
El intermedio preparado en la Etapa B (408 mg, 1,94 mmol) se disolvió en HCl (acuoso al 35%) y la mezcla resultante se calentó hasta 80°C durante 1,5 h. La solución se enfrió luego hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en agua (5 ml) a 0°C y se añadió a esta solución NaNO_2 (197 mg, 2,13 mmol). Después de 2,5 h a 0°C la mezcla se concentró a vacío, luego se disolvió en anhídrido acético (20 ml). La mezcla resultante se calentó hasta reflujo durante 45 minutos, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 35% en hexanos) proporcionó la sidnona como un sólido amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) 8,59 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,94 (s, 3H). HPLC-MS (ES) 194,1 (M+1).

Etapa D



Se añadió el intermedio preparado en el Ejemplo 101, Etapa C (818 mg, 2,25 mmol) a una solución del intermedio preparado en la Etapa C (120 mg, 0,620 mmol) en 1,3-diclorobenceno (2 ml). La mezcla se calentó hasta 135°C durante 36 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 50% en hexanos) proporcionó el pirazol. Este material se disolvió en DCM (0,5 ml) y se añadió a esta solución TFA (0,25 ml). Después de 1 h a temperatura ambiente la reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO_3 acuoso saturado (5 ml) y se diluyó con DCM (30 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío, proporcionando la piperazina desprotegida como un aceite incoloro. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) 8,49 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,80 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 1,83 (s, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,42 (s, 3H). HPLC-MS (ES) 427,2 (M+1).

Etapa E



Se añadió el epóxido intermedio preparado en el Ejemplo 1, Etapa P (180 mg, 0,46 mmol) a una solución del intermedio preparado en la Etapa D (98 mg, 0,23 mmol) en IPA (2 ml). La solución se calentó hasta reflujo durante 16 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc) proporcionó el producto acoplado como un sólido blanco. HPLC-MS (ES) 820,5 (M+1).

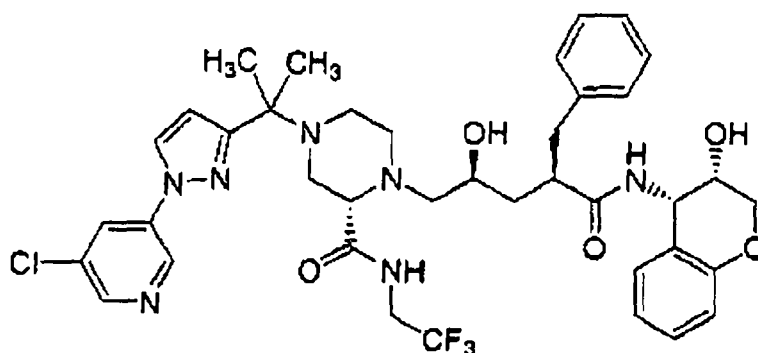
Etapa E

(αR,γS,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il]-γ-hidroxi-4-[1-[5-(5-metoxi-3-piridinil)-1H-pirazol-3-il]-1-metiletil]-α-(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

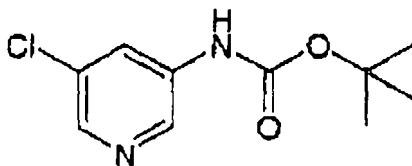
Se añadió HCl (1,5 ml de una solución 1,0M en Et₂O, 1,5 mmol) a una solución del intermedio preparado en la Etapa F (82,4 mg, 0,100 mmol) en MeOH (3 ml). Después de 6 h a temperatura ambiente la reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml). La mezcla se extrajo con DCM (50 ml) y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. La purificación por TLC preparativa (MeOH al 1% en EtOAc) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (CD₃OD, 500 MHz) 8,59 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,77 (t, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,20 (m, 5H), 7,10 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,80 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 5,51 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,14 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,77 (m, 2H), 3,07 (dd, *J* = 4,0 Hz, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,95 (m, 3H), 2,81 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,74 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 2,71 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,37 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,50 (s, 6H), 1,39 (m, 1H). HPLC-MS (ES) 780,5 (M+1).

Ejemplo 106

(αR,γS,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il]-γ-hidroxi-4-[1-[1-(5-cloro-3-piridinil)-1H-pirazol-3-il]-1-metiletil]-α-(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

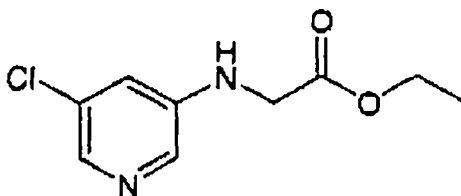


Etapa A



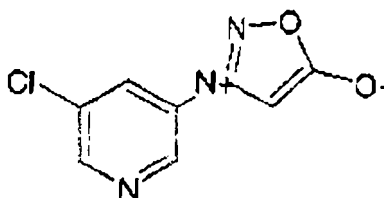
Se añadió trimetilsilildiazometano (74,2 ml de una solución 2,0 M en hexanos, 148 mmol) a una solución de ácido 5-bromonicotínico (10 g, 99 mmol) en una mezcla 3:1 de benceno/MeOH (200 ml). Después de 1 h a temperatura ambiente la reacción se inactivó mediante la adición de ácido acético (5 ml). La reacción se diluyó con EtOAc (300 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (300 ml) y salmuera (300 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se disolvió entonces en DMF (100 ml) y se añadió a esta solución CuCl (16,9 g, 171 mmol). La mezcla se calentó entonces hasta 100°C durante 24 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (1,5 l). La fase orgánica se lavó con NH₄OH acuoso al 10% (2 x 80 ml), y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El material se disolvió entonces en THF (200 ml) y se trató con LiOH (33,4 ml de una solución 2,0 M, 76,8 mmol). Después de 1 h la reacción se concentró a vacío y el residuo se disolvió en THF (50 ml) y se llevó hasta pH 7 con HCl (1,0 M en Et₂O). Se concentró de nuevo esta mezcla a vacío, luego se disolvió en terc-butanol (135 ml). Se añadió a la mezcla trietilamina (9,46 ml, 67,9 mmol), seguido por azida de difenilfosforilo (14,6 ml, 67,9 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta reflujo durante 2 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (200 ml). La mezcla se diluyó con EtOAc (300 ml) y se lavó con NH₄OH acuoso al 10% (200 ml) y salmuera (200 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 25% en hexanos) proporcionó la Boc-amina. RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) 8,28 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 1,51 (s, 9H).

Etapa B



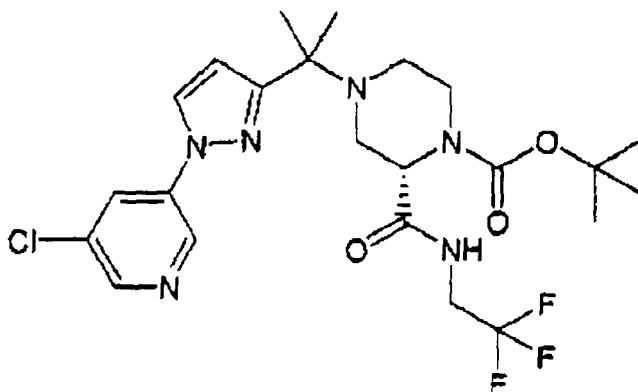
Se añadió TFA (8 ml) a una solución del intermedio preparado en la Etapa A (1,70 g, 7,59 mmol) en DCM (16 ml). Después de 1,5 h a temperatura ambiente la reacción se concentró a vacío y se disolvió en DMF (20 ml). Esta solución se añadió a una solución a reflujo de glioxilato de etilo (6,2 ml de una solución al 50% en tolueno). La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. A esta solución se añadió triacetoxiborohidruro sódico (6,30 g, 29,7 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó entonces con EtOAc (300 ml) y se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (200 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso 0,5M, salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó la piridilglicina como un aceite incoloro. RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) 7,93 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,24 (c, 2H), 3,83 (d, 2H), 1,26 (t, 3H). HPLC-MS (ES) 215,1 (M+1).

Etapa C



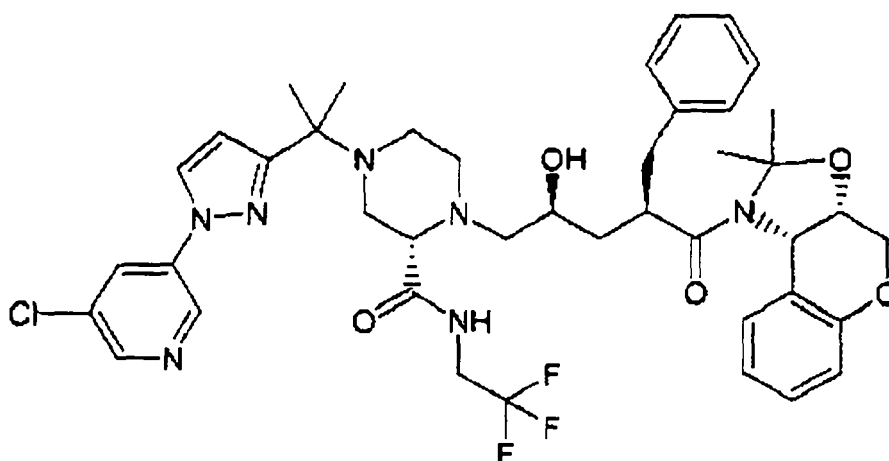
Se disolvió en HCl (acuoso al 35%) el intermedio preparado en la Etapa B (397 mg, 1,85 mmol) y la mezcla resultante se calentó hasta 80°C durante 1,5 h. Seguidamente la solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en agua (5 ml) a 0°C y se añadió a esta solución NaNO₂ (140 mg, 2,04 mmol). Después de 2,5 h a 0°C la mezcla se concentró a vacío, luego se disolvió en anhídrido acético (20 ml). La mezcla resultante se calentó hasta reflujo durante 45 minutos, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 50% en hexanos) proporcionó la Sydnona como un sólido amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) 8,92 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 6,80 (s, 1H). HPLC-MS (ES) 198,1 (M+1).

Etapa D



Se añadió el intermedio preparado en el Ejemplo 101, Etapa C (940 mg, 2,51 mmol) a una solución del intermedio preparado en la Etapa C (200 mg, 1,00 mmol) en 1,3-diclorobenceno (2 ml). La mezcla se calentó hasta 135°C durante 24 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 35% en hexanos) proporcionó el pirazol. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) 8,79 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,90 (m, 3H), 3,41 (d, 1H), 2,97 (s, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,32 (dd, 1H), 2,18 (t, 1H), 1,43 (s, 15H). HPLC- MS (ES) 531,2 (M+1).

Etapa E



Se disolvió en DCM (1 ml) el intermedio de la Etapa D y se añadió a esta solución TFA (0,5 ml). Después de 1 h a temperatura ambiente la reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO_3 acuoso saturado (5 ml) y se diluyó con DCM (30 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío, proporcionando la piperazina desprotegida como un aceite incoloro. A una solución de este intermedio (180 mg, 0,41 mmol) en IPA (4 ml) se añadió el epóxido intermedio preparado en el Ejemplo 1, Etapa P (320 mg, 0,82 mmol). La solución se calentó hasta reflujo durante 16 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc) proporcionó el producto acoplado como un sólido blanco. HPLC-MS (ES) 824,4 (M+1).

Etapa F

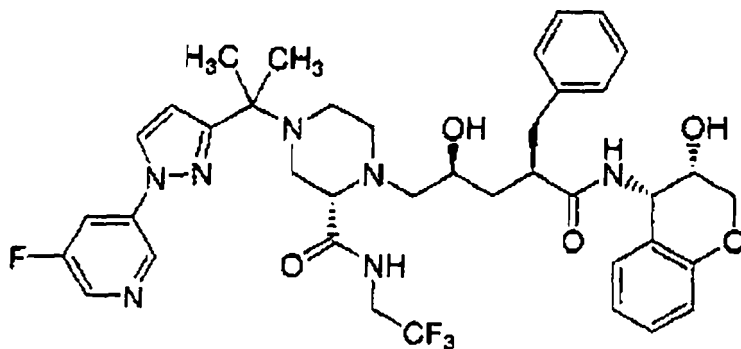
(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-[(3S, 4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirran-4-il]-\gamma-hidroxi-4-[1-[5-(5-cloro-3-piridinil)-1H-pirazol-3-il]-1-metiletil]-\alpha-(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

Se añadió HCl (1,5 ml de una solución 1,0M en Et_2O , 1,5 mmol) a una solución del intermedio preparado en la Etapa E (191 mg, 0,230 mmol) en MeOH (3 ml). Después 6 h a temperatura ambiente la reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO_3 acuoso saturado (20 ml). La mezcla se extrajo con DCM (50 ml) y la fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. La purificación por TLC preparativa (EtOAc) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CD_3OD , 500 MHz) 8,95 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,44 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,17 (m, 7H), 6,80 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H),

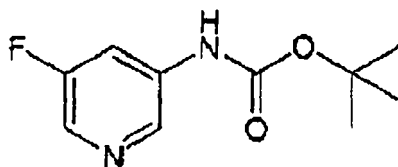
5,14 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,97 (m, 1H), 3,74 (m, 3H), 2,98 (m, 4H), 3,10 (s, 1H) 2,96 (m, 3H), 2,83 (d, 1H), 2,39 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 2,03 (t, $J = 12$ Hz, 1H), 1,51 (s, 6H), 1,38 (m, 1H). HPLC-MS (ES) 784,4 (M+1).

5 Ejemplo 107

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-[1-(5-fluoro-3-piridinil)-1*H*-pirazol-3-il]-1-metiletil]- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

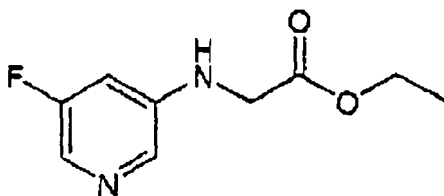


Etapla A



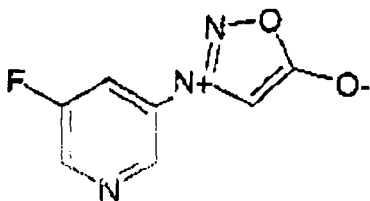
Se añadió trietilamina (21,9 ml, 157 mmol), seguido por azida de difenilfosforilo (33,9 ml, 157 mmol) a una solución de ácido 2,6-dicloro-5-fluoro-3-piridincarboxílico (30,0 g, 143 mmol) en *tert*-butanol (200 ml). La mezcla resultante se calentó hasta reflujo durante 2 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado (200 ml). La mezcla se diluyó con EtOAc (300 ml) y se lavó con NaHCO_3 saturado (200 ml) y salmuera (200 ml). La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 3% en hexanos) proporcionó la Boc-amina. Este material se disolvió en etanol (150 ml) y se añadió a esta solución formiato amónico (11,2 g, 177,9 mmol) y ácido fórmico (5 ml), seguido por paladio al 10% sobre carbón (1 g). La reacción se calentó hasta reflujo durante 16 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El líquido se concentró a vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (1 l). La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (500 ml), salmuera (500 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío, proporcionando la fluoropiridina como un sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) 8,20 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 1,52 (s, 9H).

Etapla B



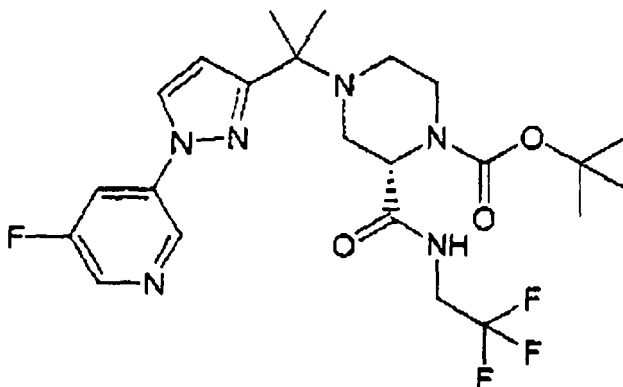
Se añadió TFA (25 ml) a una solución del intermedio preparado en la Etapa A (5,07 g, 23,9 mmol) en DCM (50 ml). Después de 1,5 h a temperatura ambiente la reacción se concentró a vacío y se disolvió en DMF (28 ml). Se añadió esta solución a una solución a reflujo de glioxilato de etilo (19,5 ml de una solución al 50% en tolueno). La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Se añadió a esta solución triacetoxiborohidruro sódico (20,2 g, 95,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó entonces con EtOAc (300 ml) y se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado (200 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso 0,5 M, salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 35% en hexanos) proporcionó la piridilglicina como un aceite incoloro. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) 7,82 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,55 (d, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,23 (c, 2H), 3,84 (d, 2H), 1,29 (t, 3H). HPLC-MS (ES) 199,2 (M+1).

Etapa C



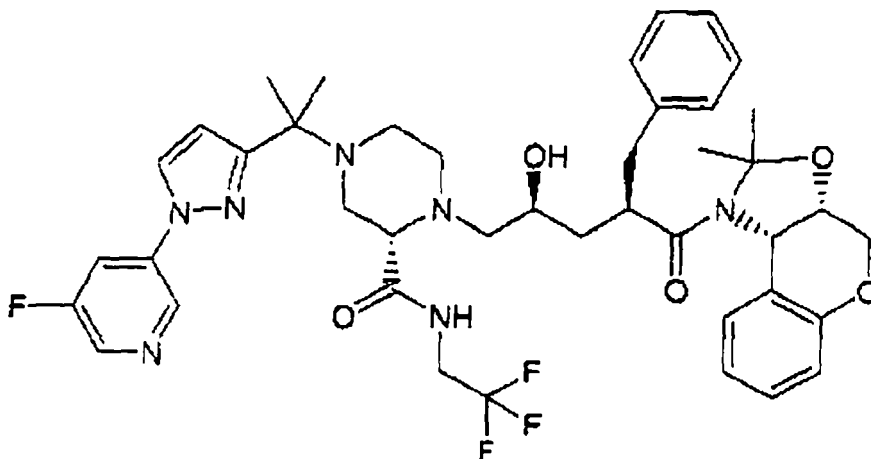
Se disolvió en HCl (8,6 ml de una solución acuosa al 35%) el intermedio preparado en la Etapa B (1,71 g, 8,62 mmol) y la mezcla resultante se calentó hasta 80°C durante 1,5 h. La solución se enfrió seguidamente hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en agua (5 ml) a 0°C y se añadió a esta solución NaNO₂ (650 mg, 9,48 mmol). Después de 2,5 h a 0°C la mezcla se concentró a vacío, luego se disolvió en anhídrido acético (30 ml). La mezcla resultante se calentó hasta reflujo durante 45 minutos, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 50% en hexanos) proporcionó la sidnona como un sólido amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) 8,89 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 6,80 (s, H). HPLC-MS (ES) 182,1 (M+1).

Etapa D



Se añadió el intermedio preparado en el Ejemplo 101, Etapa C (940 mg, 2,51 mmol) a una solución del intermedio preparado en la Etapa C (180 mg, 1,00 mmol) en 1,3-diclorobenceno (2 ml). La mezcla se calentó hasta 135°C durante 24 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 35% en hexanos) proporcionó el pirazol. RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) 8,78 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,95 (m, 3H), 3,40 (d, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,32 (dd, 1H), 2,17 (t, 1H), 1,44 (s, 6H).

Etapa E



Se disolvió en DCM (1 ml) el intermedio de la Etapa D (0,268 g, 0,52 mmol) y se añadió a esta solución TFA (0,5 ml). Después de 1 h a temperatura ambiente la reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO_3 acuoso saturado (5 ml) y se diluyó con DCM (30 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío, proporcionando la piperazina desprotegida como un aceite incoloro. Se añadió a una solución de este intermedio (195 mg, 0,47 mmol) en IPA (4 ml) el epóxido intermedio preparado en el Ejemplo 1, Etapa P (370 mg, 0,94 mmol). La solución se calentó hasta reflujo durante 16 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc) proporcionó el producto acoplado como un sólido blanco.

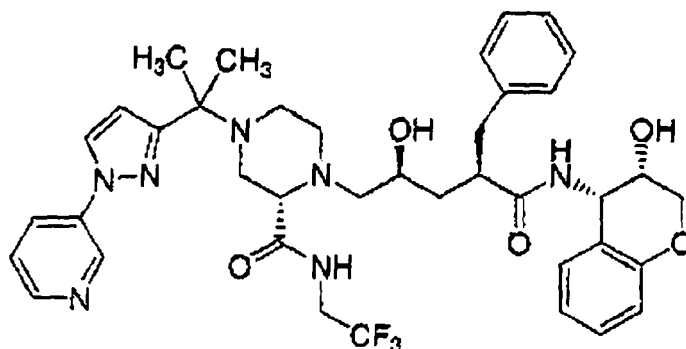
Etapa F

(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-[(3S, 4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il]-\gamma-hidroxi-4-[1-[5-(5-fluoro-3-piridinil)-1H-pirazol-3-il]-1-metiletil]-\alpha-(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

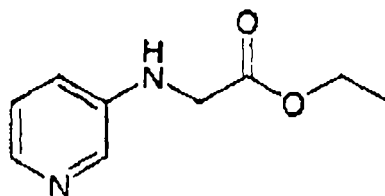
Se añadió HCl (5,0 ml de una solución 1,0M en Et_2O , 5,0 mmol) a una solución del intermedio preparado en la Etapa E (258 mg, 0,320 mmol) en MeOH (5 ml). Después de 6 h a temperatura ambiente la reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO_3 acuoso saturado (20 ml). La mezcla se extrajo con DCM (50 ml) y la fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ^1H (CD_3OD , 500 MHz) 8,90 d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,37 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,07 (dy, $J = 2,5$ Hz, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,20 (m, 5H), 7,09 (m, 2H), 6,80 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 5,14 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,77 (m, 3H), 3,20 (m, 1H), 2,95 (m, 4H), 2,82 (m, 1H), 2,72 (m, 3H), 2,51 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 2,15 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 2,38 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 2,03 (dt, $J = 4,0$ Hz, $J = 11,5$ Hz, 1H), 1,50 (s, 6H), 1,38 (m, 1H). HPLC-MS (ES) 768,4 (M+1).

Ejemplo 108

(\alpha R, \gamma S, 2S)-N-[(3S, 4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il]-\gamma-hidroxi-4-[1-[1-(3-piridinil)-1H-pirazol-3-il]-1-metiletil]-\alpha-(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

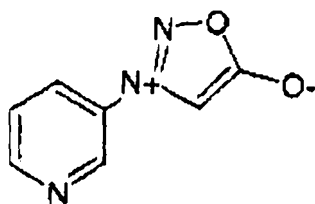


Etapa A



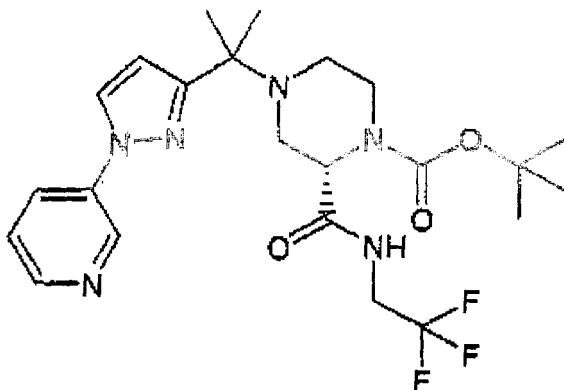
Se añadió una solución de 3-aminopiridina (940 mg, 10,0 mmol) en DMF (28 ml) a una solución a reflujo de glioxilato de etilo (8,17 ml de una solución al 50% en tolueno, 40,0 mmol). La mezcla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. A esta solución se añadió triacetoxiborohidruro sódico (8,48 g, 40,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó entonces con EtOAc (300 ml) y se inactivó con NaHCO_3 acuoso saturado (200 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso 0,5 M, salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 35% en hexanos) proporcionó la piridilglicina como un aceite incoloro. RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) 7,99 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,20 (c, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,23 (t, 3H). HPLC-MS (ES) 181,2 (M+1).

Etapa B



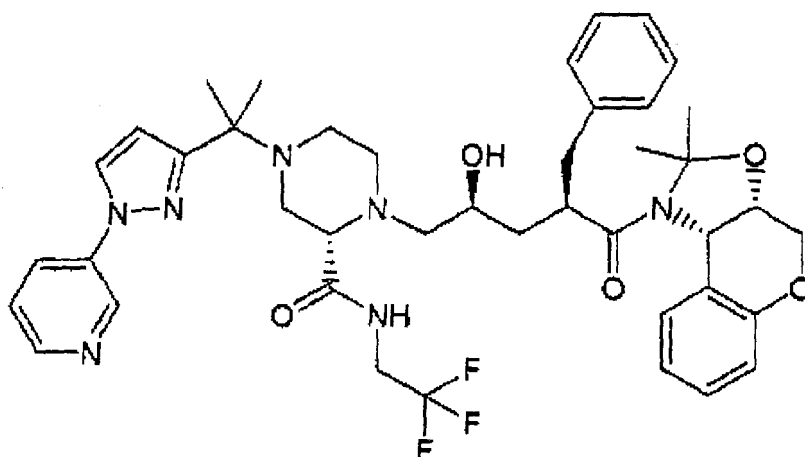
Se disolvió en HCl (3 ml de una solución acuosa al 35%) el intermedio preparado en la Etapa A (0,390 g, 2,16 mmol) y la mezcla resultante se calentó hasta 80°C durante 1,5 h. Seguidamente la solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en agua (5 ml) a 0°C y se añadió a esta solución NaNO₂ (160 mg, 2,38 mmol). Después de 2,5 h a 0°C la mezcla se concentró a vacío, luego se disolvió en anhídrido acético (8 ml). La mezcla resultante se calentó hasta reflujo durante 45 minutos, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc) proporcionó la sidnona como un sólido amarillo. RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) 9,02 (s, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,60 (dd, 1H), 6,80 (s, 1H). HPLC-MS (ES) 166,1 (M+1).

Etapa C



Se añadió el intermedio preparado en el Ejemplo 101, Etapa C (720 mg, 1,90 mmol) a una solución del intermedio preparado en la Etapa B (126 mg, 0,76 mmol) en 1,3-diclorobenceno (2 ml). La mezcla se calentó hasta 135°C durante 24 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 35% en hexanos) proporcionó el pirazol. RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) 8,94 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,37 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,40 (d, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,34 (dd, 1H), 2,16 (t, 1H), 1,49 (s, 12H), 1,47 (s, 3H). HPLC-MS (ES) 497,2 (M+1).

Etapa D



Se disolvió en DCM (1 ml) el intermedio de la Etapa C (0,172 g, 0,35 mmol) y se añadió a esta solución TFA (0,5 ml). Después de 1 h a temperatura ambiente la reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml) y se diluyó con DCM (30 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío, proporcionando la piperazina desprotegida como un aceite incoloro. Este intermedio se disolvió en IPA (4 ml) y se añadió a esta solución el epóxido intermedio preparado en el Ejemplo 1, Etapa P (340 mg, 0,86 mmol). La solución se calentó hasta reflujo durante 16 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc) proporcionó el producto acoplado como un sólido blanco.

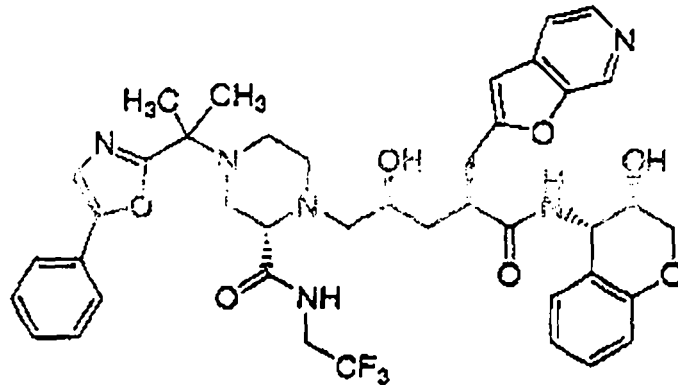
Etapa E

(αR,γS,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il]-γ-hidroxi-4-[1-[5-(3-piridinil)-1H-pirazol-3-il]-1-metiletil]-α-(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

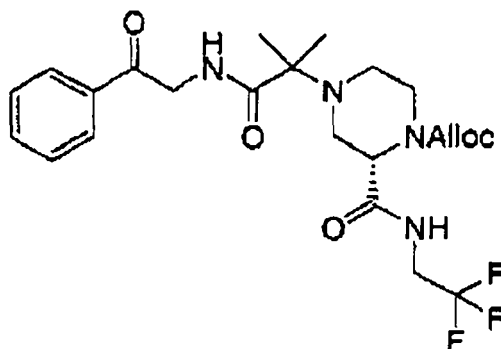
Se añadió HCl (5,0 ml de una solución 1,0M en Et₂O, 5,0 mmol) a una solución del intermedio preparado en la Etapa D (128 mg, 0,160 mmol) en MeOH (5 ml). Después de 6 h a temperatura ambiente la reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml). La mezcla se extrajo con DCM (50 ml) y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 1% en EtOAc) proporcionó el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. RMN de ¹H (CD₃OD, 500 MHz) 9,00 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H) 8,44 (dd, *J* = 1,5 Hz, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,20 (ddd, *J* = 1,5 Hz, *J* = 2,5 Hz, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 5,0 Hz, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,23 (m, 5H), 7,08 (m, 2H), 6,80 (dt, *J* = 1,0 Hz, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 5,14 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,97 (m, 1H), 3,77 (m, 3H), 3,30 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,08 (dd, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,82 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 2,73 (dd, *J* = 6,5 Hz, *J* = 13 Hz, 1H) 2,69 (m, 2H), 2,53 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,42 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 2,38 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,03 (t, *J* = 13,5 Hz, 1H), 1,51 (s, 6H), 1,38 (m, 1H). HPLC-MS (ES) 750,4 (M+1).

Ejemplo 109

*(αS,γS,2S)-4-[1-[5-fenil2-oxazolil]-1-metiletil]-N-[(3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il]-α-(furo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-γ-hidroxi-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida*



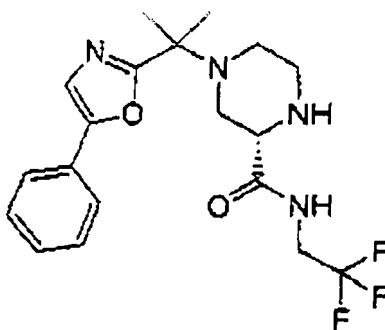
Etapa A



Se añadió DIEA (0,606 ml; 3,48 mmol) a una solución agitada del ácido carboxílico del Ejemplo 66 Etapa D (332 mg; 0,87 mmol) en NMP seca (12 ml) en nitrógeno. Después de enfriar la solución hasta 0°C, se añadieron los

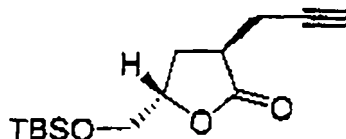
siguientes sólidos, dejando disolver uno antes de añadir el siguiente: HOBt (265 mg; 1,96 mmol), clorhidrato de ω -aminoacetofenona (179 mg; 1,04 mmol) y HBTU (495 mg; 1,31 mmol). Se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente y a la mañana siguiente se vertió la mezcla en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado, agua, salmuera, 3x de NaHCO₃ diluido y salmuera. Después de secar (MgSO₄), filtrar y eliminar el disolvente a vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 50%/hexano). El NMP residual que quedó se eliminó por disolución en EtOAc seguido por lavado con agua (2x), salmuera, secado (MgSO₄), filtración y eliminación del disolvente a vacío como antes proporcionando el producto deseado; espectro de masas de ionización por electronebulización: m/e 499,3 (MH⁺ calculado para C₂₃H₃₀F₃N₄O₅, 499,2).

Etapa B



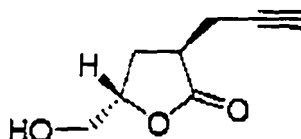
Se añadió H₂SO₄ (5 ml) a la amida obtenida en la Etapa A (225 mg; 0,45 mmol). Se produjo disolución parcial. El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno, se añadió P₂O₅ (192 mg; 0,68 mmol) y la mezcla se agitó a 65°C durante 20 minutos. Después de enfriar hasta 0°C, se añadieron virutas de hielo y la reacción se ajustó hasta pH 9 con la adición de NH₄OH 50%, luego NH₄OH concentrado. La extracción con CHCl₃ (3x) estuvo seguida por secado (Na₂SO₄), filtración, eliminación del disolvente a vacío y purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc:MeOH:TEA 93:5:2) proporcionando el producto deseado.

Etapa C



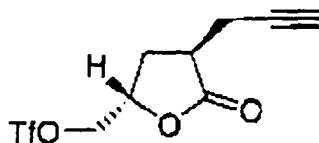
Se añadió gota a gota n-BuLi (3,54 ml; 8,85 mmol) a una solución agitada de DIPA (1,28 ml; 9,74 mmol) en THF seco (26 ml) a 0°C. Después de 15 minutos, la solución se enfrió hasta -78°C y se añadió gota a gota una solución de (S)-(+)-dihidro-5-(*t*-butildimetilsilhidroximetil)-2(3*H*)-furanona (2,04 g; 8,85 mmol) en THF seco (8 ml) se añadió gota a gota. Después de otros 30 minutos, se añadió gota a gota bromuro de propargilo (1,56 ml; 10,6 mmol). Después de 45 minutos la reacción se inactivó con ácido cítrico al 10%, se vertió en Et₂O y se lavó con H₂O (2x) y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se eliminaron los disolventes a vacío. La purificación por cromatografía en columna Biotage (40M; EtOAc al 8%/hexano) proporcionó el compuesto deseado.

Etapa D



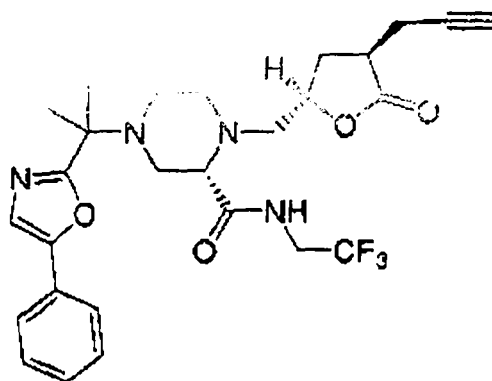
Se añadió complejo de HF-piridina (1,2 ml) a una solución agitada del intermedio de la Etapa C anterior (903 mg; 3,46 mmol) en THF seco (21 ml). A la mañana siguiente, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se ajustó a pH 10 con NH₄OH/H₂O (2:1). Se eliminó la mayor parte del disolvente a vacío y el residuo se vertió en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado, 2x H₂O y salmuera. El secado (MgSO₄), filtración, eliminación del disolvente a vacío y purificación por cromatografía en columna Biotage (40M; EtOAc al 50%/hexano) proporcionó el producto deseado.

Etapa E



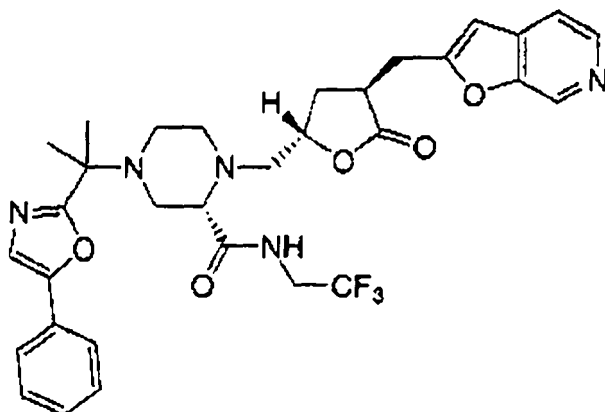
Se añadió 2,6-lutidina (816 μ l; 7,0 mmol) seguido gota a gota por anhídrido trifluorometanosulfónico (1,02 ml; 6,07 mmol) a una solución agitada del intermedio de la Etapa D anterior (720 mg; 4,67 mmol) en CH_2Cl_2 seco (19 ml) a 0°C . Después de 1,75 horas, la mezcla de reacción se vertió en 20 ml de hielo/salmuera y se agitó 30 minutos. Se vertió esta mezcla en CH_2Cl_2 y se lavó con 2x H_2O y 2x salmuera. Después de secar (MgSO_4), filtrar y eliminar el disolvente a vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna Biotage (40M; EtOAc al 20%/hexano) proporcionando el intermedio deseado. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 2,08 (m, 1H), 2,38-2,44 (m complejo, 1H), 2,52-2,59 (m complejo, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,94- 2,98 (m complejo, 1H), 4,57 (1/2ABX, J=4,1, 11,2 Hz, 1H), 4,71 (1/2ABX, J=3,0, 11,2 Hz, 1H), 4,89 (m, 1H).

Etapa F



Se añadió DIEA (52 μ l; 0,30 mmol) a una solución agitada de piperazina (100 mg; 0,25 mmol) de la Etapa B anterior y triflato (72 mg; 0,25 mmol) de la Etapa E anterior en iPrOH seco (1,25 ml). A la mañana siguiente, se vertió la mezcla de reacción en EtOAc y se lavó con NaHCO_3 saturado, agua, salmuera, agua, y salmuera. El secado (MgSO_4), filtración y eliminación del disolvente a vacío estuvo seguido por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 70%/hexano) proporcionando el intermedio deseado.

Etapa G

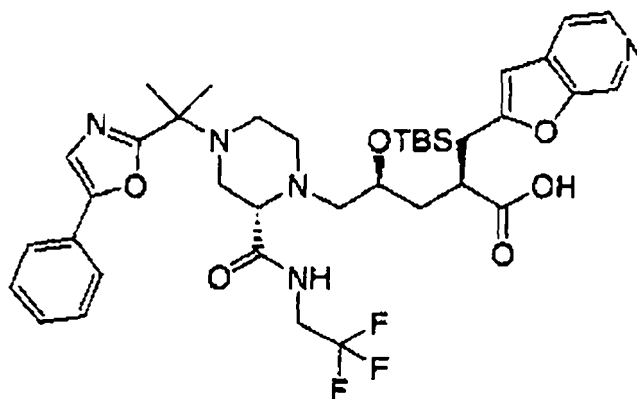


Se añadió Cu_2O (33 mg; 0,23 mmol) a una solución de acetileno (95 mg; 0,18 mmol) de la Etapa F anterior y 4-yodo-3-hidroxipiridina (52 mg; 0,23 mmol) en piridina seca (1,3 ml). Después de 35 minutos a 120°C , la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite, lavando con EtOAc. Los orgánicos se lavaron con Na_2SO_4 acuoso, 2x de agua, salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se eliminaron los disolventes a vacío. La

ES 2 295 068 T3

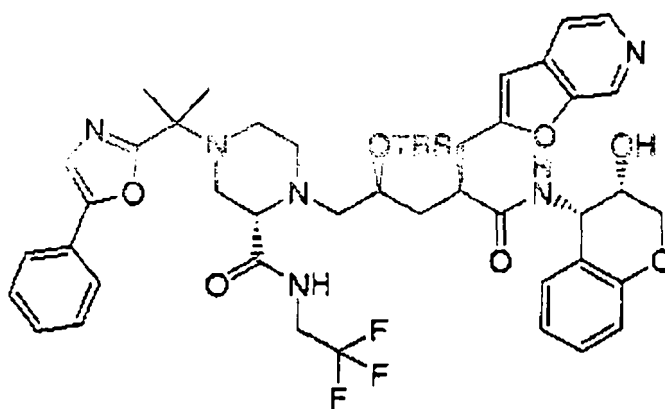
purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (elución con gradiente 3% a 5% de MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó el intermedio deseado; espectro de masas de ionización por electronebulización: *m/e* 626,3 (MH⁺ calculado para C₃₂H₃₅F₃N₅O₅, 626,3).

Etapa H



Se añadió LiOH acuoso (172 μ l; 0,167 mmol) a una solución de la lactona (95 mg; 0,15 mmol) obtenida en la Etapa G anterior en dimetoxietano seco (2 ml) enfriado hasta 0°C en nitrógeno. Se dejó calentar el matraz hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3,5 hr. Se destiló la reacción azeotrópicamente en MeCN, MeCN/benceno y benceno, teniendo cuidado de mantener el baño de agua por debajo de 35°C. Se secó esta sal otra vez a vacío, luego se disolvió en DMF seco (3 ml) y se añadió imidazol (204 mg; 3,0 mmol). Se enfrió esta solución hasta 0°C y se añadió TBSCI (226 mg; 1,5 mmol). Se dejó calentar el matraz hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A la mañana siguiente, la reacción se inactivó con tampón fosfato pH 7 y se extrajo 3x con EtOAc. Después de secar (Na₂SO₄), filtrar y eliminar el disolvente a vacío, el residuo se disolvió en 3 ml de THF/agua (2:1). Después de 1 hr se destiló la mezcla azeotrópicamente en MeCN, benceno y MeCN proporcionando el ácido carboxílico, que se usó sin purificación adicional; espectro de masas de ionización por electronebulización: *m/e* 758,4 (MH⁺ calculado para C₃₈H₅₁F₃N₅O₆Si, 758,4).

Etapa I



Se añadió DIEA (78 μ l; 0,45 mmol) a una solución agitada del ácido (~0,15 mmol) de la Etapa H en NMP seca (2 ml) a 0°C seguido por los siguientes sólidos, dejando disolver uno antes de añadir el siguiente: HOBt (46 mg; 0,34 mmol), aminocromanol obtenido del Ejemplo 1 Etapa L (30 mg; 0,18 mmol) y HBTU (85 mg; 0,22 mmol). Se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente y la mañana siguiente se vertió la mezcla en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado, agua, salmuera, 3x NaHCO₃ diluido y salmuera. Después de secar (Na₂SO₄), filtrar y eliminar el disolvente a vacío, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 95%/hexano) proporcionando el producto deseado; espectro de masas de ionización por electronebulización: *m/e* 905,3 (MH⁺ calculado para C₄₇H₆₀F₃N₆O₇Si, 905,4).

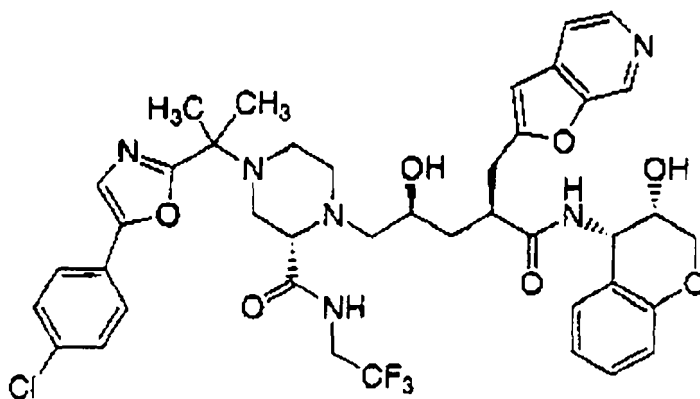
Etapa J

(α S, γ S,2S)-4-[1-[5-fenil2-oxazolil]-1-metiletil]-N-[(3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il]- α -(furo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)- γ -hidroxi-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

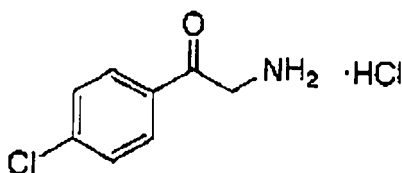
Se añadió TBAF (175 μ l; 0,175 mmol) a una solución del intermedio (63 mg; 0,07 mmol) de la Etapa I en THF seco (2 ml). Se agitó la solución a 55°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado, agua, y salmuera. El secado (Na₂SO₄), filtración y eliminación del disolvente a vacío seguido por purificación por MPLC (columna Lobar; gradiente lineal de 10% a 90% MeCN/H₂O) proporcionó el compuesto del epígrafe después de liofilizar en MeCN/agua (1:1). RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,45 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 2,09 (m, 1H), 2,35-2,43 (m complejo, 3H), 2,48 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,87 (d, J=10,3 Hz, 1H), 2,98-3,01 (m complejo, 2H), 3,08 (dd, J=3,2, 7,3 Hz, 1H), 3,20-3,26 (m complejo, 2H), 3,75-3,80 (m complejo, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,91-3,98 (m complejo, 1H), 4,02-4,09 (m complejo, 2H), 5,22 (d, J=4,1 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,74 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,80 (t aparente, J=7,5 Hz, 1H), 7,08 (t aparente, J=7,7 Hz, 1H), 7,14, (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,57 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J=7,4 Hz, 2H), 8,25 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H); espectro de masas de ionización por electronebulización: *m/e* 791,4 (MH⁺ calculado para C₄₁H₄₆F₃N₆O₇, 791,3).

Ejemplo 110

(α S, γ S,2S)-4-[1-[5-(4-clorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]-N-[(3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il]- α -(furo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)- γ -hidroxi-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

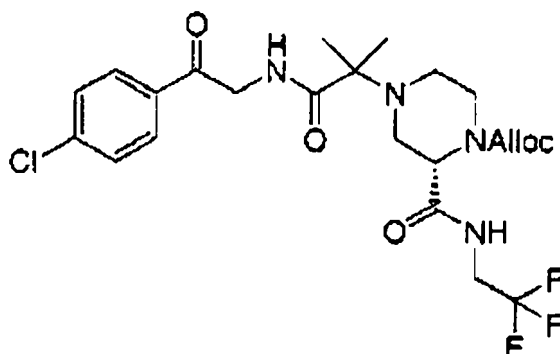


Etapa A



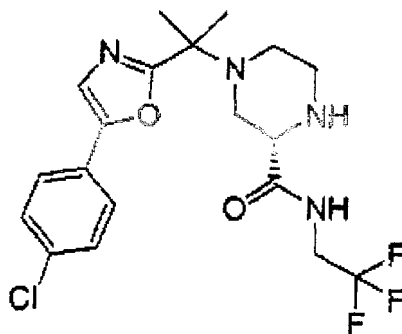
Se añadió en varias porciones α -bromo-p-cloroacetofenona (20,0 g; 85,7 mmol) a una solución agitada de hexametilentetramina (12,0 g; 85,7 mmol) en CH₂Cl₂ (400 ml). Después de 30 minutos se filtró el precipitado y luego se suspendió en EtOH (680 ml). Se añadió HCl concentrado (45 ml) y la suspensión se agitó a 90°C 1,5 hrs. Se produjo disolución seguida por cambio de la solución a amarillo pálido y formación de un nuevo precipitado. Este sólido se filtró, se lavó con EtOH y se secó a vacío proporcionando el compuesto deseado. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 4,60 (s, 2H), 7,61 (d, J=8,7 Hz, 2H), 8,04 (d, J=8,4 Hz, 2H).

Etapa B



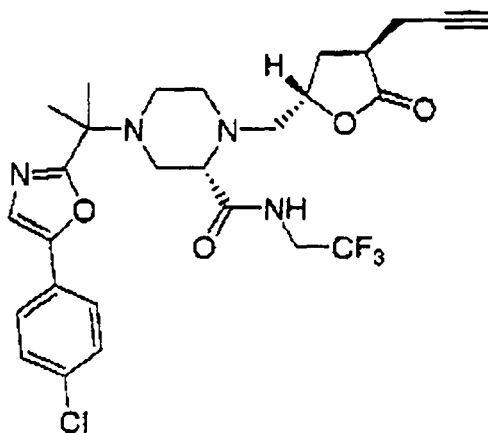
Este intermedio se preparó del mismo modo que en el Ejemplo 109 Etapa A, empleando ácido carboxílico del Ejemplo 66 Etapa D (4,96 g; 13 mmol) en NMP seca (75 ml), DIEA (9,06 ml; 52 mmol), HOBt (3,95 g; 29,3 mmol), intermedio de la Etapa A anterior (3,22 g; 15,6 mmol) y HBTU (7,4 g; 19,5 mmol). El residuo resultante después de tratamiento se purificó por cromatografía en columna Biotage (40M; EtOAc al 45%/hexano) proporcionando el producto deseado. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 1,28 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 2,35 (td aparente, $J=3,0, 11,6$ Hz, 1H), 2,45 (dd aparente, $J=3,8, 11,8$ Hz, 1H), 2,86 (d, $J=10,6$ Hz, 1H), 3,22-3,33 (ancho, 1H), 3,67 (d, $J=11,7$ Hz, 1H), 3,74-4,30 (ancho, 3H), 4,51 (d, $J=18,6$ Hz, 1H), 4,70 (d, $J=4,5$ Hz, 2H), 4,83 (s, 1H), 4,89 (1/2ABX, $J=6,8, 18,7$ Hz, 1H), 5,30 (d, $J=10,3$ Hz, 1H), 5,36 (d, $J=17,1$ Hz, 1H), 5,92-6,02 (s ancho, 1H), 6,60-6,72 (s ancho, 1H), 7,49 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,93 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 8,20-8,30 (s ancho, 1H); espectro de masas de ionización por electronebulización: m/e 533,3 (MH^+ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_5$, 533,2).

Etapa C



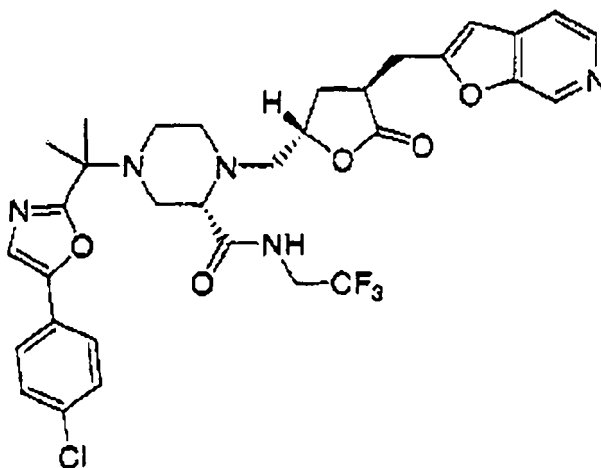
Este intermedio se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 109 Etapa B, empleando el compuesto de la Etapa B anterior (139 mg; 0,26 mmol), P_2O_5 (110 mg; 0,39 mmol) y 2,75 ml de H_2SO_4 . La cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc: MeOH: TEA 93:5:2) proporcionó el compuesto deseado. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 1,60 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,75-1,88 (s ancho, 1H), 2,56-2,60 (m complejo, 2H), 2,77-2,81 (m, 1H), 2,86-2,98 (m complejo, 3H), 3,50-3,52 (m, 1H), 3,93-4,00 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,42 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 8,10-8,18 (s ancho, 1H); espectro de masas de ionización por electronebulización: m/e 431,3 (MH^+ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_2$, 431,1).

Etapa D



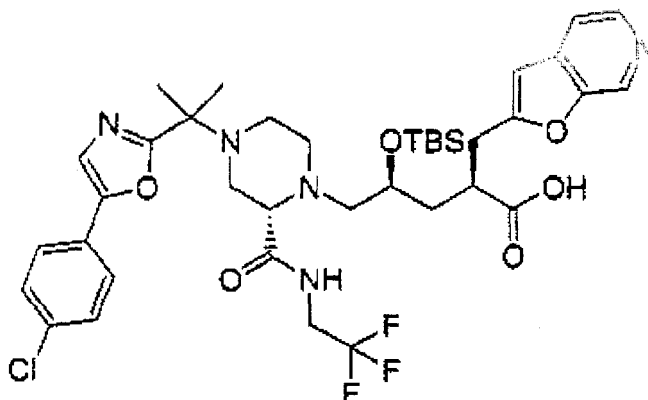
Este intermedio se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 109 Etapa F, empleando el compuesto de la Etapa C anterior (85 mg; 0,2 mmol), el intermedio del Ejemplo 109 Etapa E (58 mg; 0,2 mmol) y DIEA (42 μ l; 0,24 mmol) en iPrOH seco (1,0 ml) durante 4 horas. La cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 70%/hexano) proporcionó el producto deseado. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 1,60 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 2,18-2,24 (m complejo, 1H), 2,23- 2,36 (m complejo, 1H), 2,53-2,66 (m complejo, 4H), 2,73 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 2,82 (s, 2H), 2,87-2,97 (m complejo, 3H), 3,29 (m, 1H), 3,66-3,72 (m complejo, 1H), 4,15-4,22 (m complejo, 1H), 4,69-4,73 (m complejo, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,44 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,56 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 8,56-8,63 (s ancho, 1H); espectro de masas de ionización por electronebulización: m/e 567,3 (MH^+ calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_4$, 567,2).

Etapa E



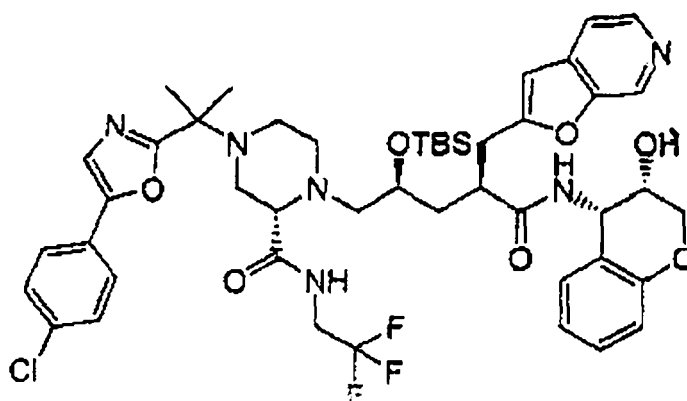
Este intermedio se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 109 Etapa G, empleando el compuesto de la Etapa D anterior (85 mg; 0,15 mmol), 4-yodo-3-hidroxipiridina (50 mg; 0,23 mmol) y Cu_2O (32 mg; 0,23 mmol) en piridina seca (1,0 ml) durante 30 minutos. Después de tratamiento, la cromatografía en columna ultrarrápida (elución con gradiente 3% a 5% de MeOH/DCM) proporcionó el producto deseado. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 1,59 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,17-2,21 (m complejo, 2H), 2,57-2,61 (m complejo, 2H), 2,70-2,86 (m complejo, 4H), 2,89-2,97 (m complejo, 2H), 3,03 (m, 1H), 3,15- 3,20 (m complejo, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,37 (1/2ABX, $J=4,3$, 15,3 Hz, 1H), 3,63-3,69 (m complejo, 1H), 4,14-4,20 (m complejo, 1H), 4,59 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,43 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 8,42 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 8,65 (s ancho, 1H), 8,81 (s, 1H); espectro de masas de ionización por electronebulización: m/e 660,3 (MH^+ calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_5$, 660,2).

Etapa F



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 109 Etapa H, empleando el compuesto de la Etapa E anterior (53 mg; 0,08 mmol) y LiOH acuoso (86 μ l; 0,086 mmol) en dimetoxietano seco (1,5 ml). Después de eliminar los disolventes como antes, se trató la sal de litio (como en el Ejemplo 109 Etapa H) con imidazol (109 mg; 1,6 mmol) y TBSCl (120 mg; 0,8 mmol) en DMF seco. Tras el tratamiento, el producto se usó sin purificación posterior.

Etapa G



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 109 Etapa I, empleando el compuesto de la Etapa F anterior (~0,08 mmol) en NMP seca (1,2 ml), DIEA (42 μ l; 0,24 mmol), HOBt (24 mg; 0,18 mmol), el aminocromanol obtenido del Ejemplo 1 Etapa I (16 mg; 0,096 mmol) y HBTU (45 mg; 0,12 mmol). Después de tratamiento, la cromatografía en columna ultrarrápida (1% MeOH/EA) proporcionó el producto deseado.

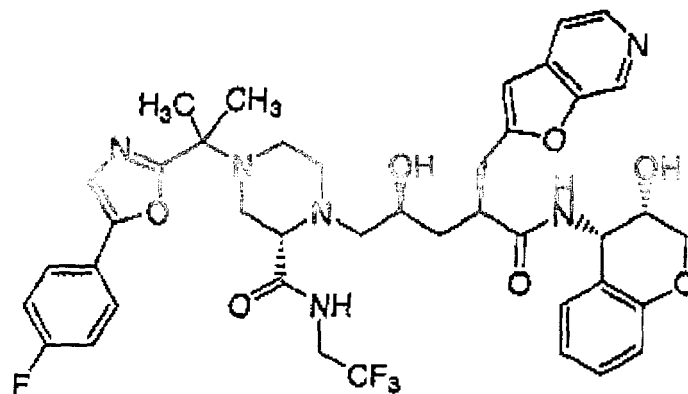
Etapa H

(α S, γ S,2S)-4-[1-[5-(4-clorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]-N-[(3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il]- α -(furo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)- γ -hidroxi-2-[(2,2,2-tifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

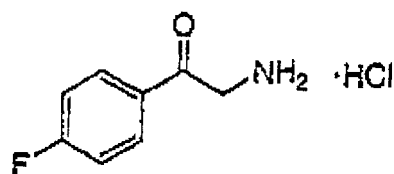
El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 109 Etapa J, empleando el intermedio de la Etapa G anterior (28 mg; 0,03 mmol) y TBAF (75 μ l; 0,075 mmol) en THF seco (1,0 ml). Después de tratamiento, la cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH al 5%/CH₂Cl₂) proporcionó el producto deseado después de liofilización. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,44 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,09 (m, 1H), 2,35-2,48 (m complejo, 4H), 2,61 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,87 (d, J=9,6 Hz, 1H), 2,98-3,02 (m complejo, 2H), 3,08 (m, 1H), 3,20-3,27 (m complejo, 2H), 3,74-3,81 (m complejo, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,91-3,98 (m complejo, 1H), 4,02-4,09 (m complejo, 2H), 5,22 (d, J=4,1 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,74 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,80 (t aparente, J=7,6 Hz, 1H), 7,09 (t aparente, J=7,7 Hz, 1H), 7,14, (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,44 (m, 3H), 7,57 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J=8,4 Hz, 2H), 8,25 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H); espectro de masas de ionización por electronebulización: *m/e* 825,4 (MH⁺ calculado para C₄₁H₄₅ClF₃N₆O₇, 825,3).

Ejemplo 111

(α S, γ S,2S)-4-[1-[5-(4-fluorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]-N-[(3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il]- α -(furo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)- γ -hidroxi-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

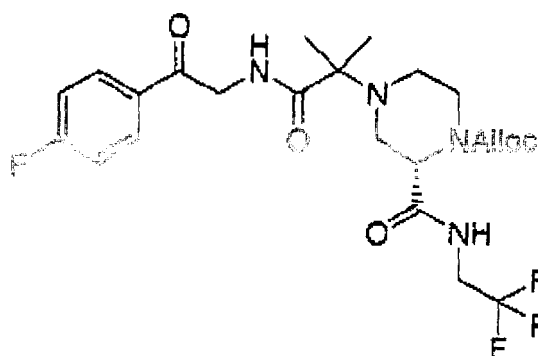


Etapa A



Esta aminocetona se preparó del mismo modo que en el Ejemplo 110 Etapa A empleando hexametilentetramina (12,9 g; 92,1 mmol) en CH_2Cl_2 (500 ml) y α -bromo-*p*-fluoroacetofenona (20,0 g; 92,1 mmol). Después de filtrar, el sólido se suspendió en EtOH (680 ml) y se añadió HCl concentrado (45 ml). Se filtró el nuevo sólido, se lavó con EtOH y se secó a vacío como antes proporcionando el compuesto deseado. RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD): δ 4,61 (s, 2H), 7,33 (t aparente, $J=8,8$ Hz, 2H), 8,14 (m, 2H).

Etapa B

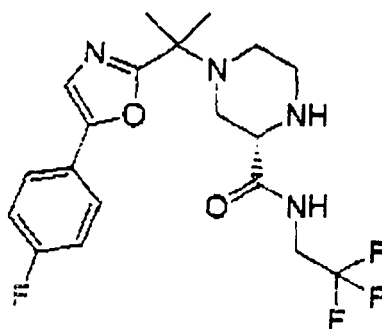


Este intermedio se preparó del mismo modo que en el Ejemplo 109 Etapa A, empleando ácido carboxílico del Ejemplo 66 Etapa D (12,85 g; 26,6 mmol) en NMP seca (100 ml), DIEA (18,5 ml; 106,4 mmol), HOBt (8,09 g; 59,9 mmol), el intermedio de la Etapa A anterior (6,3 g; 33,25 mmol) y HBTU (15,1 g; 39,9 mmol). El residuo resultante después de tratamiento se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (elución con gradiente 45% a 50% a 55% de EtOAc/hexano) proporcionando el producto deseado. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 1,26 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 2,34 (td aparente, $J=3,2$, 11,7 Hz, 1H), 2,44 (dd, $J=3,9$, 11,7 Hz, 1H), 2,85 (d, $J=10,9$ Hz, 1H),

ES 2 295 068 T3

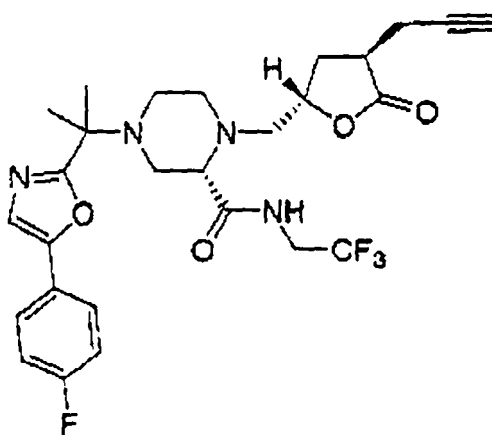
3,22-3,32 (ancho, 1H), 3,66 (d, J=11,9 Hz, 1H), 3,75-4,27 (ancho, 3H), 4,50 (dd aparente, J=3,7, 18,8 Hz, 1H), 4,68 (d, J=5,0 Hz, 2H), 4,82 (s, 1H), 4,88 (1/2ABX, J=6,8, 18,7 Hz, 1H), 5,28 (d, J=10,5 Hz, 1H), 5,34 (d, J=16,9 Hz, 1H), 5,90-6,00 (s ancho, 1H), 6,62-6,72 (s ancho, 1H), 7,17 (t aparente, J=8,6 Hz, 2H), 8,00 (m, 2H), 8,15-8,25 (s ancho, 1H); espectro de masas de ionización por electronebulización: *m/e* 517,3 (MH⁺ calculado para C₂₃H₂₉F₄N₄O₅, 517,2).

Etapa C



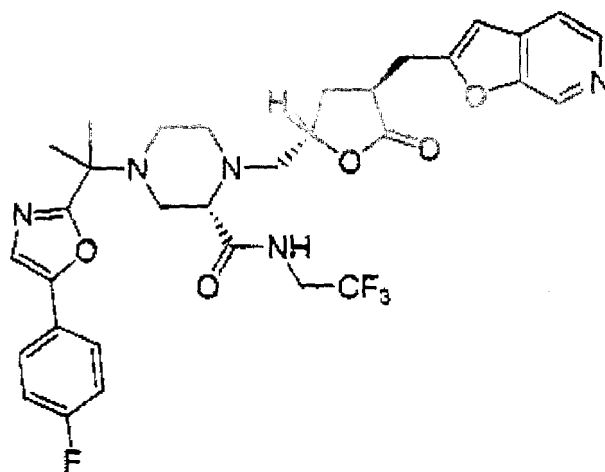
Este intermedio se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 109 Etapa B, empleando el compuesto de la Etapa B anterior (7,86 g; 15,2 mmol), P₂O₅ (6,47 g; 22,8 mmol) y 85 ml de H₂SO₄. La cromatografía en columna ultrarrápida (93:5:2 EtOAc: MeOH: TEA) proporcionó el compuesto deseado. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,58 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,80-1,88 (s ancho, 1H), 2,55-2,61 (m complejo, 2H), 2,76-2,79 (m, 1H), 2,86-2,95 (m complejo, 3H), 3,49 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 7,13 (t aparente, J=8,6 Hz, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 8,12-8,18 (s ancho, 1H); espectro de masas de ionización por electronebulización: *m/e* 415,3 (MH⁺ calculado para C₁₉H₂₃F₄N₄O₂, 415,2).

Etapa D



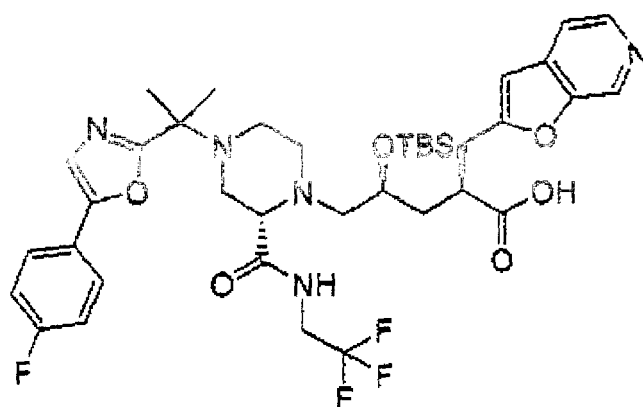
Este intermedio se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 109 Etapa F, empleando el compuesto de la Etapa C anterior (139 mg; 0,34 mmol), el intermedio del Ejemplo 109 Etapa E (96 mg; 0,34 mmol) y DIEA (71 μl; 0,41 mmol) en iPrOH seco (1,7 ml) durante la noche. La cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 70%/hexano) proporcionó el producto deseado. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,58 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 2,17-2,22 (m complejo, 1H), 2,28-2,34 (m complejo, 1H), 2,51-2,64 (m complejo, 4H), 2,69-2,73 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,85-2,95 (m complejo, 3H), 3,279 (m, 1H), 3,63-3,69 (m complejo, 1H), 4,15-4,20 (m complejo, 1H), 4,67-4,72 (m, 1H), 7,15 (t aparente, J=8,7 Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 8,58-8,65 (s ancho, 1H).

Etapa E



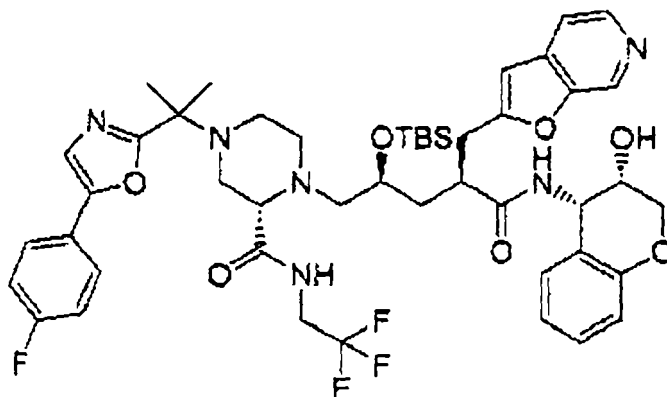
Este intermedio se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 109 Etapa G, empleando el compuesto de la Etapa D anterior (150 mg; 0,27 mmol), 4-yodo-3-hidroxipiridina (90 mg; 0,41 mmol) y Cu_2O (59 mg; 0,41 mmol) en piridina seca (2,0 ml) durante 30 minutos. Después de tratamiento, la cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH al 3%/CH₂Cl₂) proporcionó el producto deseado. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,58 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 2,14-2,22 (m complejo, 2H), 2,55- 2,60 (m complejo, 2H), 2,68-2,96 (m complejo, 6H), 3,02 (m, 1H), 3,145-3,20 (m complejo, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,367 (1/2ABX, J=4,5, 15,3 Hz, 1H), 3,60-3,66 (m complejo, 1H), 4,12-4,19 (m complejo, 1H), 4,59 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 7,14 (t aparente, J=8,6 Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,48 (s ancho, 1H), 7,58 (m, 2H), 8,38-8,46 (s ancho, 1H), 8,63-8,72 (s ancho, 1H), 8,76-8,90 (s ancho, 1H); espectro de masas de ionización por electronebulización: *m/e* 644,2 (MH⁺ calculado para C₃₂H₃₄F₄N₅O₅, 644,2).

Etapa F



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 109 Etapa H, empleando el compuesto de la Etapa E anterior (68 mg; 0,106 mmol) y LiOH acuoso (114 μl ; 0,11 mmol) en dimetoxietano seco (2 ml). Después de eliminar los disolventes como antes, se trató la sal de litio (como en el Ejemplo 109 Etapa H) con imidazol (144 mg; 2,12 mmol) y TBSCl (160 mg; 1,06 mmol) en DMF seco (2 ml). Después de tratamiento y posterior hidrólisis en THF/H₂O (1,5 ml; 2:1), el producto se usó sin purificación posterior; espectro de masas de ionización por electronebulización: *m/e* 776,2 (MH⁺ calculado para C₃₈H₅₀F₄N₅O₆Si, 776,3).

Etapa G



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 109 Etapa I, empleando el compuesto de la Etapa F anterior (~0,106 mmol) en NMP seca (1,5 ml), DIEA (55 μ l; 0,32 mmol), HOBt (32 mg; 0,24 mmol), el aminocromanol obtenido del Ejemplo 1 Etapa L (21 mg; 0,13 mmol) y HBTU (60 mg; 0,16 mmol). Después de tratamiento, la cromatografía en columna ultrarrápida (EA al 100%) proporcionó el producto deseado. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ -0,01 (s, 3H), 0,04 (s, 3H), 0,84 (s, 9H), 1,50 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,60-1,68 (s ancho, 1H), 2,27-2,33 (m complejo, 2H), 2,57-2,66 (m complejo, 4H), 2,75-2,90 (m complejo, 4H), 3,00 (m, 1H), 3,04-3,12 (m complejo, 1H), 3,18-3,23 (m complejo, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,86-3,90 (s ancho, 1H), 3,96 (m, 2H), 4,06-4,14 (m complejo, 2H), 5,26 (m, 1H), 6,29 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,82 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 6,89 (t aparente, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,12-7,20 (complejo, 4H), 7,44 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,59 (m, 2H), 8,37 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 8,43-8,50 (s ancho, 1H), 8,75 (s, 1H); espectro de masas de ionización por electronebulización: m/e 923,5 (MH^+ calculado para $\text{C}_{47}\text{H}_{59}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_7\text{Si}$, 923,4).

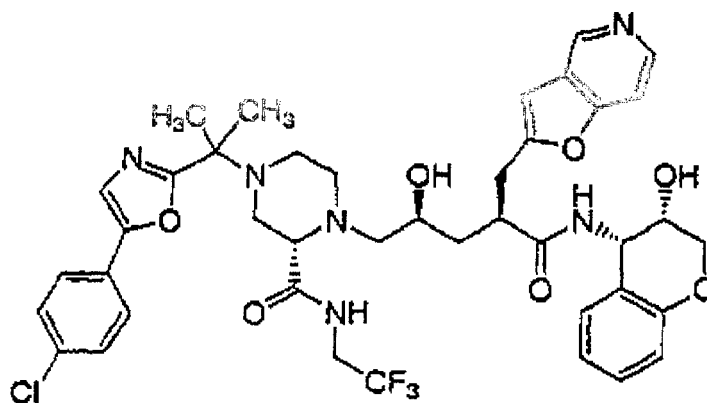
Etapa H

(α S, γ S,2S)-4-[1-[5-(4-fluorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]-N-[(3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il]- α -(furo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)- γ -hidroxi-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 109 Etapa J, empleando el intermedio de la Etapa G anterior (59 mg; 0,064 mmol) y TBAF (160 μ l; 0,16 mmol) en THF seco (2,0 ml). Después de tratamiento, la purificación por MPLC (columna Lobar; gradiente lineal de 10% a 90% de $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$) proporcionó el compuesto del epígrafe después de liofilización. RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD): δ 1,45 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,09 (m, 1H), 2,35-2,43 (m complejo, 3H), 2,47 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,87 (d, $J=9,8$ Hz, 1H), 2,98-3,02 (m complejo, 2H), 3,08 (dd, $J=3,2, 7,3$ Hz, 1H), 3,20-3,27 (m complejo, 2H), 3,76-3,81 (m complejo, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,93-4,02 (m complejo, 1H), 4,03-4,09 (m complejo, 2H), 5,22 (d, $J=4,2$ Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,74 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 6,80 (t aparente, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,09 (t aparente, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,18 (t aparente, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,57 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 7,71 (m, 2H), 8,25 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,68 (s, 1H); espectro de masas de ionización por electronebulización: m/e 809,3 (MH^+ calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{45}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_7$, 809,3).

Ejemplo 112

(α S, γ S,2S)-4-[1-[5-(4-clorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]-N-[(3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirán-4-il]- α -(furo[2,3-c]piridin-3-ilmetil)- γ -hidroxi-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida



Etapa A

5

10

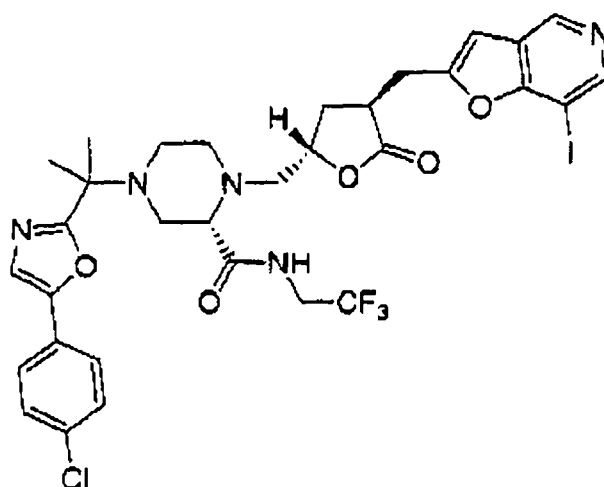
15

20

25

30

35



Este intermedio se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 109 Etapa G, empleando el acetileno del Ejemplo 110 Etapa D (490 mg; 0,86 mmol), 3,5-diiodo-4-hidroxipiridina (330 mg; 0,95 mmol) en piridina seca (5,75 ml) y Cu_2O (160 mg; 1,12 mmol). Después de tratamiento la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (elución con gradiente EtOAc al 75%/hexano hasta EA al 100% hasta MeOH al 5%/EtOAc) proporcionó el compuesto deseado. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 1,58 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,19-2,28 (m complejo, 2H), 2,57-2,62 (m complejo, 2H), 2,70-2,79 (m complejo, 3H), 2,84-3,04 (m complejo, 4H), 3,18-3,21 (m complejo, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,39 (1/2ABX, $J=4,4$, 15,4 Hz, 1H), 3,65-3,72 (m complejo, 1H), 4,10-4,20 (m complejo, 1H), 4,64 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,41 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 8,71 (m, 3H); espectro de masas de ionización por electronebulización: m/e 786,0 (MH^+ calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{ClF}_3\text{IN}_5\text{O}_5$, 786,1).

Etapa B

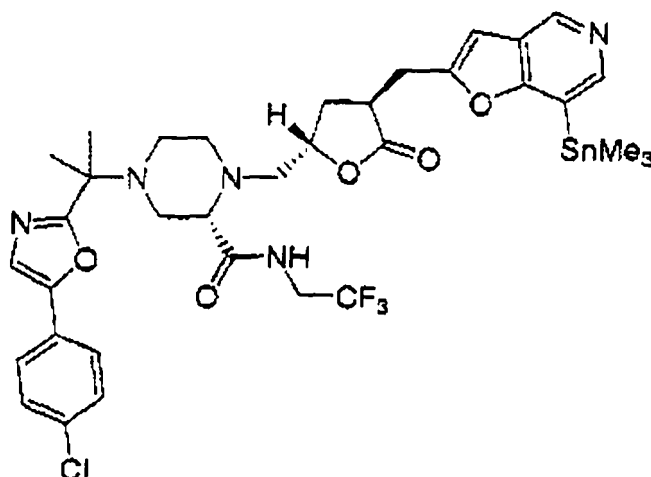
40

45

50

55

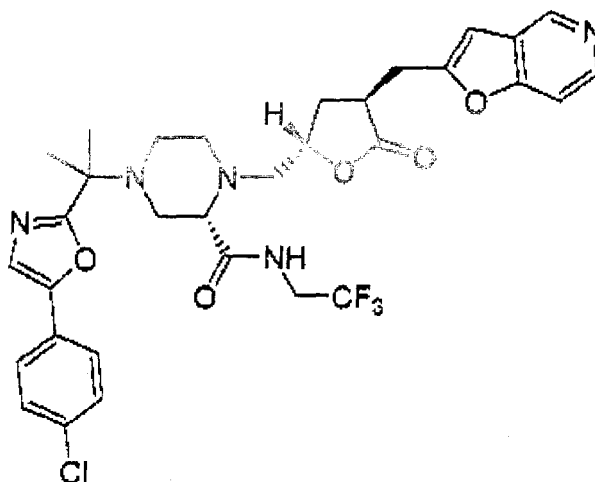
60



65

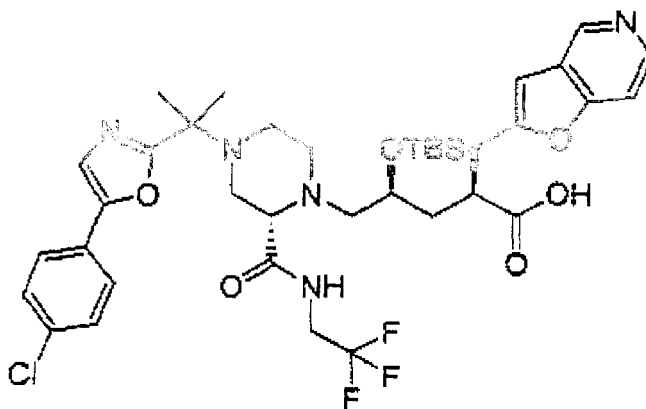
Se desgasificó aproximadamente 10 minutos una solución del yoduro obtenido en la Etapa A anterior (183 mg; 0,23 mmol) en tolueno seco (1,5 ml), después de lo cual se añadió hexametildistaño (49 μl ; 0,26 mmol) seguido por PPh_3 (2 mg; 0,007 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (13 mg; 0,011 mmol). Después de 1,25 horas a reflujo, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, lavando con EtOAc. Los orgánicos se lavaron con NaHCO_3 saturado, agua, y salmuera. El secado (Na_2SO_4), filtración, eliminación del disolvente a vacío y purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH al 4%/CH $_2$ Cl $_2$) proporcionó el compuesto deseado, que se usó sin purificación adicional.

Etapa C



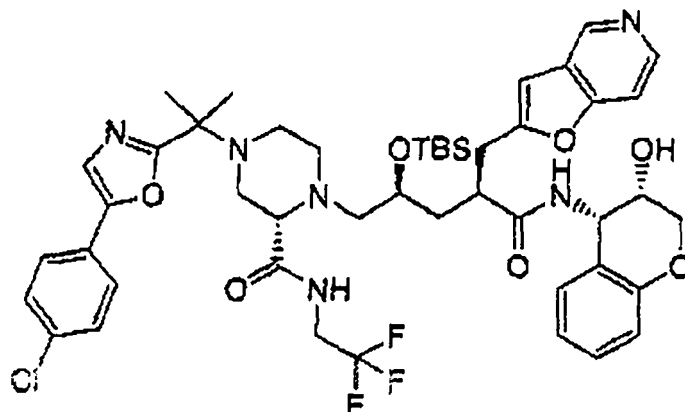
Se añadió una solución en éter anhidra de HCl (38 μ l; 0,38 mmol) a una solución agitada del estannano de la Etapa B anterior (104 mg; 0,13 mmol) en MeOH seco (2 ml). Después de 45 minutos la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera. El secado (Na₂SO₄), filtración y eliminación del disolvente a vacío y purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH al 4%/CH₂Cl₂) proporcionó el compuesto deseado. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,58 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 2,15-2,19 (m complejo, 2H), 2,55-2,61 (m complejo, 2H), 2,68-2,84 (m complejo, 4H), 2,88-3,02 (m complejo, 3H), 3,14 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,34 (1/2ABX, J=4,5, 15,3 Hz, 1H), 3,62-3,68 (m complejo, 1H), 4,13-4,19 (m complejo, 1H), 4,58 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,38 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,54 (d, J=8,5 Hz, 2H), 8,45 (s ancho, 1H), 8,63 (s ancho, 1H), 8,86 (s ancho, 1H); espectro de masas de ionización por electronebulización: *m/e* 660,2 (MH⁺ calculado para C₃₂H₃₄ClF₃N₅O₅, 660,2).

Etapa D



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 109 Etapa H, empleando el compuesto de la Etapa C anterior (58 mg; 0,088 mmol) y LiOH acuoso (100 μ l; 0,097 mmol) en dimetoxietano seco (1,5 ml). Después de eliminar los disolventes como antes, se trató la sal de litio (como en el Ejemplo 109 Etapa H) con imidazol (120 mg; 1,76 mmol) y TBSCl (133 mg; 0,88 mmol) en DMF seco (1,5 ml). Tras el tratamiento, el producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (elución con gradiente 5% a 10% de MeOH/CH₂Cl₂); espectro de masas de ionización por electronebulización: *m/e* 792,1 (MH⁺ calculado para C₃₈H₅₀ClF₃N₅O₆Si, 792,3).

Etapa E



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 109 Etapa I, empleando el compuesto de la Etapa D anterior (~0,088 mmol) en NMP seca (1,3 ml), DIEA (46 μ l; 0,26 mmol), HOBt (27 mg; 0,20 mmol), el aminocromanol obtenido del Ejemplo 1 Etapa L (18 mg; 0,11 mmol) y HBTU (50 mg; 0,13 mmol). Después de tratamiento, la cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH al 1,5%/EA) proporcionó el producto deseado. Se eliminó la NMP residual que quedaba por disolución en EtOAc seguido por lavado con agua (2x), salmuera, secado (MgSO_4), filtración y eliminación del disolvente a vacío como antes proporcionando el producto deseado que se usó sin purificación adicional; espectro de masas de ionización por electronebulización: m/e 939,4 (MH^+ calculado para $\text{C}_{47}\text{H}_{59}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}_7\text{Si}$, 939,4).

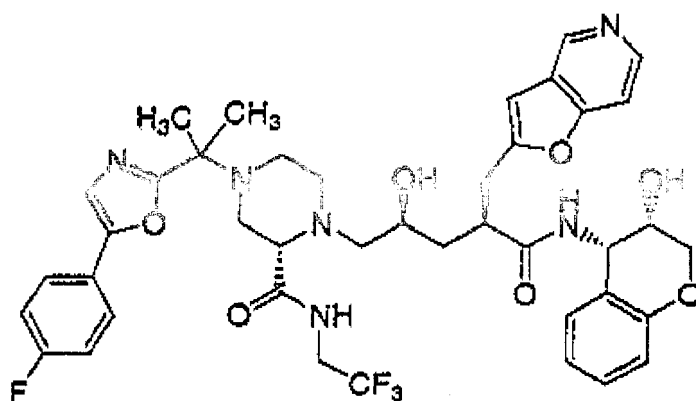
Etapa F

(\alpha S, \gamma S, 2S)-4-[1-[5-(4-clorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]-N-[(3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il]-\alpha-(furo[2,3-c]piridin-3-ilmetil)-\gamma-hidroxi-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 109 Etapa J, empleando el intermedio de la Etapa E anterior (47 mg; 0,05 mmol) y TBAF (125 μ l; 0,125 mmol) en THF seco (1,0 ml). Después de tratamiento, la purificación por MPLC (columna Lobar; gradiente lineal de 10% a 90% de MeCN/ H_2O) proporcionó el compuesto del epígrafe después de liofilización. RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD): δ 1,44 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,08 (m, 1H), 2,35-2,49 (m complejo, 4H), 2,62 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,87 (d, $J=9,9$ Hz, 1H), 2,95-3,02 (m complejo, 2H), 3,08 (dd, $J=3,0, 7,3$ Hz, 1H), 3,17-3,25 (m complejo, 2H), 3,74-3,81 (m complejo, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,93-4,09 (m complejo, 3H), 5,22 (d, $J=4,1$ Hz, 1H), 6,74 (m, 2H), 6,80 (t aparente, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,09 (t aparente, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,14, (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,50 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 8,32 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 8,74 (s, 1H); espectro de masas de ionización por electronebulización: m/e 825,1 (MH^+ calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{45}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}_7$, 825,3).

Ejemplo 113

(\alpha S, \gamma S, 2S)-4-[1-[5-(4-fluorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]-N-[(3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il]-\alpha-(furo[2,3-c]piridin-3-ilmetil)-\gamma-hidroxi-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida



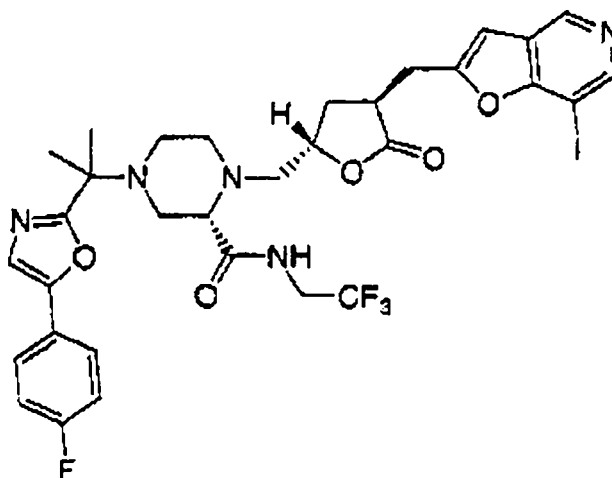
Etapa A

5

10

15

20



25 Este intermedio se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 109 Etapa G, empleando el acetileno del Ejemplo 110 Etapa D (225 mg; 0,41 mmol), 3,5-diiodo-4-hidroxipiridina (156 mg; 0,45 mmol) en piridina seca (2,75 ml) y Cu_2O (76 mg; 0,53 mmol). Después de tratamiento, la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (elución con gradiente EtOAc al 75%/hexano hasta EA al 100% hasta MeOH al 5%/EtOAc) proporcionó el compuesto deseado. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 1,58 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,19-2,28 (m complejo, 2H), 2,56-2,62 (m complejo, 2H), 2,72-2,79 (m complejo, 3H), 2,84-2,92 (m complejo, 2H), 2,95-3,04 (m complejo, 2H), 3,18-3,21 (m complejo, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,39 (1/2ABX, $J=4,5$, 15,4 Hz, 1H), 3,62-3,68 (m complejo, 1H), 4,12-4,19 (m complejo, 1H), 4,64 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,14 (t aparente, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 8,72 (m, 3H); espectro de masas de ionización por electronebulización: m/e 770,1 (MH^+ calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{F}_4\text{IN}_5\text{O}_5$, 770,1).

35

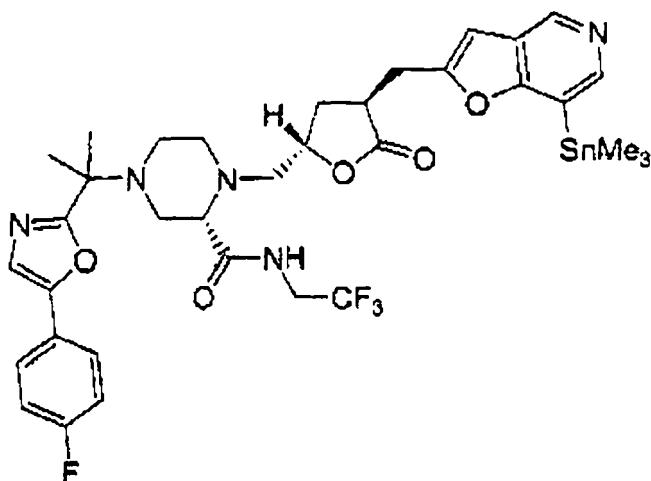
Etapa B

40

45

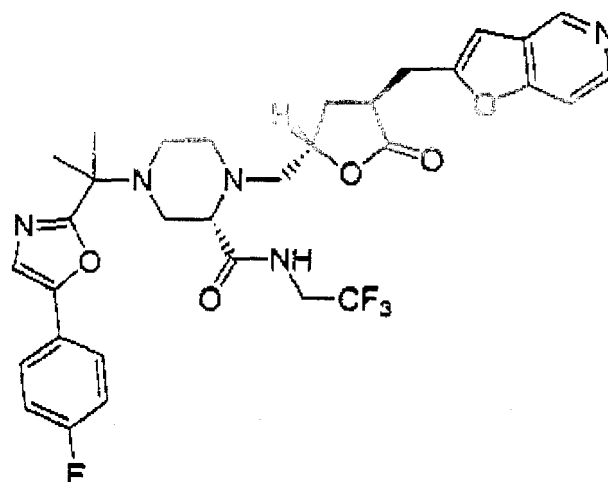
50

55



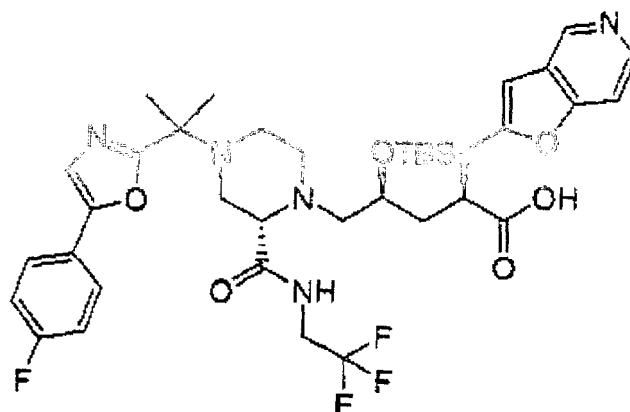
60 El estannano se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 112 Etapa B, empleando el yoduro obtenido en la Etapa A anterior (270 mg; 0,35 mmol) en tolueno seco (2,3 ml), hexametildiestañio (75 μl ; 0,39 mmol), PPh_3 (3 mg; 0,011 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (20 mg; 0,018 mmol) durante 2,5 horas. Después de tratamiento, la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH al 4%/CH₂Cl₂) proporcionó el compuesto deseado. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 0,44 (s, 9H), 1,57 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 2,12-2,20 (m complejo, 2H), 2,53-2,59 (m complejo, 2H), 2,67-2,84 (m complejo, 4H), 2,87-2,94 (m complejo, 2H), 3,01 (1/2ABX, $J=8,9$, 15,1 Hz, 1H), 3,08-3,14 (m complejo, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,33 (1/2ABX, $J=4,3$, 15,3 Hz, 1H), 3,60-3,66 (m complejo, 1H), 4,10-4,19 (m complejo, 1H), 4,55 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 7,14 (t aparente, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,59 (m, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,65 (s ancho, 1H), 8,80 (s, 1H).

Etapa C



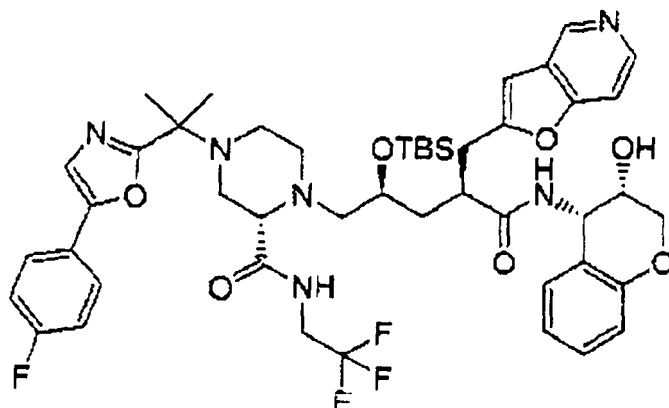
Este intermedio se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 112 Etapa C, empleando el estannano de la Etapa B anterior (200 mg; 0,25 mmol) y HCl en éter (750 μ l; 0,75 mmol) en MeOH seco (4 ml). Después de tratamiento, la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (elución con gradiente MeOH al 4% a 5%/CH₂Cl₂) proporcionó el compuesto deseado. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 1,58 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 2,15-2,19 (m complejo, 2H), 2,55-2,60 (m complejo, 2H), 2,68-2,85 (m complejo, 4H), 2,87-3,02 (m complejo, 3H), 3,12-3,17 (m complejo, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,34 (1/2ABX, J=4,6, 15,4 Hz, 1H), 3,58-3,68 (m complejo, 1H), 4,12-4,19 (m complejo, 1H), 4,57 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 7,15 (t aparente, J=8,7 Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,38 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,59 (m, 2H), 8,48 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,66 (s ancho, 1H), 8,86 (s, 1H); espectro de masas de ionización por electronebulización: *m/e* 644,2 (MH⁺ calculado para C₃₂H₃₄F₄N₅O₅, 644,2).

Etapa D



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 109 Etapa H, empleando el compuesto de la Etapa C anterior (130 mg; 0,20 mmol) y LiOH acuoso (220 μ l; 0,21 mmol) en dimetoxietano seco (2 ml). Después de eliminar los disolventes como antes, se trató la sal de litio (como en el Ejemplo 109 Etapa H) con imidazol (272 mg; 4,0 mmol) y TBSCI (301 mg; 2,0 mmol) en DMF seco (2 ml). Tras tratamiento e hidrólisis en THF/H₂O (6 ml; 2:1), el producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (elución con gradiente MeOH al 7% a 9%/CH₂Cl₂); *m/e* 776,3 (MH⁺ calculado para C₃₈H₅₀F₄N₅O₆Si, 776,3).

Etapa E



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 109 Etapa I, empleando el compuesto de la Etapa D anterior (~0,20 mmol) en NMP seca (1,0 ml), DIEA (104 μ l; 0,60 mmol), HOBt (61 mg; 0,45 mmol), el aminocromanol obtenido del Ejemplo 1 Etapa L (40 mg; 0,24 mmol) y HBTU (114 mg; 0,30 mmol). Después de tratamiento, la cromatografía en columna ultrarrápida (elución con gradiente MeOH al 1% a 2%/EA) proporcionó el producto deseado.

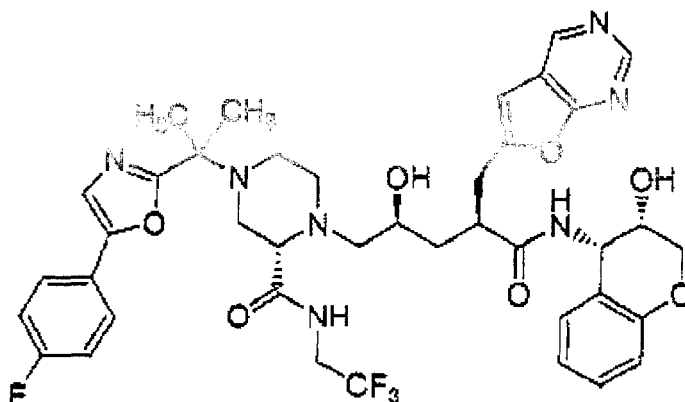
Etapa F

(\alpha S, \gamma S, 2S)-4-[1-[5-(4-fluorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]-N-[(3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirran-4-il]-\alpha-(furo[2,3-c]piridin-3-ilmetil)-\gamma-hidroxi-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

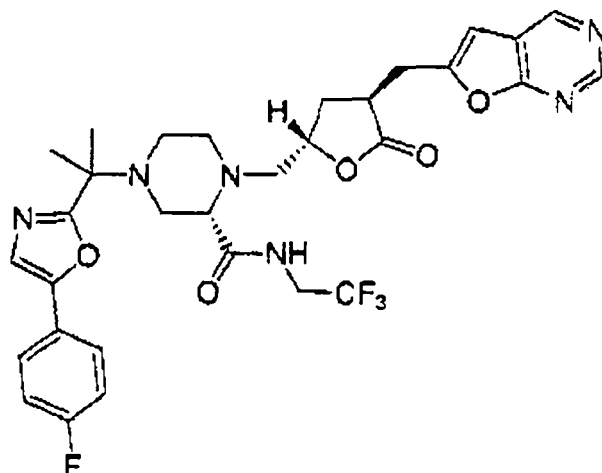
El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 109 Etapa J, empleando el intermedio de la Etapa E anterior (170 mg; 0,18 mmol) y TBAF (405 μ l; 0,405 mmol) en THF seco (3,0 ml). Después de tratamiento, la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (elución con gradiente MeOH al 5% a 6%/CH₂Cl₂) proporcionó el compuesto del epígrafe después de liofilización. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,45 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 2,09 (m, 1H), 2,35- 2,49 (m complejo, 4H), 2,62 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,87 (d, J=11,2 Hz, 1H), 2,95-3,01 (m complejo, 2H), 3,08 (m, 1H), 3,17- 3,24 (m complejo, 2H), 3,74-3,81 (m complejo, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,93-4,00 (m complejo, 1H), 4,02-4,10 (m complejo, 2H), 5,22 (d, J=4,2 Hz, 1H), 6,74 (m, 2H), 6,80 (t aparente, J=7,6 Hz, 1H), 7,09 (t aparente, J=7,7 Hz, 1H), 7,17, (m, 3H), 7,39 (s, 1H), 7,50 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,71 (m, 2H), 8,32 (d, J=5,9 Hz, 1H), 8,74 (s, 1H); espectro de masas de ionización por electronebulización: *m/e* 809,2 (MH⁺ calculado para C₄₁H₄₅F₄N₆O₇, 809,3).

Ejemplo 114

(\alpha S, \gamma S, 2S)-N-[(3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopirran-4-il]-4-[1-[5-(4-fluorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]-\alpha-(furo[2,3-d]pirimidin-6-ilmetil)-\gamma-hidroxi-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

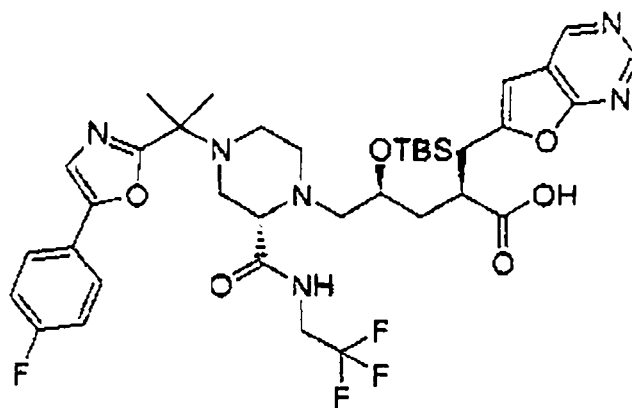


Etapa A



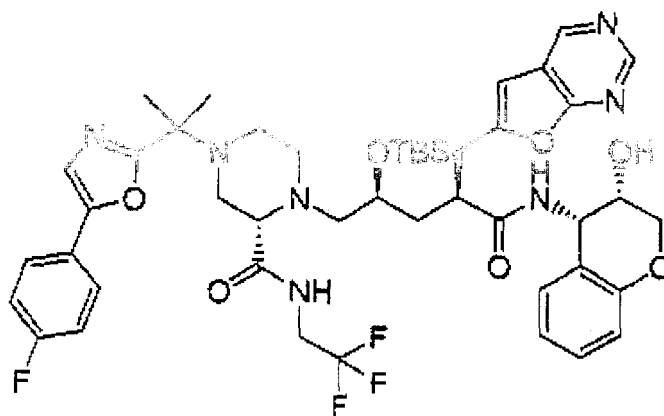
Se añadió $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ (5% en mol; 26 mg), CuI (10% en mol 14 mg) y TEA (0,260 ml; 1,5 mmol) a una solución agitada del acetileno del Ejemplo 111 Etapa D (411 mg; 0,75 mmol) y 5-yodo-pirimidin-4-ol (199 mg; 0,89 mmol) en DMF anhidro (7 ml) en nitrógeno. La reacción se calentó hasta 50°-60°C durante 3 horas. Después de enfriar, se añadieron EtOAc y agua seguido por filtración a través de Celite. La fase orgánica se lavó con agua, solución de NaHCO_3 y salmuera. El secado (MgSO_4), filtración, concentración del disolvente a vacío y purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH al 5%/DCM) proporcionó el producto deseado. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 1,58 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,19-2,28 (m complejo, 2H), 2,56-2,62 (m complejo, 2H), 2,71-2,78 (m complejo, 3H), 2,84-3,04 (m complejo, 4H), 3,16-3,23 (m complejo, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,39 (1/2ABX, $J=4,6$, 15,3 Hz, 1H), 3,62-3,71 (m complejo, 1H), 4,11-4,21 (m complejo, 1H), 4,65 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 7,15 (t aparente, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 8,57 (s ancho, 1H); 8,95 (s, 1 H); 8,96 (s, 1H); espectro de masas de ionización por electronebulización: m/e 645,2 (MH^+ calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_5$, 645,2).

Etapa B



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 109 Etapa H, empleando el compuesto de la Etapa A anterior (226 mg; 0,35 mmol) y LiOH acuoso (397 μl ; 0,385 mmol) en dimetoxietano (4 ml). Después de eliminar los disolventes como antes, se trató la sal de litio (como en el Ejemplo 109 Etapa H) con imidazol (476 mg; 7,0 mmol) y TBSCl (527 mg; 3,5 mmol) en DMF seco (4 ml). Tras tratamiento e hidrólisis en THF/ H_2O (2:1), el producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (elución con gradiente MeOH al 5% a 10%/CH $_2$ Cl $_2$) proporcionando el ácido carboxílico: espectro de masas de ionización por electronebulización: m/e 777,4 (MH^+ calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{49}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_6\text{Si}$, 777,3).

Etapa C



Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 109 Etapa I, empleando el compuesto de la Etapa B anterior (0,23 mmol) en NMP seca (3,0 ml), DIEA (118 μ l; 0,70 mmol), HOBt (71 mg; 0,52 mmol), el aminocromanol obtenido del Ejemplo 1 Etapa L (54 mg; 0,32 mmol) y HBTU (133 mg; 0,35 mmol). Después de tratamiento, la cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH al 5%/DCM) proporcionó el producto deseado. Espectro de masas de ionización por electronebulización: *m/e* 924,5 (MH^+ calculado para $C_{37}H_{49}F_4N_6O_6Si$, 924,4).

Etapa D

($\alpha S, \gamma S, 2S$)-*N*-[$(3S, 4S)$ -3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il]-4-[1-[5-(4-fluorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]- α -(furo[2,3-*d*]pirimidin-6-ilmetil)- γ -hidroxi-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinpentanamida

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 109 Etapa J, empleando el intermedio de la Etapa C anterior (170 mg; 0,18 mmol) y TBAF (405 μ l; 0,405 mmol) en THF seco (3,0 ml). Después de tratamiento, la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH al 5%/CH₂Cl₂) proporcionó el compuesto del epígrafe después de liofilización. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 1,45 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 2,35-2,44 (m complejo, 3H), 2,47 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,87 (d, J=9,8 Hz, 1H), 2,95-3,02 (m complejo, 2H), 3,07 (dd, J= 3,2, 7,3 Hz, 1H), 3,18-3,29 (m complejo, 2H), 3,75-3,82 (m complejo, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,93-4,09 (m complejo, 3H), 5,22 (d, J=4,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J=8,3 Hz, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,81 (t aparente, J=7,6 Hz, 1H), 7,09 (t aparente, J=7,7 Hz, 1H), 7,14-7,20, (m complejo, 3H), 7,32 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 8,80 (s, 1H), 8,92 (s, 1H); espectro de masas de ionización por electronebulización: *m/e* 810,3 (MH^+ calculado para $C_{40}H_{44}F_4N_7O_7$, 810,3).

Ejemplo 115

Preparación de Enzimas

Se diseñaron módulos oligonucleótidos sintéticos de 444 pares de bases de acuerdo con la secuencia de tipo salvaje de pET-3b-HIVPR. Se incorporaron mutaciones puntuales en el ADN con una desviación hacia el uso del codon óptimo en *E. Coli* proporcionando las mutaciones de aminoácidos enumeradas en la Tabla 2 más adelante. Los oligonucleótidos se fusionaron y ligaron en pUC-18 o pUC-19 de Midland Certified Reagent Company. La secuencia primaria se verificó antes de subclonar en un vector de expresión pET-3b a través de los sitios Nde I y Bpu102 I y se reconfirmó por secuenciación de ADN de doble cadena automático. Los clones que portan el ADN mutante se transformaron y expresaron como se ha descrito previamente en Schock *et al.*, J. Biol. Chem. 1996, 271:31957-31963 y Chen *et al.*, J. Biol. Chem. 1995, 270: 21433-21436. Las células se lisaron en Tris-HCl 50 mM, pH 8,0, EDTA 1 mM, NP40 al 0,1%, MgCl₂ 10 mM y 100 μ g/ml de DNasa I usando un procesador microfluidizador (Microfluidics International Corp., Newton, MA). La proteasa mutante se extrajo, se volvió a plegar y se purificó en columnas de afinidad como se ha descrito previamente en Schock *et al.*, J. Biol. Chem. 1996, 271:31957-31963. Se determinaron las concentraciones de proteína por análisis de aminoácidos y la pureza se confirmó por electroforesis en gel SDS.

Ejemplo 116

Ensayo para la inhibición de Proteasa del VIH expresada en microbios

5 Los estudios de inhibición de la reacción de la proteasa (que se expresa en *Eschericia coli*) con un sustrato peptídico [Val-Ser-Gln-Asn-(betanaftil)Ala-Pro-Ile-Val, 0,5 mg/ml en el momento en que se inicia la reacción] se realizaron en acetato sódico 50 mM, pH 5,5, albúmina sérica bovina al 0,1%, DMSO al 3,75% a 30°C durante 1 hora. Se añadieron diversas concentraciones de inhibidor en 2 ml de DMSO a 50 μ l de la solución peptídica en tampón. La reacción se inició mediante la adición de 28 μ l de proteasa 14,3 picomolar (tipo, K-60, Q-60) y 28,6 pM (V-18) en una solución de acetato sódico 50 mM pH 5,5 y albúmina sérica bovina al 0,1%. La reacción se inactivó con 120 μ l de ácido fosfórico al 10%. Los productos de la reacción se separaron por HPLC (C-18 de fase inversa de poro ancho VYDAC de 5 cm C-18, gradiente de acetonitrilo, ácido fosfórico al 0,1%). El grado de inhibición de la reacción se determinó a partir de la altura de los picos de los productos. La HPLC de los productos, sintetizados independientemente, demostraron patrones de cuantificación y la confirmación de la composición del producto. Los compuestos de la invención preparados en los Ejemplos 1-114 presentaron valores de IC₅₀ que variaban en el intervalo de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1 nM frente a la enzima de tipo salvaje. El valor IC₅₀ de indinavir frente a la enzima de tipo salvaje es 0,6 nM (media). Los compuestos de la invención preparados en los Ejemplos 1-114 presentaron valores de IC₅₀ en el intervalo de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 5 nM frente a las enzimas mutantes Q-60, K-60 y V-18. Estos valores de IC₅₀ varían de aproximadamente 4 veces a más de aproximadamente 100 veces más potentes que los valores de 20 a 50 nM obtenidos para indinavir frente a estas mismas enzimas mutantes.

Ejemplo 117

Preparación de Construcciones Virales

30 Se construyeron virus mutantes usando mutagénesis de oligonucleótidos de doble hueco de un subclon del plásmido pWT-6 como se describe en Colonno *et al.*, Proc. Nat'l Acad. Sci. 1988, 85: 5449-5453. Se construyeron clones provirales mutantes infecciosos suclonando el fragmento de 833 pb Apal-Sse83871 que contenía el gen de la proteasa mutagenizada en los sitios correspondientes del plásmido pNL4-3 (véase J. Virol. 1986, 59: 284-291). Después de transfección del clon proviral mutante en células HeLa y el crecimiento de las reservas virales en células linfoides T humanas H9 cocultivadas, se verificó la secuencia completa del gen de la proteasa viral de la población viral mutante como se describe en Nature 1995, 374: 569-571. Los cambios de aminoácidos de la secuencia tipo salvaje para tres de estas construcciones virales se muestran en la Tabla 2.

(Tabla pasa a página siguiente)

Tabla 2 -Secuencias de Proteasa VIH-1 tipo salvaje y mutante

Tipo salvaje	L10	K20	L24	M36	S37	R41	M46	I54	R57	Q58	I62	L63	I64	A71	G73	V77	V82	I84	L90	I93
Q-60	I					K	I	V			V	P		V		I	A		M	L
K-60	I						I	V		E		P	V			I	F		M	L
V-18	I			I	D		I		K			P		V	S			V	M	L

Para más detalles véase Condra et al., J. Virol. 1996, 70: 8270-8276 y Olsen et al., J. Biol. Chem. 1999, 274: 23699-23701.

Ejemplo 118

Ensayo de dispersión celular

Se midió la inhibición de la dispersión de VIH en cultivos celulares de acuerdo con Nunberg *et al.*, J. Virol. 1991, 65: 4887. En este ensayo, se infectaron células linfoides T MT-4 con VIH-1 (tipo salvaje, a no ser que se indique de otro modo) usando un inóculo predeterminado y se incubaron los cultivos durante 24 horas. En este punto, 1% de las células fueron positivas por inmunofluorescencia indirecta. Se lavaron seguidamente las células extensamente y se distribuyeron en placas de cultivo de 96 pocillos. Se añadieron a los pocillos diluciones de inhibidor en serie a la mitad y se continuaron los cultivos durante 3 días más. A los 4 días después de la infección, el 100% de las células en los cultivos control estaban infectadas. La acumulación de p24 de VIH-1 esta directamente relacionada con la dispersión de virus. La concentración inhibidora del cultivo celular se definió como la concentración inhibidora en nanomoles/litro que redujo la dispersión de la infección al menos en un 95% o CIC₉₅. Los compuestos de la invención preparados en los Ejemplos 1-114 presentaron valores de CIC₉₅ en el intervalo de menos de aproximadamente 8 a aproximadamente 50 nM frente a la construcción viral de tipo salvaje. La CIC₉₅ de indinavir frente a la construcción viral de tipo salvaje varía de 50 a 100 nM. Los compuestos de la invención preparados en los Ejemplos 1-114 presentaron valores de CIC₉₅ en el intervalo de aproximadamente 8 a aproximadamente 125 nM frente a las construcciones virales Q60, K-60 y V-18. Estos valores de CIC₉₅ varían de aproximadamente 4 veces a más de aproximadamente 100 veces más potentes que los valores mayores que 1000 nM obtenidos para indinavir frente a las mismas construcciones virales.

Ejemplo 119

25 *Inhibición de la dispersión viral**A. Preparación de suspensión de células MT-4 infectadas por HIV*

Se infectan células MT el Día 0 a una concentración de 250.000 por ml con una dilución 1:1000 de solución patrón de la cepa de HIV-1 IIIB (final 125 pg de p24/ml; suficiente para proporcionar <1% de células infectadas el día 1 y 25-100% el día 4). Se infectan las células y se reproducen en el siguiente medio: RPMI 1640 (Whittaker BioProducts), suero bovino fetal inactivado al 10%, glutamina 4 mM (Gibco Labs) y Penicilina-Estreptomicina 1:100 (Gibco Labs). La mezcla se incuba durante la noche a 37°C en atmósfera de CO₂ al 5%.

35 *B. Tratamiento con inhibidores*

Se prepara una matriz de concentraciones en el intervalo nanomolar de las combinaciones en parejas. El día 1, se añaden alícuotas de 125 ml de inhibidores a volúmenes iguales de células MT-4 infectadas con VIH (50.000 por pocillo) en una placa de cultivo celular de microvaloración de 96 pocillos. La incubación de prolonga durante 3 días a 37°C en atmósfera de CO₂ al 5%.

45 *C. Medida de la dispersión de virus*

Usando un pipeteador multicanal, se resuspenden las células sedimentadas y se recuperan 125 ml en una placa de microvaloración separada. El sobrenadante se ensaya para determinar el antígeno p24 de VIH.

Se mide la concentración de antígeno p24 de VIH por un inmunoensayo enzimático, descrito como sigue. Se añaden alícuotas de antígeno p24 a medir a micropocillos revestidos de un anticuerpo monoclonal específico para el antígeno del núcleo del VIH. Se lavan los micropocillos en este punto y en las etapas apropiadas siguientes. Se añade entonces el anticuerpo específico de VIH biotinilado, seguido por conjugado de estreptavidina-peroxidasa de rábano picante. Se produce una reacción de color por la adición de peróxido de hidrógeno y sustrato tetrametilbencidina. La intensidad del color es proporcional a la concentración del antígeno p24 de VIH.

55

Cálculo del grado de sinergia

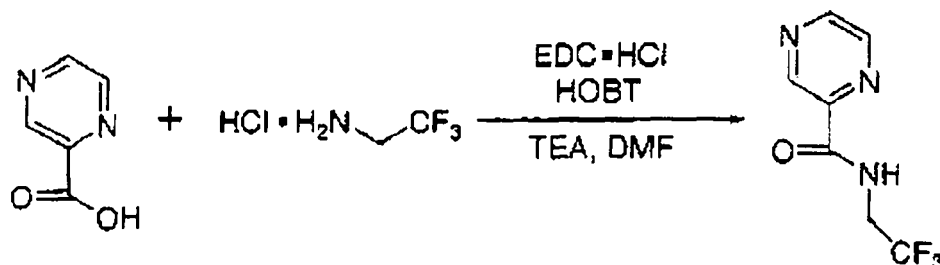
Cuando existe sinergia, se encuentra que las combinaciones en parejas de inhibidores presentan una inhibición notablemente potenciada de dispersión de virus, en comparación a cada uno de los inhibidores solos, o en comparación a la simple inhibición aditiva de cada inhibidor. Los datos se procesan como sigue: se calculan las relaciones de concentración inhibidora fraccional (FIC) de acuerdo con Elion, *et al.*, J. Biol. Chem. 1954, 208: 477. La suma mínima de FIC, que es la sinergia máxima, se determina para diversas combinaciones en parejas. A menor número, mayor es la sinergia.

65

Ejemplo 120

Preparación de 4-(terc-butiloxicarbonil)-2(S)-((2,2,2-trifluoroetil)aminocarbonil) piperazina

Etapa Uno

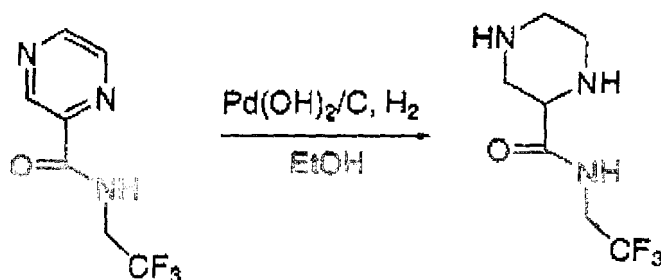
Preparación de la pirazinamida

Se suspendió ácido pirazin-2-carboxílico (1204 g) en DMF (4,8 l, 4 mUg de ácido). Se añadieron entonces 2,2,2-trifluoroetilamina-HCl (TFEA-HCl) (1200 g), 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (60 g) y trietilamina (TEA) (1410 ml) secuencialmente (exotermia tras la adición de TEA, enfriamiento del matraz con baño de hielo y mantenimiento de la temperatura por debajo de 35°C). La reacción se enfrió hasta 15°C y se añadió en varias porciones durante 15-30 minutos 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida-HCl (EDC-HCl) (1940 g). La temperatura de la reacción se mantuvo por debajo de 35°C. Cuando la reacción parecía haberse completado (aproximadamente dos horas, <5% de ácido pirazin-2-carboxílico por ensayo LC), la mezcla de reacción (suspensión amarillo/blanco) se diluyó con K₂CO₃ al 10% en agua (24 l, 20 ml/g de ácido) y se mantuvo la suspensión de reacción por debajo de 35°C. Se enfrió la reacción hasta 10°C, se envejeció durante dos horas y se filtró (ensayo de las aguas madres=3-4 mg/ml). Se lavó la torta del filtro con agua desionizada (12 l, 10 ml/g de ácido) y se secó a vacío (7,44 x 10⁴ Pa) a 40°C con una purga de nitrógeno. Rendimiento teórico de 1816 g. Rendimiento real 1533 g (84%).

RMN de ¹H: (CD₃CN, 400 MHz): δ 9,29 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,82 (d, J= 2,5 Hz, 1H), 8,63 (dd, J= 2,6,1,4 Hz, 1H), 8,40 (s ancho, 1H), 4,14 (dc, J=9,4, 6,8 Hz, 2H).

Condiciones de ensayo HPLC: Columna Waters Xterra RP8, elución con acetonitrilo y fosfato potásico 5 mM ajustado a pH= 8, detección a 220 nm.

Etapa dos

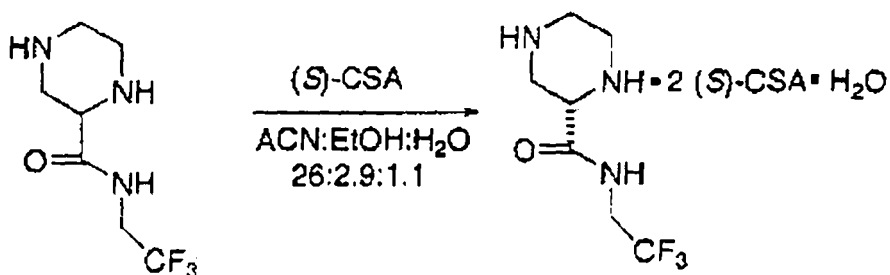
Preparación de la piperazinamida

Se suspendió la piperazinamida (60,2 g 0,268 mol, sin corregir el contenido el agua) en etanol absoluto (550 ml) en un recipiente de hidrogenación de 1,0 l autoclave y se enfrió hasta 15°C. Se añadió Pd(OH)₂ 20%/C, 11,0 g (20% en peso, 50% en peso húmedo) y la reacción se purgó con N₂ tres veces. Se introdujo H₂ (3,44 x 10⁴ Pa manométricos) con agitación y se mantuvo la temperatura a 15°C durante 60 minutos. La temperatura se incrementó entonces hasta 60°C y se aumentó la presión de hidrógeno hasta 2,76 x 10⁵ Pa manométricos y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas más. Se consideró que la reacción se había completado cuando la conversión es >99% por ensayo LC. La mezcla de reacción se filtró a través de Solka-Floc y se lavaron los sólidos de catalizador con etanol 2 X 110 ml. El ensayo del filtrado reunido y las aguas de lavado dio 53,5 g de piperazinamida racémica (Rendimiento = 86%) RMN de ¹H (CD₃CN, 400 MHz): δ 7,58 (s ancho, 1H), 3,90 (dc, J=9,5,6,7 Hz, 2H), 3,24(dd, J=7,9, 5,5 Hz, 1H), 2,96 (dd, J= 12,1, 3,6 Hz, 1H), 2,84-2,78 (m, 1H), 2,77-2,67 (m, 3H), 2,66-2,56 (m, 1H), 1,90 (s, 2 H).

Condiciones de ensayo HPLC: Columna YMC Basic, elución con acetonitrilo y H₃PO₄ acuoso al 0,1%, detección a 210 nm.

Etapa tres

Resolución de la piperazinamida



Se concentró a vacío hasta un volumen final de 40,2 ml (3,9 ml por gramo de pip amida) el filtrado en etanol de la pip amida (116,37 g que contenían 10,3 g de pip amida racémica por ensayo LC) y se diluyó la suspensión con 82,4 ml (8 ml por gramo de pip amida) de acetonitrilo (ACN) y se agitó hasta homogeneidad. Por separado, se disolvió ácido (S)-canfosulfónico ((S)-CSA) (19,26 g, PM= 232,30, 1,7 eq) en 185 ml de ACN (18 ml por gramo de pip amida). Se determinó el contenido de agua de las dos soluciones por valoración de Karl Fisher. Se añadió la solución en CSA a la solución de pip amida generando una pequeña exotermia hasta aproximadamente 31-32°C. Se añadió entonces agua (11,02 ml, 1,118 ml por gramo de pip amida menos el contenido total de agua de las dos soluciones) tal que la relación acetonitrilo:etanol:agua ratio fue 26:2,9:1,1 (v/v/v). Después de 15-30 min comenzaron a formarse sólidos. La solución/suspensión se calentó hasta 72°C hasta disolver totalmente todos los sólidos. La solución amarilla se volvió a enfriar hasta 62°C y se sembró con una suspensión de 10,3 mg de sal de pip amida en 1 ml de acetonitrilo. Después de envejecimiento de dos horas a 62°C, se dejó enfriar la suspensión hasta temperatura ambiente durante la noche (la cristalización fue completa cuando la pérdida a aguas madres fue < 21 mg de pip amida/ml por ensayo LC. La suspensión se filtró y luego se lavó con 2 x 30 ml de solución ACN:EtOH:H₂O [(26:2,9:1,1), (v:v:v)]. La torta húmeda (~13 g, sólido blanco) se secó a 40°C en una estufa de vacío (8,1 x 10⁴ Pa, limpieza con nitrógeno) dando 11,16 g de producto (rendimiento = 33%). Procedimiento de ensayo (Pip Amida) como antes. El ensayo quiral dio un exceso enantiomérico (ee) de 98,0%.

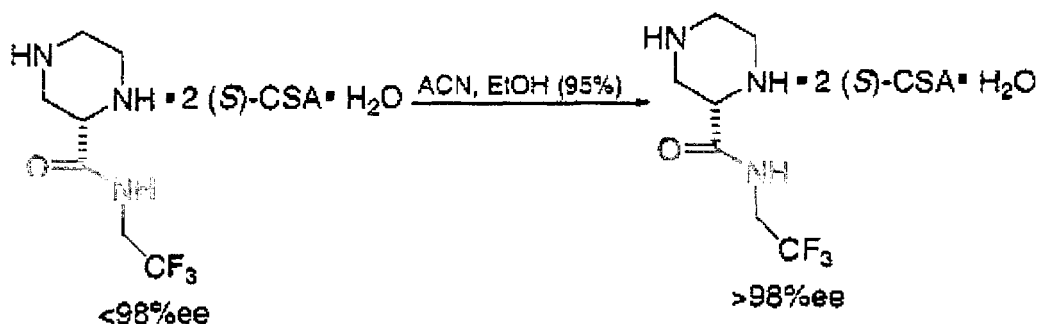
RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz): d 4,84 (s ancho, 5H), 4,64 (dd, J=12,0, 3,6 Hz, 1H), 4,13-3,94 (m, 3H), 3,77 (m, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,54-3,43 (m, 2H), 3,28(d, J= 14,7 Hz, 2H), 2,82 (d, 14,7 Hz, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,12-1,998 (m, 4H), 1,92 (d, J=18,4 Hz, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,09 (s, 6H), 0,87 (s, 6H).

Exceso enantiomérico determinado por HPLC quiral de la mono BOC piperazinamida.

Condiciones del ensayo HPLC: Columna Quiral AGP, elución con acetonitrilo y fosfato potásico 10 mM, pH=6,5, detección a 210 nm.

Etapa cuatro

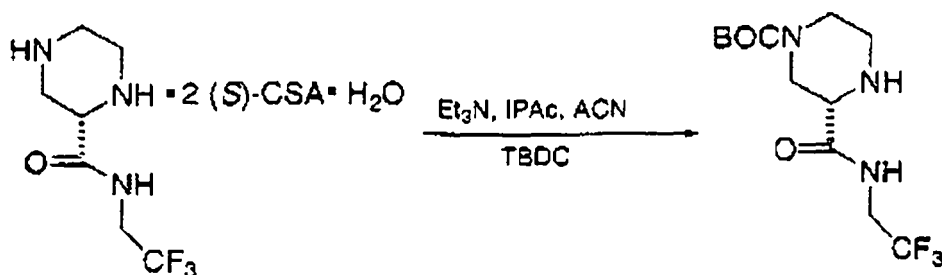
Actualización del ee de sal bis (S)-CSA de (S)-piperazinamida



Se cargó en un matraz de 12 l sal (S)-pip amida (412,87 g) con un exceso enantiomérico menor que 98%, 7,43 l de ACN y 825 ml de EtOH prueba de 190. Se calentó la suspensión hasta 75°C, se envejeció durante 1 h a 75°C (durante el calentamiento la suspensión se espesó considerablemente), luego se dejó enfriar hasta 25°C durante la noche. La suspensión se filtró y se lavó con EtOH (prueba de 190):ACN (10: 90) (2 x 800 ml, 2 ml/g). El sólido blanco se secó en una estufa de vacío a 8,127 x 10⁴ Pa a 40°C con limpieza de nitrógeno dando 400 g de producto con un ee de 99%. Los ensayos (normal y quiral) se realizaron como se ha descrito antes en etapas anteriores.

Etapa cinco

Procedimiento para Protección de (S)-Mono BOC piperazinamida: BOC



Se suspendió sal Bis (S)-CSA piperazinamida (20 g) en una mezcla de 113 ml de acetato de isopropilo (IPAc) y 57 ml de acetonitrilo. Se añadió trietilamina (8,26 ml, 2 eq) y la mezcla se agitó hasta homogeneidad. Se añadió entonces durante 10 minutos una solución de dicarbonato de di-t-butilo (TBDC) (6,46 g, 1,0 eq) en una mezcla de 20 ml de acetato de isopropilo y 10 ml de acetonitrilo (ACN). Después de envejecer durante dos horas se ensayó la solución según fuera necesario por LC (Ensayo de Pip Amida, véase anteriormente), hasta que se completó la reacción (es decir, menor que 5% de material de partida). Cuando se completó la reacción, se añadieron 100 ml de agua y 135 ml de acetato de isopropilo, se separaron las fases resultantes y se concentró la fase orgánica hasta 28 ml. El residuo se diluyó entonces con 28 ml de alcohol isopropílico y se volvió a concentrar hasta 28 ml. Se repitió esto dos veces más. El rendimiento de BOC pip amida fue 87% con una relación mono:bis BOC de 95:5, como se determinó por HPLC.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta=7,39$ (t aparente, $J=6,3\text{Hz}$, 1H), 3,96 (dd, $J=3,5$, 13,4Hz, 1 H), 3,88 (m, 2H), 3,67 (d, $J=11,5\text{Hz}$, 1H), 3,39 (dd, $J=3,8$, 8,6Hz, 1H), 3,13 (dd, $J=8,6$, 13,3Hz, 1H), 3,02 (ancho, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).

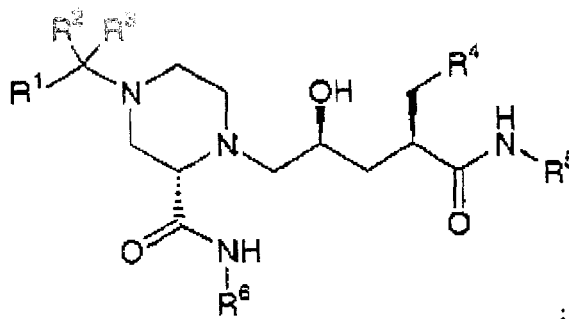
RMN de ^{13}C (CDCl_3 ,) $\delta=171,43$, 154,41, 123,89 (c, $J=78,5\text{Hz}$), 80,16, 57,65, 43,63, 45,6 (ancho), 44,0 (ancho), 40,20 (c, $J=34,7\text{Hz}$), 28,19.

Condiciones de ensayo HPLC: Columna YMC, elución con acetonitrilo y H_3PO_4 acuoso al 0,1%, detección a 210 nm.

Aunque la memoria descriptiva anterior describe los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados a efectos ilustrativos, la práctica de la invención incluye todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones habituales que estén dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



en la que

R¹ es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido; en los que

(i) cada uno de los sustituyentes en arilo sustituido es independientemente

(a) halógeno,

(b) ciano,

(c) hidroxilo,

(d) alquilo C₁-C₆,

(e) alquenilo C₂-C₆,

(f) alquinilo C₂-C₆,

(g) alquilo C₁-C₆ fluorado,

(h) alcoxi C₁-C₆,

(i) alcoxi C₁-C₆ fluorado,

(j) S-(alquilo C₁-C₆),

(k) heterociclo, o

(l) heterociclo sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ fluorado, S-(alquilo C₁-C₆), y NR^aR^b;

(ii) cada uno de los sustituyentes en heteroarilo sustituido es independientemente

(a) halógeno,

(b) ciano,

(c) hidroxilo,

(d) NR^aR^b,

(e) alquilo C₁-C₆,

(f) alquenilo C₂-C₆,

(g) alquinilo C₂-C₆,

(h) alquilo C₁-C₆ fluorado,

5 (i) alcoxi C₁-C₆,

(j) alcoxi C₁-C₆ fluorado,

10 (k) S-(alquilo C₁-C₆),

(l) fenilo,

15 (m) fenilo sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ fluorado y S-(alquilo C₁-C₆),

(l) heterociclo, o

20 (m) heterociclo sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ fluorado, S-(alquilo C₁-C₆), y NR^aR^b, y un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros constituido por átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

25 R² y R³ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄; o R² y R³ conjuntamente con el carbono al que están unidos formando cicloalquilo C₃-C₆;

30 R⁴ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido; en el que cada uno de los sustituyentes en el arilo sustituido es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado, alcoxi C₁-C₆, o heteroarilo; y cada uno de los sustituyentes en heteroarilo sustituido es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado, alcoxi C₁-C₆, o arilo;

35 R⁵ es carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido, en el que cada uno de los sustituyentes en carbocíclico sustituido o heterocíclico sustituido es independientemente halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado, o alcoxi C₁-C₆;

R⁶ es alquilo C₁-C₆ fluorado; y

40 R^a y R^b son cada uno hidrógeno o alquilo C₁-C₄; o R^a y R^b conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos forman azacicloalquilo C₃-C₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R¹ es alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido; en los que

50 (i) cada uno de los sustituyentes en arilo sustituido es independientemente

(a) halógeno,

(b) ciano,

55 (c) hidroxilo,

(d) alquilo C₁-C₆,

60 (e) alqueno C₂-C₆,

(f) alquinilo C₂-C₆,

(g) alquilo C₁-C₆ fluorado,

65 (h) alcoxi C₁-C₆,

(i) heterociclo, o

(j) heterociclo sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado, alcoxi C₁-C₆, y NR^aR^b;

(ii) cada uno de los sustituyentes en heteroarilo sustituido es independientemente

(a) halógeno,

(b) ciano,

(c) hidroxilo,

(d) NR^aR^b,

(e) alquilo C₁-C₆,

(f) alquenilo C₂-C₆,

(g) alquinilo C₂-C₆,

(h) alquilo C₁-C₆ fluorado,

(i) alcoxi C₁-C₆,

(j) fenilo,

(k) fenilo sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado, y alcoxi C₁-C₆,

(l) heterociclo, o

(m) heterociclo sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado, alcoxi C₁-C₆, y NR^aR^b;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

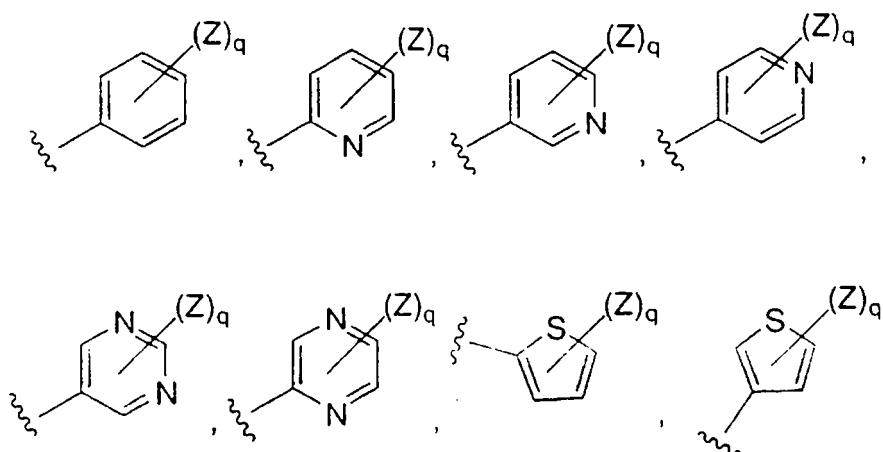
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

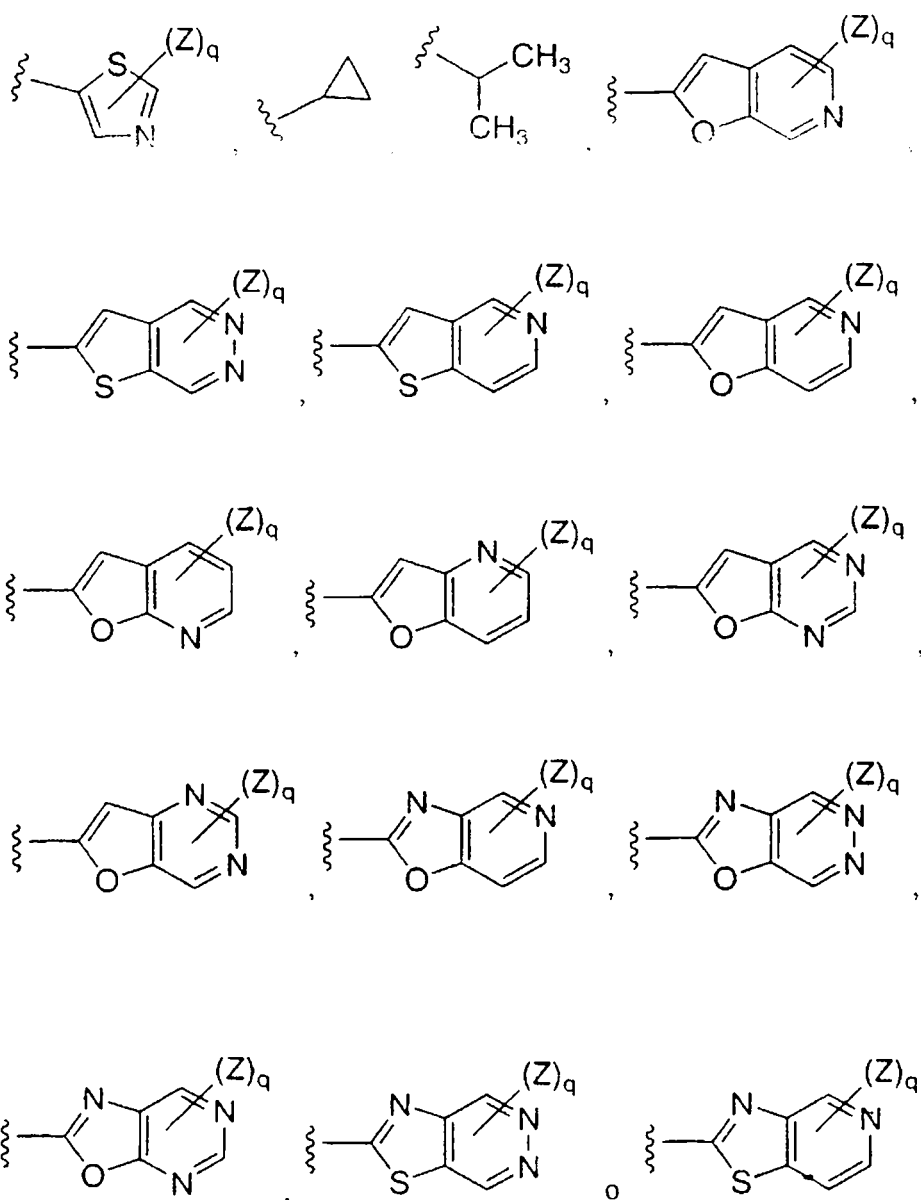
R⁴ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, fenilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido, en el que heteroarilo se selecciona de piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, tiofenilo, tiazolilo, piridofuranilo, pirimidofuranilo, piridotienilo, piridazotienilo, pirodooxazolilo, piridazioxazolilo, pirimidooxazolilo, piridotiazolilo, y piridazotiazolilo; y en el que cada uno de los sustituyentes en fenilo sustituido o heteroarilo sustituido es independientemente halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado, o alcoxi C₁-C₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que

R⁴ es:





cada Z es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, o alcoxi C₁-C₆; y

q es un número entero de 0 a 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

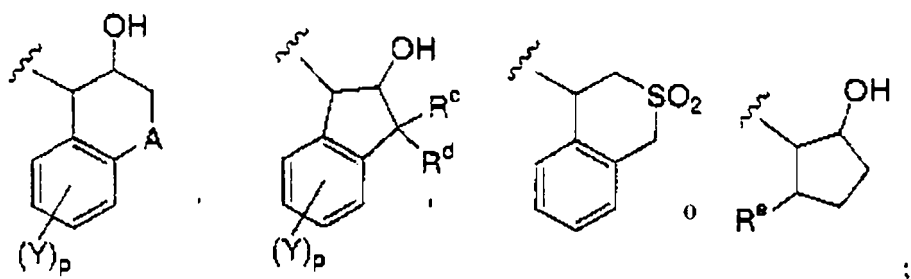
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R⁵ es carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico o heterocíclico sustituido, en el que carbocíclico es ciclo-pentilo, indanilo, o tetralina, y heterocíclico es cromano, tiocromano, o dioxoisotiocromano; en los que cada uno de los sustituyentes en carbocíclico sustituido o heterocíclico sustituido es independientemente halógeno, hidroxi, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado, o alcoxi C₁-C₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en la que

R^5 es



;

en las que

A es CR^cR^d , O, o S;

cada Y es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 fluorado, o alcoxi C_1-C_6 ;

R^c y R^d son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_4 , o R^c y R^d conjuntamente con el carbono al que están unidos de cicloalquilo C_3-C_6 ;

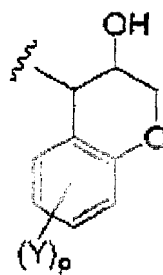
R^e es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alquilo C_1-C_4 fluorado, o fenilo;

p es un número entero de 0 a 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en la que

R^5 es

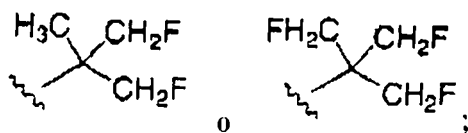
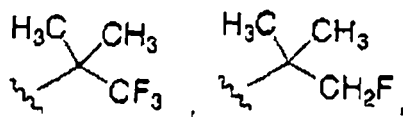
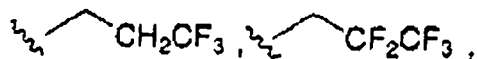
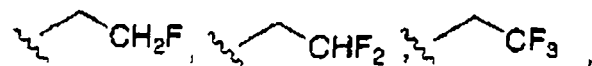


;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

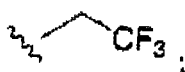
R⁶ es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que

R⁶ es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R¹ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido, en el que heteroarilo es (i) un anillo aromático de 5 ó 6 miembros constituido por átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, S, y O o (ii) un sistema de anillo bicíclico de 8 a 10 miembros constituido por átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, S, y O, en los que al menos uno de los anillos en el sistema bicíclico es un anillo aromático; en el que

(i) cada uno de los sustituyentes en arilo sustituido es independientemente

(a) halógeno,

(b) ciano,

(c) hidroxilo,

(d) alquilo C₁-C₆,

(e) alquenilo C₂-C₆,

5 (f) alquinilo C₂-C₆,

(g) alquilo C₁-C₆ fluorado,

(h) alcoxi C₁-C₆,

10 (i) alcoxi C₁-C₆ fluorado,

(j) S-(alquilo C₁-C₆),

15 (k) heterociclo, o

(l) heterociclo sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, hidroxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ fluorado, S-(alquilo C₁-C₆), y NR^aR^b;

20 (ii) cada uno de los sustituyentes del heteroarilo sustituido es independientemente

(a) halógeno,

25 (b) ciano,

(c) hidroxi,

(d) NR^aR^b,

30 (e) alquilo C₁-C₆,

(f) alquenilo C₂-C₆,

35 (g) alquinilo C₂-C₆,

(h) alquilo C₁-C₆ fluorado,

(i) alcoxi C₁-C₆,

40 (j) alcoxi C₁-C₆ fluorado,

(k) S-(alquilo C₁-C₆),

45 (l) fenilo,

(m) fenilo sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, hidroxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ fluorado, y S-(alquilo C₁-C₆),

50 (l) heterociclo, o

(m) heterociclo sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, hidroxi, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ fluorado, S-(alquilo C₁-C₆), NR^aR^b, y un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros constituido por átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en la que

R¹ es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₁-C₆, fenilo, fenilo sustituido, heteroarilo, o heteroarilo sustituido, en el que heteroarilo es piridilo, metilenodioxifenilo, furanilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, azabenzotiazolilo, azabenzoxazolilo, azabenzofuranilo, azabenzotiofuranilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, indazolilo, pirrolilo, pirazolilo, tiofenilo, o tienotiofenilo; y en el que

(i) cada uno de los sustituyentes en fenilo sustituido es independientemente

(a) halógeno,

(b) ciano,

(c) hidroxilo,

(d) alquilo C₁-C₄,

(e) alquilo C₁-C₄ fluorado,

(f) alcoxi C₁-C₄,

(g) alcoxi C₁-C₄ fluorado,

(h) S-(alquilo C₁-C₄),

(i) heterociclo el cual es un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros insaturado constituido por átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o

(j) heterociclo sustituido el cual es un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros insaturado como se define en (i) sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ fluorado, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ fluorado, S-(alquilo C₁-C₄) y NR^aR^b; y

(ii) cada uno de los sustituyentes en heteroarilo sustituido es independientemente

(a) halógeno,

(b) ciano,

(c) hidroxilo,

(d) NR^aR^b, si y sólo si el heteroarilo es piridilo,

(e) alquilo C₁-C₄,

(f) alquilo C₁-C₄ fluorado,

(g) alcoxi C₁-C₄,

(h) alcoxi C₁-C₄ fluorado,

(i) S-(alquilo C₁-C₄),

(j) fenilo,

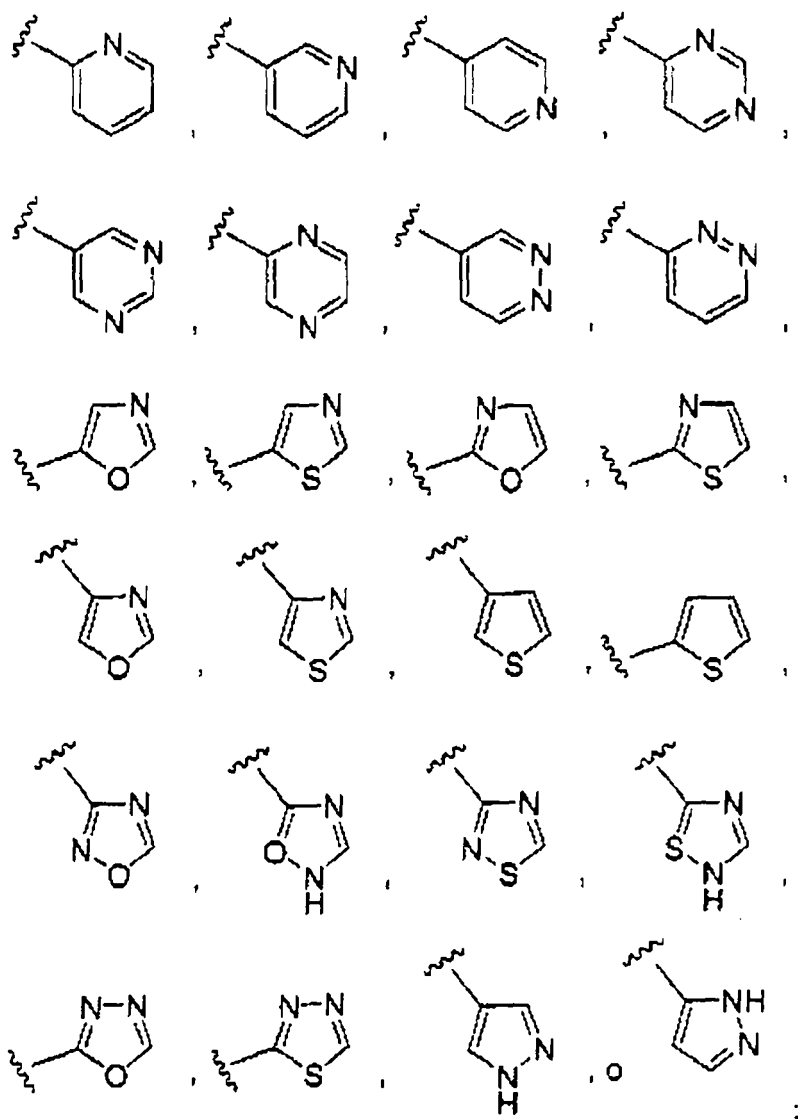
(k) fenilo sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ fluorado, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ fluorado, y S-(alquilo C₁-C₄),

(l) heterociclo el cual es un anillo monocíclico insaturado de 5 ó 6 miembros constituido por átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

(m) heterociclo sustituido el cual es un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros insaturado como se define en (l) sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionado de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ fluorado, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ fluorado, S-(alquilo C₁-C₄), NR^aR^b, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, isoxazolilo, e isotiazolilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

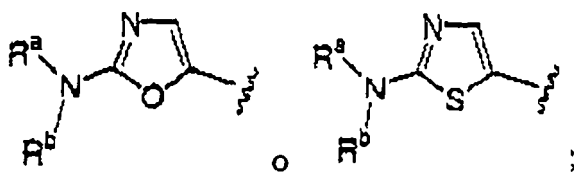
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el heterociclo en (i)(i) y en (ii)(1) es cada uno independientemente



y en el que

el heterociclo sustituido en (i)(j) es heterociclo como se define anteriormente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ fluorado, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ fluorado, y S-(alquilo C₁-C₄); y

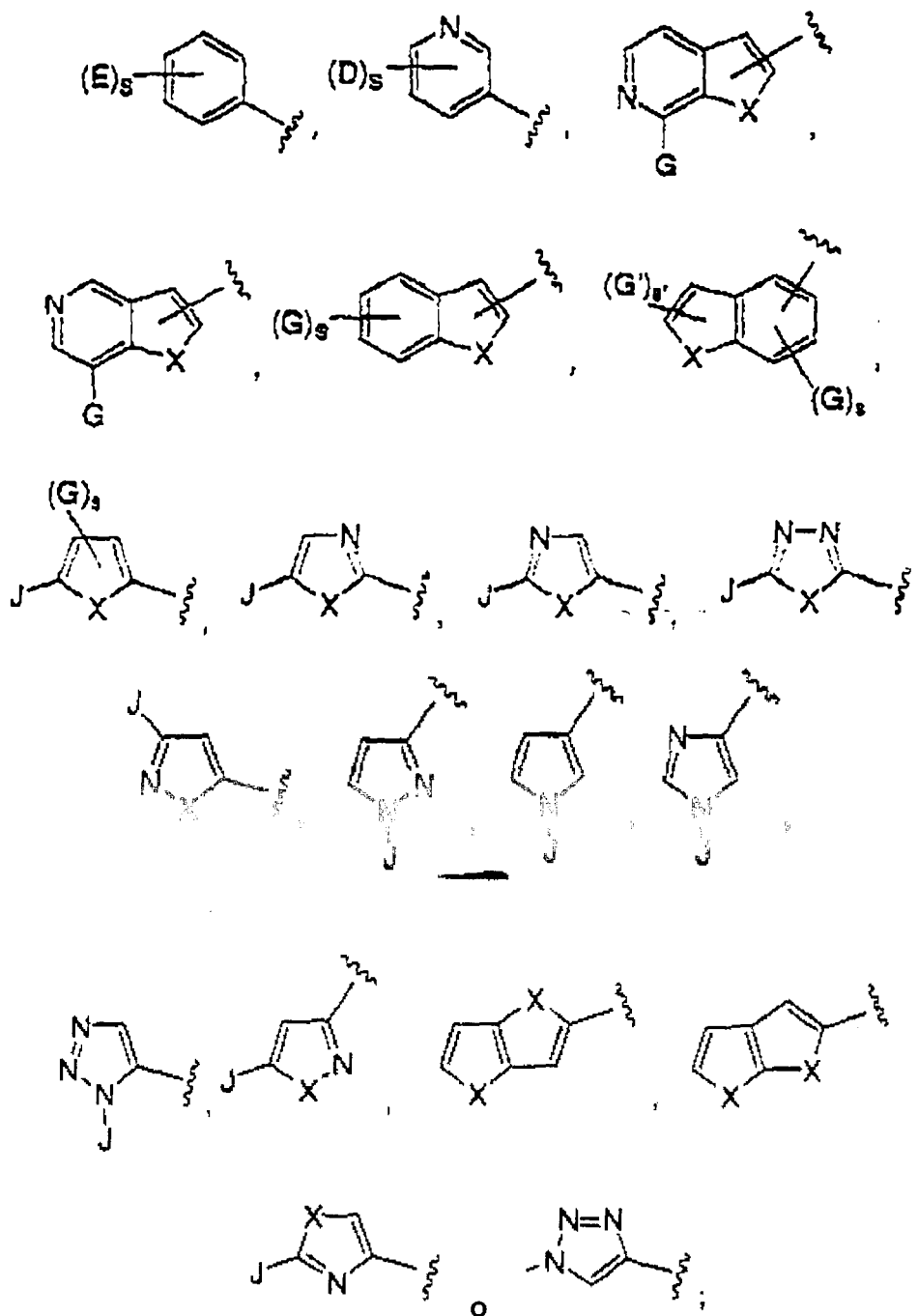
el heterociclo sustituido en (ii)(m) es heterociclo como se define anteriormente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ fluorado, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ fluorado, S-(alquilo C₁-C₄), NR^aR^b, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, pirrolilo, isoxazolilo, e isotiazolilo; o es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R¹ es

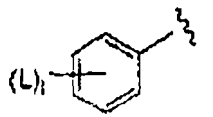


cada D es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, NR^aR^b, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ fluorado, S-(alquilo C₁-C₄), fenilo, fenilo sustituido, heterociclo, o heterociclo sustituido; en los que el fenilo sustituido es fenilo con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, y alcoxi C₁-C₄; y en el que el heterociclo sustituido es heterociclo con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ fluorado, y S-(alquilo C₁-C₄);

cada E es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxí, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, heterociclo, o heterociclo sustituido;

G y G' están cada uno independientemente seleccionados de hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxí, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ fluorado, y alcoxi C₁-C₄;

J es

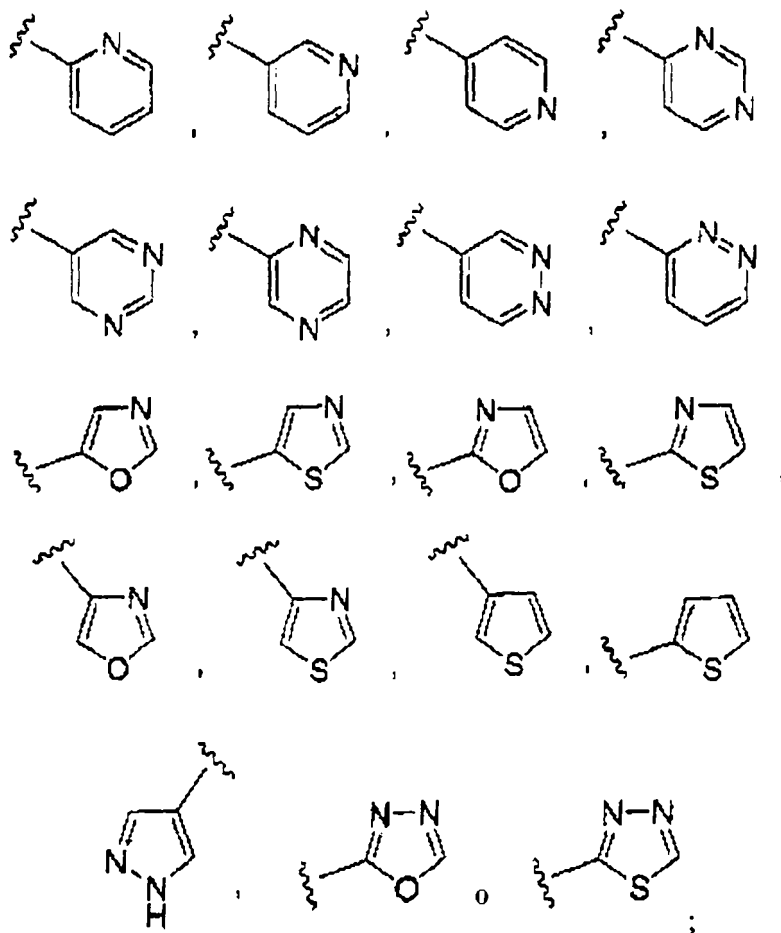


heterociclo, o heterociclo sustituido;

cada L es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxí, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ fluorado, o alcoxi C₁-C₄;

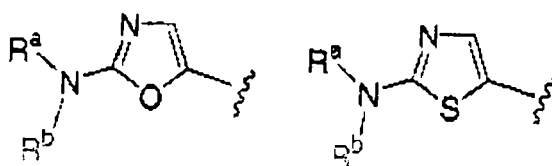
X es O o S;

heterociclo en cada uno de D, E y J es independientemente



heterociclo sustituido en cada uno de E y J es independientemente heterociclo como se define anteriormente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxí, ciano, alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄

fluorado, alcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ fluorado, S-(alquilo C₁-C₄), NR^aR^b, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, pirrolilo, isoxazolilo, e isotiazolilo; o es



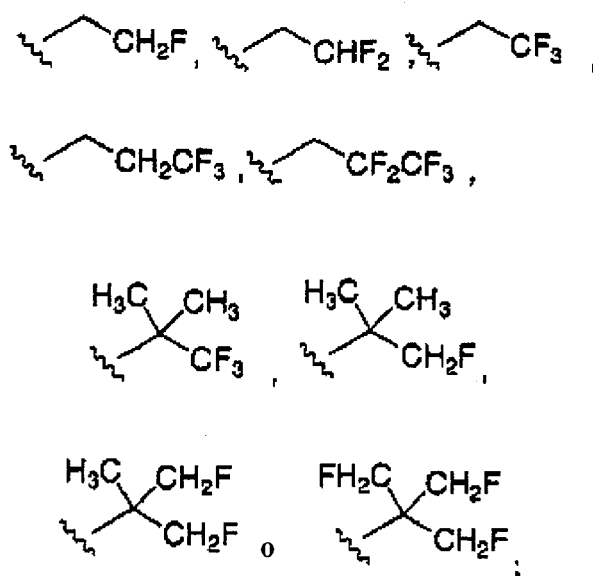
y

s, s', y t son cada uno independientemente números enteros de 0 a 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en el que

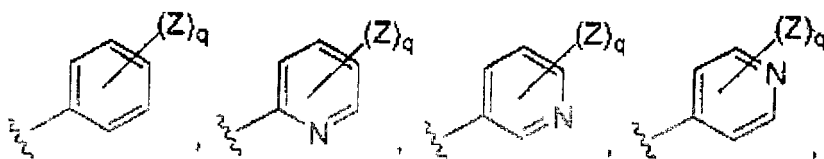
R⁶ es

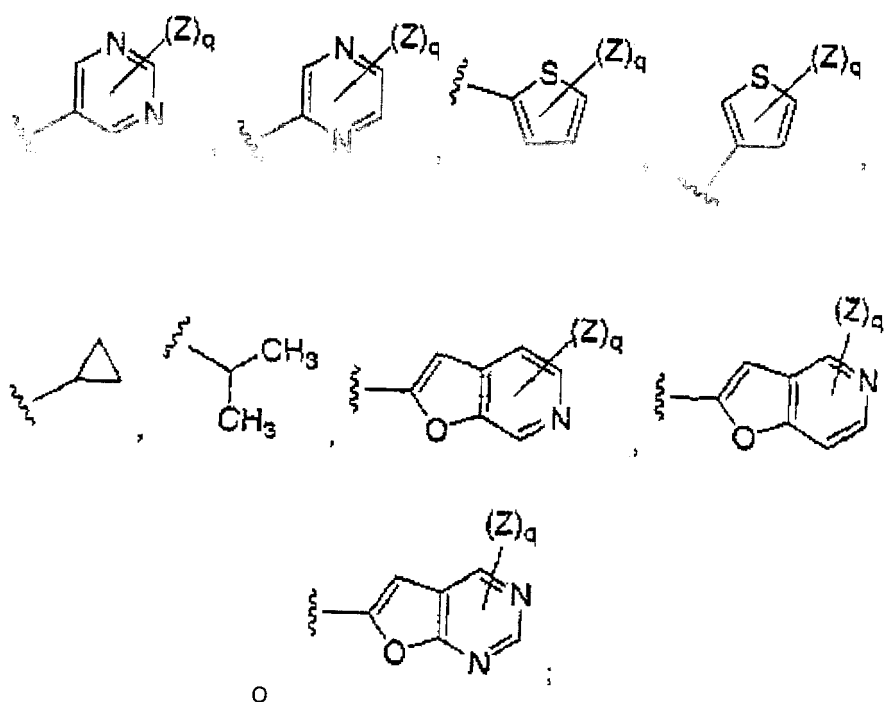


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en el que

R⁴ es





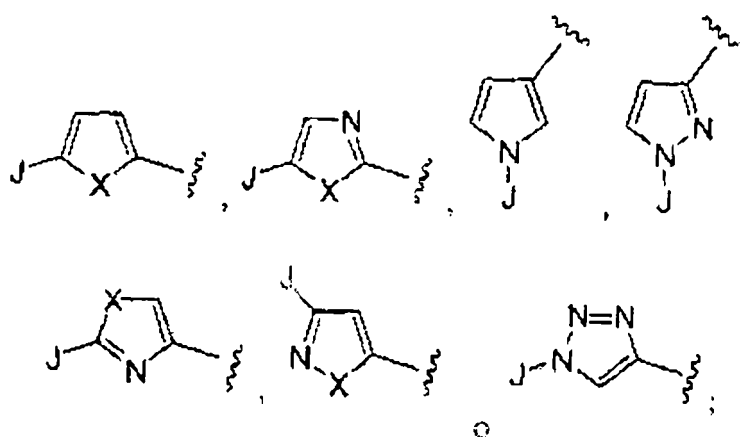
30 cada Z es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , o alcoxi C_1-C_6 ; y

q es un número entero de 0 a 2;

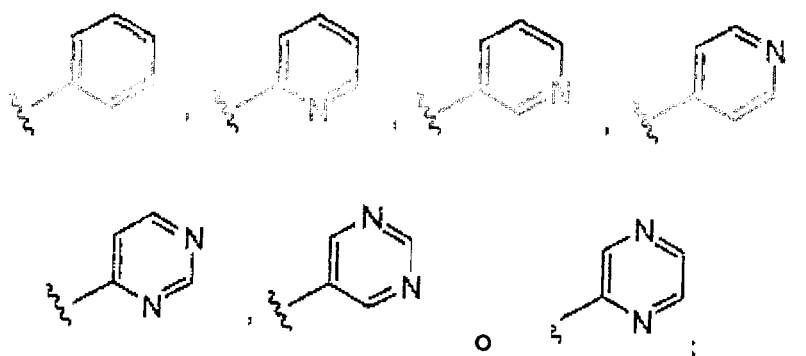
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en el que

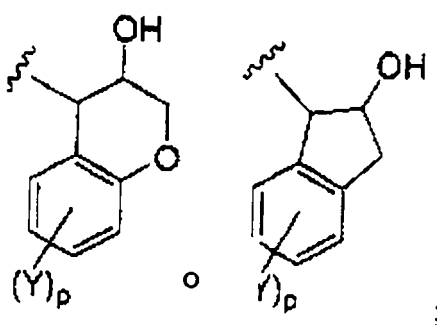
R^1 es



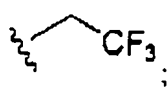
R⁴ es



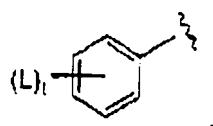
R⁵ es



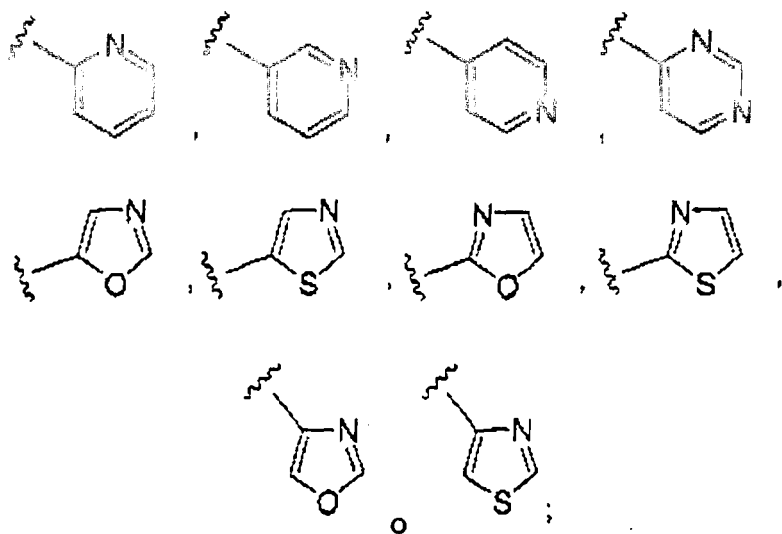
R⁶ es



J es



heterociclo, o heterociclo sustituido;



X es O o S;

p es un número entero de 0 a 2

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, en el que

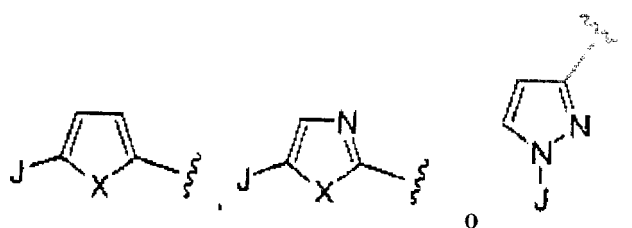
R^2 y R^3 son cada uno independientemente hidrógeno o metilo;

cada L es independientemente hidrógeno, cloro, o flúor;

cada Y es independientemente hidrógeno, cloro, o flúor; y

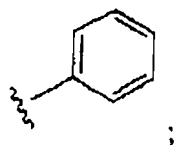
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, en el que

R¹ es

R⁴ es

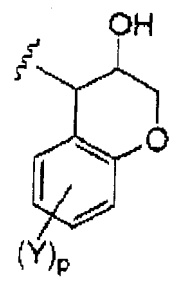
5



10

R⁵ es

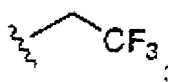
15



20

25

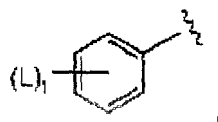
R⁶ es



30

J es

35

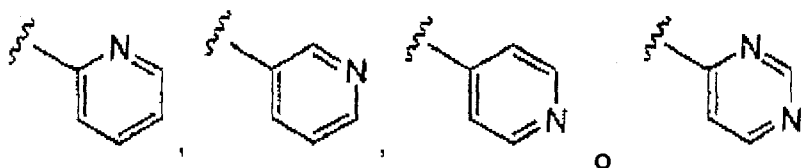


40

heterociclo, o heterociclo sustituido;

heterociclo es

45



50

heterociclo sustituido es heterociclo como se define anteriormente que tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ fluorado, alquilo C₁-C₄ fluorado, -S-CH₃, -N(CH₃)₂, tiazolilo, y oxazolilo;

55

X es O o S;

cada Y es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ fluorado, o alcoxi C₁-C₄; y

60

p es un número entero de 0 a 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en el que

R² y R³ son cada uno independientemente hidrógeno o metilo;

ES 2 295 068 T3

cada L es independientemente hidrógeno, cloro, o flúor;

cada Y es independientemente hidrógeno, cloro, o flúor; y

5 cada uno de los sustituyentes en heterociclo sustituido es independientemente cloro, flúor, metoxi, etoxi, -OCF₃, -OCHF₂, metilo, etilo, n-propilo, -S-CH₃, -N(CH₃)₂, y tiazolilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo constituido por

(($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-4-(1-furo[3,2-c]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

15 ($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-2-[[2-fluoroetil)amino]carbonil]-4-(1-furo[3,2-c]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-1-piperazinapentanamida;

20 ($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzofuran-4-il)-2-[[2-fluoro-1,1-bis(fluorometil)etil]amino]carbonil]-4-(1-furo[3,2-c]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-2-[[[1,1-bis(fluorometil)etil]amino]carbonil]-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-4-(1-furo[3,2-c]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-1-piperazinapentanamida;

25 ($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-4-(1-furo[3,2-c]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[3,3,3-trifluoropropil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-4-(1-furo[3,2-c]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi-2-[[2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-amino]carbonil]- α -(fenilmetil)-1-piperazinapentanamida;

30 ($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-2-[[2-fluoro-1,1-dimetiletil)amino]carbonil]-4-(1-furo[3,2-c]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-1-piperazinapentanamida;

35 ($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((1S,2R)-1,2-dihidro-2-hidroxi-1H-inden-1-il)-4-(1-furo[3,2-c]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((1S,2R)-1,2-dihidro-2-hidroxi-1H-inden-1-il)-2-[[2-fluoroetil)amino]carbonil]-4-[1-furo[3,2-c]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-1-piperazinapentanamida;

40 ($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((1S,2R)-1,2-dihidro-2-hidroxi-1H-inden-1-il)-4-(1-furo[3,2-c]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[3,3,3-trifluoropropil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((1S,2R)-1,2-dihidro-2-hidroxi-1H-inden-1-il)-4-(1-furo[3,2-c]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi-2-[[2,2,3,3,3-pentafluoropropil)amino]carbonil]- α -(fenilmetil)-1-piperazinapentanamida;

45 ($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-(2-benzofuranilmetil)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

50 ($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(3-piridinil)-1-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

55 ($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(3-piridinil)-1-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(5-pirimidinil)-1-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

60 ($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[(3-metil-7-metoxi-4-benzofuranil)metil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

65 ($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[(7-metoxi-2-benzofuranil)metil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonyl]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[(1-fenil-1H-pirrol-3-il)metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

ES 2 295 068 T3

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S,4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[(1-fenil-1*H*-imidazol-4-il)metil]- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-(2-benzofuranilmetil)-*N*-((1*S,2R*)-1,2-dihidro-2-hidroxi-1*H*-inden-1-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((1*S,2R*)-1,2-dihidro-2-hidroxi-1*H*-inden-1-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-(3-piridinilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S,4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[(5-fenil-2-furanil)metil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-(2-benzopiranilmetil)-*N*-((3*S,4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(3-piridinilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S,4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(3-piridinilmetil)-4-(tieno[2,3-*b*]thien-2-ilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-[(2,6-difluorofenil)metil]-*N*-((3*S,4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(3-piridinilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S,4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(3-piridinilmetil)-4-(tieno[3,2-*b*]thien-2-ilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S,4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[(7-metoxi-2-benzofuranil)metil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S,4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(3-piridinilmetil)-4-[[5-(2-tienil)-2-furanil]metil]-2-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S,4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[(1-fenil-1*H*-pirrol-3-il)metil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S,4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-(1-fenil-1*H*-imidazol-4-il)metil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S,4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[[5-(5-metil-2-tienil)-2-furanil]metil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S,4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[(5-fenil-2-furanil)metil]- α -(4-piridinilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-(2-benzofuranilmetil)-*N*-((3*S,4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(4-piridinilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S,4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-[5-(4-piridinil)-2-furanil]etil]- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S,4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[1-[5-(4-piridinil)-1-furanil]etil]-2-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S,4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[1-[5-(4-piridinil)-1-furanil]etil]-2-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S,4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-(1-fenil-1*H*-pirazol-3-il)etil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S,4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-(3-fenil-5-isoxazolil)etil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S,4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-(3-fenil-5-isoxazolil)etil]- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-[(7-clorobenzofuran-2-il)metil]-*N*-((3*S,4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(3-piridinilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S,4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)-4-(1-furo[3,2-*c*]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[(2,2-difluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

ES 2 295 068 T3

- (αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-4-[[5-(2-tiazolil)-3-piridinil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;*
- 5 *(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-4-[[5-(2-oxazolil)-3-piridinil]metil]-α-(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;*
- (αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-4-[[5-(4-tiazolil)-3-piridinil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;*
- 10 *(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-4-[[5-(2-tiazolil)-2-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;*
- (αR,γS,2S)-4-[[5-(5-cloro-3-piridinil)-2-furanil]metil]-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;*
- 15 *(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-4-[(5-fenil-2-furanil)metil]-α-(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]-carbonil]-1-piperazinapentanamida;*
- 20 *(αR,γS,2S)-4-[(4-cloro-5-fenil-2-furanil)metil]-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;*
- (αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-4-[[5-(2-piridinil)-2-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;*
- 25 *(αR,γS,2S)-4-[[5-(5-cloro-2-piridinil)-2-furanil]metil]-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;*
- (αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-4-[[5-(2-metil-4-piridinil)-2-furanil]metil]-α-(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;*
- 30 *(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-4-[[5-(2-etil-4-piridinil)-2-furanil]metil]-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;*
- 35 *(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-4-[[5-(5-oxazolil)-2-furanil]metil]-α-(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;*
- (αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-4-[[1-(4-piridinil)-1H-pirrol-3-il]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;*
- 40 *(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-4-[[1-(3-piridinil)-1H-pirrol-3-il]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;*
- (αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-4-[[5-(4-piridazil)-2-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;*
- 45 *(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-4-[1-metil-1-[3-metil-5-(4-piridinil)-2-furanil]etil]-α-(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;*
- 50 *(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-4-[[5-(2-pirazinil)-2-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;*
- (αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-4-[[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-piridinil]metil]-α-(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;*
- 55 *(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-4-[[5-(2-tienil)-3-piridinil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]-carbonil]-1-piperazinapentanamida;*
- (αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-4-[[5-(3-tienil)-3-piridinil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;*
- 60 *(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-4-[[5-(4-pirimidinil)-2-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;*
- (αR,γS,2S)-4-[(7-clorofuro[3,2-c]piridin-2-il)metil]-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;*
- 65 *(αR,γS,2S)-N-((3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il)-γ-hidroxi-α-(fenilmetil)-4-[[5-(3-piridinil)-2-oxazolil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;*

ES 2 295 068 T3

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(2-piridinil)-2-oxazolil]etil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[1-metil-1-[5-(2-piridinil)-2-oxazolil]etil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-[5-(3-piridinil)-2-oxazolil]etil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[(5-fenil-2-furanil)metil]- α -(5-pirimidinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[(5-fenil-2-furanil)metil]- α -(2-pirazinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[[5-(2-piridinil)-2-furanil]metil]- α -(2-tienilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha S, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[[5-(5-pirimidinil)-2-furanil]metil]- α -(5-tienilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha S, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[[5-(2-piridinil)-2-furanil]metil]- α -(3-tienilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[(5-fenil-2-furanil)metil]- α -(2-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]-carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((1*S*,2*R*)-1,2-dihidro-2-hidroxi-1*H*-inden-1-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(2-piridinil)-2-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-[[5-(5-cloro-2-piridinil)-2-furanil]metil]-*N*-((1*S*,2*R*)-1,2-dihidro-2-hidroxi-1*H*-inden-1-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-[5-(5-cloro-3-piridinil)-2-oxazolil]etil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[1-metil-1-[5-(5-cloro-2-piridinil)-2-oxazolil]etil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[(3-cloro-1-fenil-1*H*-pirrol-3-il)metil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[(4-cloro-1-fenil-1*H*-pirrol-3-il)metil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-(1-fenil-1*H*-triazolil-4-il)etil]- α -(3-fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-(1-fenil-1*H*-triazolil-4-il)etil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-(4*S*-3,4-dihidro-1*H*-2,2-dioxobenzotioipiranil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(5-pirimidinil)-1-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-(4*S*-3,4-dihidro-1*H*-2,2-dioxobenzotioipiranil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(2-piridinil)-2-furanil]metil]-2-[[2,2,2-trifluoroetil)-amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-((3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-[5-(2-metil-4-piridinil)-2-furanil]etil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo constituido por

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il)- γ -hidroxi-4-[1-[5-(5-metoxi-3-piridinil)-2-oxazolil]-1-metiletil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

ES 2 295 068 T3

(α R, γ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il]-4-[1-[5-(5-metil-3-piridinil)-2-oxazolil]-1-metiletil]- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

5 $(\alpha R, \gamma S, 2S)$ -*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]-4-[1-[5-(5-hidroxi-3-piridinil)-2-oxazolil]-1-metiletil]- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-[1-[5-[5-(difluorometoksi)-3-piridinil]-2-oxazolil]-1-metiletil]-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]karbonil]-1-piperazinapentanamida;

10 $(\alpha R, \gamma S, 2S)$ -4-[1-[5-[5-(difluorometil)-3-piridinil]-2-oxazolil]-1-metiletil]-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

(α R, γ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il]-4-[1-[5-(2-fluorofenil)-2-oxazolil]-1-metil-til]- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazina-pentanamida;

(α R, γ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il]-4-[1-[5-(3-fluorofenil)-2-oxazolil]-1-metil-etil]- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

(α R, γ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il]-4-[1-[5-(4-fluorofenil)-2-oxazolil]-1-metil-
20 til]- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

(α R, γ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-[5-(5-etoksi-3-piridinil)-2-oxazolil]-1-metiletil]- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

25 $(\alpha R, \gamma S, 2S)$ -*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirran-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-[5-(5-fluoro-3-piridinil)-2-oxazolil]-1-metiletil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

(α R, γ S,2S)-N-[(3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-[5-(5-etil-3-piridinil)-2-oxazolil]-1-metiletil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-[5-(5-propil-3-piridinil)-2-oxazolil]etil]- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-[4-metil-5-(3-piridinil)-2-oxazolil]etil]- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-[5-(5-metoksi-3-piridinil)-4-metil-2-oxazolil]-1-metiletil]- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida:

40 $(\alpha R, \gamma S, 2S)$ -*N*-[(3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-[5-[5-(metiltio)-3-piridinil]-2-oxazolil]etil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-[5-(5-dimetilamino-3-piridinil)-2-oxazoli]-1-metiletil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil amino] carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-[1-[3-(5-metoksi-3-piridinil)-5-isoxazolil]-1-metiletil]-*N*-[(3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirran-4-il]- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]karbonil]-1-piperazinapentanamida;

(α R, γ S,2S)-4-[1-[2-(5-metoksi-3-piridinil)-4-tiazolil]-1-metiletil]-N-[(3S,4S)-3,4-dihidro-3-hidroksi-2H-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroksi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-[1-[2-(5-cloro-3-piridinil)-4-tiazolil]-1-metiletil]-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirran-4-il]- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

55 $(\alpha R, \gamma S, 2S)$ -4-[1-[2-(3-piridinil)-4-tiazolil]-1-metiletil]-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-[1-(5-metoksi-3-piridinil)-1*H*-pirazol-3-il]-1-metiletil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopirán-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-[1-(5-cloro-3-piridinil)-1*H*-pirazol-3-il]-1-metiletil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

65 $(\alpha R, \gamma S, 2S)$ - N -[($3S, 4S$)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2H-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-[1-(5-fluoro-3-piridinil)-1H-pirazol-3-il]-1-metiletil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S, 4S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-[1-(3-piridinil)-1*H*-pirazol-3-il]-1-metiletil]- α -(fenilmetil)-2-[[2,2,2-trifluoroetil]amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

ES 2 295 068 T3

($\alpha S, \gamma S, 2S$)-4-[1-[5-fenil-2-oxazolil]-1-metiletil]-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- α -(furo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)- γ -hidroxi-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha S, \gamma S, 2S$)-4-[1-[5-(4-clorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- α -(furo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)- γ -hidroxi-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha S, \gamma S, 2S$)-4-[1-[5-(4-fluorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- α -(furo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)- γ -hidroxi-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha S, \gamma S, 2S$)-4-[1-[5-(4-clorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- α -(furo[2,3-*c*]piridin-3-ilmetil)- γ -hidroxi-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha S, \gamma S, 2S$)-4-[1-[5-(4-fluorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- α -(furo[2,3-*c*]piridin-3-ilmetil)- γ -hidroxi-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha S, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]-4-[1-[5-(4-fluorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]- α -(furo[2,3-*d*]pirimidin-6-ilmetil)- γ -hidroxi-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo constituido por

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]-4-(1-furo[3,2-*c*]piridin-2-il-1-metiletil)- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[(5-fenil-2-furanil)metil]- α -(4-piridinilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-(1-fenil-1*H*-pirazol-3-il)etil]- α -(3-piridinilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-4-[[5-(2-piridinil)-2-furanil]metil]-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-4-[[5-(5-cloro-2-piridinil)-2-furanil]metil]-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-metil-1-[5-(3-piridinil)-2-oxazolil]etil]- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-[5-(5-metoxi-3-piridinil)-2-oxazolil]-1-metiletil]- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-[5-(5-fluoro-3-piridinil)-2-oxazolil]-1-metiletil]- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha R, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- γ -hidroxi-4-[1-[1-(5-fluoro-3-piridinil)-1*H*-pirazol-3-il]-1-metiletil]- α -(fenilmetil)-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha S, \gamma S, 2S$)-4-[1-[5-(4-clorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- α -(furo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)- γ -hidroxi-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha S, \gamma S, 2S$)-4-[1-[5-(4-fluorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzoxan-4-il]- α -(furo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)- γ -hidroxi-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha S, \gamma S, 2S$)-4-[1-[5-(4-clorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- α -(furo[2,3-*c*]piridin-3-ilmetil)- γ -hidroxi-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha S, \gamma S, 2S$)-4-[1-[5-(4-fluorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]- α -(furo[2,3-*c*]piridin-3-ilmetil)- γ -hidroxi-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

($\alpha S, \gamma S, 2S$)-*N*-[(3*S*,4*S*)-3,4-dihidro-3-hidroxi-2*H*-1-benzopiran-4-il]-4-[1-[5-(4-fluorofenil)-2-oxazolil]-1-metiletil]- α -(furo[2,3-*d*]pirimidin-6-ilmetil)- γ -hidroxi-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil]-1-piperazinapentanamida;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

23. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

24. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, en la que la composición comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un agente de tratamiento de VIH/SIDA seleccionado del grupo constituido por agentes antivirales contra VIH/SIDA, inmunomoduladores, y agentes antiinfección.

25. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, en la que la composición comprende adicionalmente una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un agente antiviral seleccionado del grupo constituido por inhibidores de transcriptasa inversa de VIH no nucleosídicos e inhibidores de transcriptasa inversa de VIH nucleosídicos.

26. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 25, que comprende adicionalmente una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de proteasa de VIH adicional.

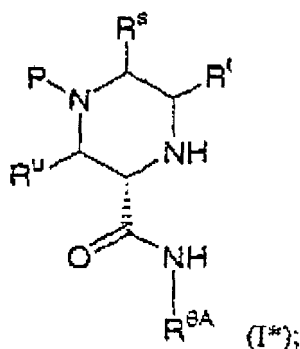
27. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, que comprende adicionalmente un inhibidor de monooxigenasa citocromo P450 en una cantidad efectiva para mejorar la farmacocinética del compuesto.

28. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27, en la que el inhibidor del citocromo P450 se selecciona de indinavir, ritonavir, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

29. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano mediante terapia.

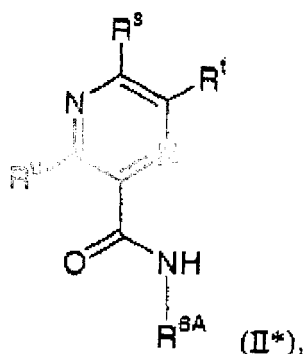
30. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación del medicamento para inhibir proteasa de VIH, o prevenir o tratar infección por VIH o de tratar SIDA.

31. Un procedimiento para preparar una piperazina carboxamida protegida por nitrógeno de fórmula (I*):

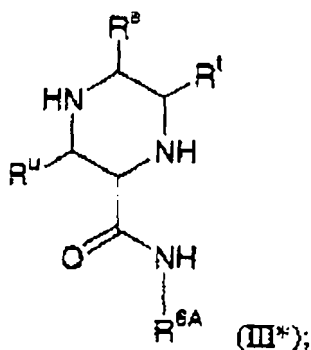


en el que el procedimiento comprende:

(A) hidrogenar una pirazina carboxamida de fórmula (II*):



en un disolvente para obtener la piperazina correspondiente de fórmula (III*):



(B) redissolver el isómero de carboxamida S- del compuesto III* mediante:

(b1) formar una disolución que comprende compuesto III*, un ácido quiral, y disolvente;

(b2) cristalizar a partir de la disolución una sal que contiene predominantemente bien el isómero S- o bien el isómero R-;

(b3) si los cristales de sal precipitados constan predominantemente del isómero deseado, separar los cristales de la sal a partir de las aguas madres; y

(b4) si las aguas madres constan predominantemente del isómero deseado, separar los cristales de las aguas madres y recuperar el isómero de las aguas madres; y

(C) romper la sal cristalina separada del isómero de S-carboxamida tratando la sal con base, y tratar el S-isómero libre con un agente protector de nitrógeno para obtener amida de piperazina (I*);

en la que

P es un grupo protector de nitrógeno;

R^{6A} es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆ fluorado; y

cada uno de R^s, R^t y R^u es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, -C(=O)R^w, -COOR^w, o -C(=O)NR^wR^z, donde R^w y R^z son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄.

32. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 31, en el que en la etapa (b1) el ácido quiral es ácido (S)-canforsulfónico y el disolvente consiste en acetonitrilo, etanol y agua.

33. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 31 ó 32, en el que P es:

(a) (alquil C₁-C₄)-oxicarbonilo,

(b) (cicloalquil C₃-C₈)-oxicarbonilo,

(c) benziloxicarbonilo en el que el bencilo está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₄, -O-alquilo C₁-C₄, y halo,

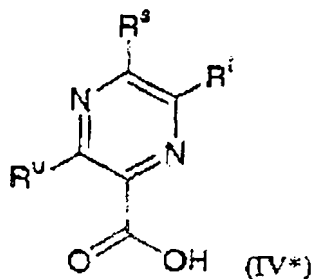
(d) bencilo opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₄, -O-alquilo C₁-C₄, y halo,

(e) trihaloacetilo, o

(f) tri-(alquil C₁-C₄)sililo.

34. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 31, 32 ó 33, que comprende adicionalmente

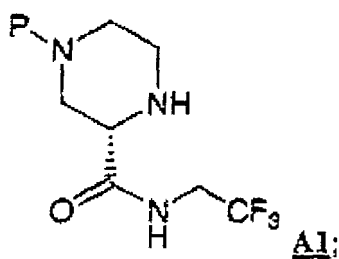
(Z) hacer reaccionar una pirazina de ácido carboxílico de fórmula (IV*):



con $R^{6A}NH_2$, o una sal ácida del mismo, en presencia de un agente de acoplamiento para obtener pirazina carboxamida II*.

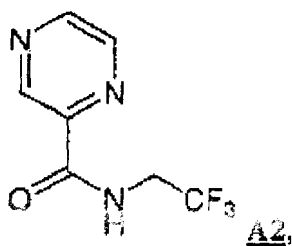
35. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 34, en el que al agente de acoplamiento es dicitohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida, EDC, N,N'-carbonildiimidazol, $POCl_3$, $TiCl_4$, SO_2ClF , o isocianato de clorosulfonilo.

36. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 31, que es un procedimiento para preparar una piperazina carboxamida protegida con nitrógeno de fórmula A1:

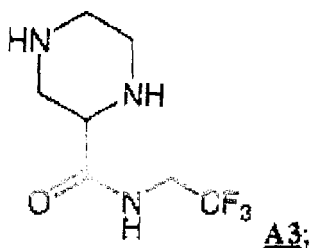


en la que P es un grupo protector de nitrógeno y el procedimiento comprende:

(A) hidrogenar una pirazina carboxamida de fórmula A2:



en un disolvente y en presencia de un catalizador metálico de transición para obtener una piperazina carboxamida de fórmula A3:



(B) redissolver el isómero de S-carboxamida del compuesto A3 mediante:

(b1) formar una solución que comprende el compuesto A3, ácido (S)-canforsulfónico, y disolvente; y

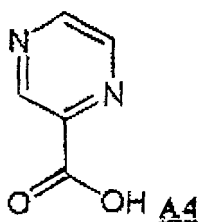
(b2) cristalizar a partir de la solución una sal que contiene predominantemente el isómero S; y

(C) romper la sal cristalina separada del isómero de S-carboxamida tratando la sal con base, y tratar el isómero S de base libre resultante con un agente protector de nitrógeno para obtener A1.

37. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 36, en el que en la etapa (b1) el ácido (S)-canforsulfónico se emplea en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 2,0 equivalentes por equivalente de A3, y el disolvente consiste en acetonitrilo, etanol y agua en el que el agua constituye de aproximadamente el 2 a aproximadamente el 7 por ciento en peso del disolvente y la razón en volumen de acetonitrilo frente a agua está en el intervalo de 9:1 a aproximadamente 6:4.

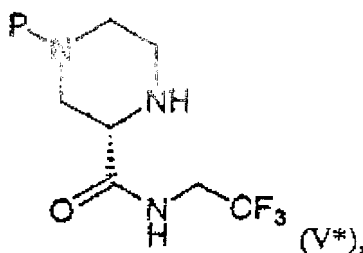
38. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 36 ó 37, que comprende adicionalmente:

(Z) hacer reaccionar una pirazina de ácido carboxílico de fórmula A4:



con $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$, o una sal ácida del mismo, en presencia de EDC y HOBT para obtener pirazina carboxamida A2.

39. Un compuesto de fórmula (V*):



en la que P es un grupo protector de nitrógeno.