



83.649

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CONTESTACION A REPAROS - OBSERVACIONES
APORTACION DE NUEVA DOCUMENTACION A
UNA SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION O
MODELO DE UTILIDAD O DISEÑO INDUSTRIAL

125
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00032264 00000001

Folios: 106

Fecha (GG): 2000-12-11 17:34:24

Trámite : 602 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLETOS

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Solicitud de Patente
Expediente No.00 092.264

124

CONTESTACION: Reparos ☐

Observaciones ☐

Otros ☐

NUEVA DOCUMENTACION APORTADA ☒

☒ PATENTE

☐ MODELO DE UTILIDAD

☐ DISEÑO INDUSTRIAL

TITULO:

COMPUESTOS ANTIPICORNAVIRALES Y COMPOSICIONES, SUS USOS FARMACEUTICOS Y MATERIALES PARA SU SINTESIS

SOLICITANTE:

AGOURN PHARMCEUTICALS, INC.

INDICE DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN

☒ Como complemento de la solicitud estamos anexando ☐

☐ ejemplos los cuales precisan el objetivo de la ☐

☐ invención, y no afectan en ningún sentido el ☐

☐ alcance de la invención. ☐

☐ ☐

☐ ☐

APODERADO: RAMIRO CASTRO DUQUE Código 340

DOMICILIO: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9

TEL: 3-802200

FIRMA:

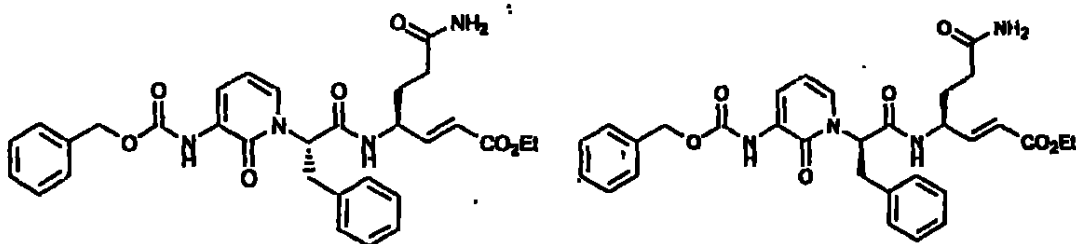
NUMERO DE HOJAS 84

RADICADO POR: Nombres y Apellidos

Diciembre 7, 2000
CPB/aac

EJEMPLO 2

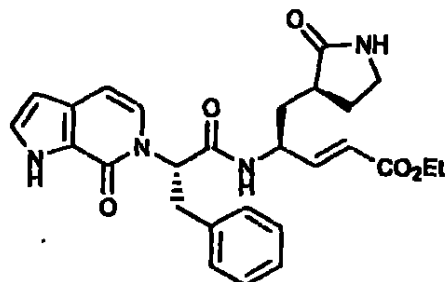
Preparación de una mezcla 1:1. Compuesto 1 (ya indicado) y Compuesto 2: éster etílico de ácido *trans*-(2'*R*,4*S*)-4-[2'-(3"-benciloxicarbonilamino-2"-oxo-2"*H*-piridin-1"-il)-3'-fenilpropionilamino]-6-carbamoilhex-2-enoico



Los productos de título se prepararon de ácido (2*R*)-2-hidroxi-3-fenilpropiónico disponible en el comercio por un proceso análogo al descrito en Ejemplo 22 para la conversión de S1 en producto R2 utilizando intermedios éster bencilico de ácido (2-hidroxipiridin-3-il)carbámico (Ejemplo 1) y AA1 (Ejemplo 23) como corresponda: ¹H-NMR (CDCl₃) (mezcla de isómeros) δ 1.20 (t, *J*=7.0), 1.29 (t, *J*=7.2), 1.64-2.25 (m), 3.08 (dd, *J*= 13.6, 6.4), 3.14 (dd, *J*= 13.6, 7.8), 3.41-3.52 (m), 4.09 (q, *J*=7.2), 4.18 (q, *J*=7.0), 4.39-4.50 (m), 5.16 (s), 5.18 (s), 5.59-5.82 (m), 6.12-6.22 (m), 6.25-6.34 (m), 6.65 (dd, *J*= 15.6, 5.6), 6.70 (dd, *J*= 15.6, 5.3), 7.10-7.41 (m), 7.47-7.58 (m), 7.79-7.86 (m), 7.97-8.07 (m).

EJEMPLO 3

Preparación de Compuesto 3: éster etílico de ácido *trans*-(2'*S*,3"*m**S*,4*S*)-4-[2'-(7"-oxo-1",7"-dihidropirroló[2",3"-c-piridin-6"-il)3'-fenilpropionilamino]-5-(2"*m*-oxopirrolidin-3"*m*-il)pent-2-enoico



Preparación de Intermedio: éster etílico de ácido (2S)-2-(2',2'-dietiloxietilamino)-3-fenilpropiónico

Una solución de éster etílico de L-fenilalanina (8.37 g, 46.8 mmol, 1 equiv), dietil acetal de bromoacetaldehído (10.6 mL, 70.1 mmol, 1.5 equiv) y DIEA (16.2 mL, 93.4 mmol, 2.0 equiv) en DMF (100 mL) se calentaron a 80° C durante 2 días. La solución resultante se enfrió a 23° C, se absorbió en cloroformo (200 mL), se lavó con carbonato de potasio acuoso al 10% (3x50 mL), se secó sobre carbonato de potasio y se concentró. La purificación del residuo mediante cromatografía de gel de sílice proporcionó 7.4 g (54%) del producto. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.13-1.23 (m, 9H), 2.61 (dd, 1H, J= 11.8, 5.9), 2.78 (dd, 1H, J= 11.8, 5.9), 2.96-3.03 (m, 2H), 3.46-3.53 (m, 1H), 3.55-3.70 (m, 4H), 4.18 (q, 2H, J=7.1), 4.57 (t, 1H, J=5.5), 7.19-7.33 (m, 5H).

Preparación de Intermedio: éster etílico de ácido (2S)-2-[2,2-dietoxietil)-(1H-pirrol-2-carbonil)amino]-3-fenilpropiónico

Ácido pirrol-2-carboxílico (0.82 g, 7.41 mmol, 1.42 equiv) en CH₂Cl₂ (30 mL) se trató con cloruro de oxalilo (1.0 mL, 11.1 mmol, 2.13 equiv), seguido por DMF (1 gota). La mezcla de reacción se mantuvo a 23° C de un día para otro, luego se concentró bajo presión reducida. El sólido resultante se absorbió en CH₂Cl₂ (30 mL) y se trató con el intermedio precedente (1.60 g, 5.2 mmol, 1 equiv) y colidina (1.96 mL, 14.8 mmol, 2.85 equiv). La solución resultante se mantuvo a 23° C de un día para otro, luego se absorbió en EtOAc (100 mL) y se lavó consecutivamente con ácido cítrico acuoso saturado (20 mL), bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 mL) y salmuera (2x20 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, luego se concentró para producir 2.18 g de producto crudo. El producto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para dar 1.42 g (68%) de producto. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.15-1.30 (m, 9H), 3.24 (d, 2H, J= 5.8), 3.75-4.43 (m, 2H), 4.15-4.28 (m, 2H), 4.50-4.57 (m, 1H), 5.05 (dd,

128
127

1H, $J=13.6, 5.8$), 6.22-6.24 (m, 1H), 6.56-6.59 (m, 1H), 6.94-6.96 (m, 1H), 7.19-7.33 (m, 5H), 9.76 (s, 1H).

Preparación de Intermedio: éster etílico de ácido (2S)-(7-oxo-1,7-dihidropirrolo[2,3-c]piridin-6-il)-3-fenilpropiónico

Una solución del intermedio precedente (1.04 g, 2.59 mmol) en tolueno (30 mL) se trató con PTSA (5 mg), luego se calentó a reflujo durante 1 hora. La solución se absorbió en EtOAc (100 mL), se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (30 mL), seguidamente salmuera (30 mL), después se concentró. La purificación del residuo mediante cromatografía de gel de sílice dio 0.14 g (18%) de producto. ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.11 (t, 3H, $J=7.1$), 3.25 (dd, 1H, $J=14.2, 9.8$), 3.49 (dd, 1H, $J=14.2, 5.7$), 4.11 (q, 2H, $J=7.1$), 5.57 (dd, 1H, $J=9.6, 5.7$), 6.26 (t, 1H, $J=2.3$), 6.42 (d, 1H, $J=7.2$), 6.70 (d, 1H, $J=7.2$), 7.00-7.20 (m, 6H), 10.33 (s, 1H).

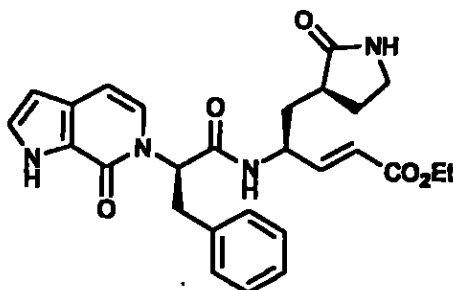
Preparación de Compuesto 3

Una solución del intermedio precedente (0.14 g, 0.45 mmol, 1 equiv) en 1:1 de 1,4-dioxano-agua (5 mL) se trató con hidrato de LiOH (28 mg, 0.68 mmol, 1.42 equiv) y se calentó a reflujo durante 30 minutos. La solución resultante se absorbió en acetato de etilo (50 mL), se lavó con ácido cítrico acuoso saturado (10 mL), seguido por salmuera (2x15 mL), se secó sobre MgSO_4 , luego se evaporó para producir 61 mg del ácido correspondiente. Éste se absorbió en DMF (5 mL), se trató con intermedio Y2 (Ejemplo 25, 49 mg, 0.22 mmol, 0.48 equiv), DIEA (0.07 mL, 0.43 mmol, 0.95 equiv) y HATU (82 mg, 0.22 mmol, 0.49 equiv), luego se mantuvo a 23° C de un día para otro. La solución se absorbió en acetato de etilo (30 mL), se lavó con salmuera (10 mL), luego se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de gel de sílice arrojó 0.12 g (56%) de producto como una mezcla 2:1 de 2S : 2R diastereómeros (Compuestos 3 y 4, respectivamente). Los diastereómeros se separaron mediante HPLC de fase inversa preparatoria (gradiente acetonitrilo- H_2O).

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.28 (t, 3H, $J=7.1$), 1.42-1.65 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 2.20-2.35 (m, 1H), 2.82-2.95 (m, 2H), 3.05-3.25 (m, 2H), 3.53 (dd, 1H, $J=13.8, 7.8$), 4.17 (q, 2H, $J=7.1$), 4.45-4.58 (m, 1H), 5.76-5.90 (m, 2H), 6.32 (t, 1H, $J=2.1$), 6.63 (d, 1H, $J=7.3$), 6.69-6.78 (m, 2H), 7.08-7.35 (m, 7H), 8.11 (d, 1H, $J=7.1$), 11.22 (s, 1H).

EJEMPLO 4

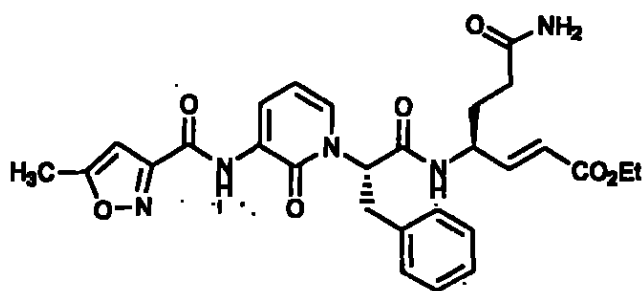
Preparación de Compuesto 4: éster etílico de ácido *trans*-(2'*R*,3'''*S*,4*S*)-4-[2'-(7''-oxo-1'',7''-dihidropirrololo[2'',3''-c-piridin-6''-il)-3'-fenilpropionilamino]-5-(2'''-oxopirrolidin-3'''-il)pent-2-enoico



Véase Ejemplo precedente para la preparación: ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.18 (t, 3H, $J=7.1$), 1.42-1.52 (m, 1H), 1.58-1.70 (m, 1H), 1.90-2.28 (m, 3H), 3.12 (dd, 1H, $J=13.3, 7.1$), 3.20-3.28 (m, 2H), 3.57 (dd, 1H, $J=13.3, 9.0$), 4.07 (q, 2H, $J=7.0$), 4.45-4.58 (m, 1H), 5.80 (d, 1H, $J=15.7$), 6.04 (t, 1H, $J=7.7$), 6.37 (t, 1H, $J=2.3$), 6.48 (s, br, 1H), 6.60-6.80 (m, 2H), 7.00-7.40 (m, 6H), 8.11 (d, 1H, $J=7.8$), 10.61 (s, 1H).

EJEMPLO 5

Preparación de Compuesto 5: éster etílico (J1) de ácido: *trans*-(2'*K*,4*K*)-6-carbamoilo-4-(2'-{3''-[(5'''-metilisoxazol-3'''-carbonilo)amino]-2''-oxo-2''*H*-piridin-1''-il}-3'-fenilpropionilamino)hex-2-enoico



Preparación del Intermedio éster bencílico de ácido (1S)-[1-hidroximetil-3-(tritylcarbamoilo)propil]carbámico (B1)

4-Metilmorfolina (1.89 mL, 17.2 mmol, 1 equiv) y cloroformato de etilo (1.65 mL, 17.3 mmol, 1 equiv) se agregaron a una mezcla disponible en el comercio de Cbz-Gln(Trt)-OH (9.00 g, 17.2 mmol, 1 equiv) en THF (23 mL) a $\square$ 10° C. Luego de agitar 20 minutos, se filtró la mezcla de reacción y el filtrado se añadió gota a gota a una suspensión de NaBH₄ (1.47 g, 38.9 mmol, 2.25 equiv) en H₂O (10 mL) a 0° C. La mezcla resultante se dejó calentar a 23° C y se agitó durante 5 horas. Luego se enfrió nuevamente a 0° C, se mitigó mediante adición cuidadosa de 1 N HCl (30 mL) y luego se porcionó entre MTBE (500 mL) y salmuera (2x100 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para proporcionar el intermedio del título que se empleó sin purificación adicional.

Preparación del Intermedio éster bencílico (C1) de ácido (1S)-[1-(*tert*-butildimetilsilaniloximetil)-3-(tritylcarbamoilo)propil]carbámico

Intermedio B1, preparado antes, se disolvió en DMF (10 mL). Se añadieron imidazol (2.69 g, 39.5 mmol, 2.3 equiv) y cloruro de *tert*-butildimetilsililo (2.86 g, 19.0 mmol, 1.1 equiv). La mezcla de reacción se agitó de un día para otro, luego se diluyó con MTBE (500 mL) y se lavó consecutivamente con 2.5% KHSO₄, H₂O, NaHCO₃, H₂O y salmuera (100 mL cada uno). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de destello (elución de gradiente 25→40% EtOAc en hexanos) para proporcionar el intermedio del título (7.6

g, 7.1%) como un sólido amorfo blanco: IR (cm^{-1}) 3307, 1708, 1660, 1496, 1249; ^1H NMR (CDCl_3) δ -0.01-0.05 (m, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.76-1.93 (m, 2H), 2.29-2.40 (m, 2H), 3.56-3.77 (m, 3H), 5.03-5.16 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 7.18-7.39 (m, 20H); anal. $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$: C, H, N.

Preparación del Intermedio tritilamida (D1) de ácido (2'R,4S)-5-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)-4-(2'-hidroxi-3'-fenilpropionilamino)pentanoico

Intermedio C1 anterior (7.6 g, 12 mmol, 1 equiv) y paladio al 10% en carbono (0.45 g) se suspendieron en EtOH (140 mL) y se hidrogenaron de un día para otro. La mezcla de reacción se mezcló a través de papel Whatman #3, el papel se lavó con EtOH (120 mL) y los filtrados combinados se evaporaron. El residuo se combinó con ácido D-3-fenil-láctico (1.42 g, 12.2 mmol, 1 equiv), $i\text{Pr}_2\text{Net}$ (4.25 mL, 24.4 mmol, 2 equiv) y HATU (4.64 g, 12.2 mmol, 1 equiv) en DMF (35 mL) a 0° C. Luego de agitar 1 hora, la mezcla de reacción se dejó calentar a 23° C y se agitó 20 minutos más. Seguidamente se agregaron 5% KHSO_4 (80 mL) y MTBE (600 mL) y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con H_2O (80 mL) y salmuera (70 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de destello (50% EtOAc en hexanos) para proporcionar el intermedio del título (4.85 g, 62%): IR (cm^{-1}) 3394, 3295, 1666, 1519, 1255, 1114, 1085; ^1H NMR (CDCl_3) δ -0.03-0.02 (m, 6H), 0.85 (s, 9H), 1.70-1.89 (m, 2H), 2.18-2.42 (m, 3H), 2.83 (dd, 1H, $J=13.8, 8.1$), 3.15 (dd, 1H, $J=13.8, 4.0$), 3.40 (dd, 1H, $J=10.0, 4.7$), 3.51 (dd, 1H, $J=10.0, 3.1$), 3.83-3.94 (m, 1H), 4.17-4.23 (m, 1H), 6.79 (d, 1H, $J=8.7$), 7.09 (s, 1H), 7.17-7.32 (m, 20H); anal. $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si} \cdot 0.30\text{H}_2\text{O}$: C, H, N.

Preparación de Intermedio: éster 1-[1'-(*tert*-butildimetilsilaniloximetil)-3'-(tritilcarbamoil)propilcarbamoil]-2-feniletílico de ácido (1'S,2R)-metanosulfónico (E1)

Intermedio D1 anterior (1.96 g, 3.08 mmol, 1 equiv) e $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.752 mL, 4.32 mmol, 1.4 equiv) se disolvieron en CH_2Cl_2 (30 mL) y se enfriaron a -

10° C. Se agregó cloruro de metanosulfonilo (0.286 mL, 3.70 mmol, 1.2 equiv) gota a gota, lentamente, agitando vigorosamente. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (200 mL), se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para proporcionar el intermedio del título que se empleó sin purificación adicional.

Preparación de Intermedio: éster *tert*-butílico de ácido (2-hidroxipiridin-3-il)carbámico (F1)

Una suspensión de paladio al 10% en carbono (0.35 g) y 2-hidroxi-3-nitropiridina (5.00 g, 35.7 mmol, 1 equiv) en EtOH (170 mL) se sometieron a una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. Luego de purgar el tanque de reacción con argón, la mezcla se filtró a través de papel Whatman #3 y el filtrado se evaporó para dar 2-hidroxi-3-aminopiridina que se usó sin purificación adicional. Este material crudo se agitó en THF (100 mL) a 23° C. Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (7.79 g, 35.7 mmol, 1 equiv) y se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 4 horas. Se agregó más dicarbonato de di-*tert*-butilo (6.0 g, 27 mmol, 0.8 equiv) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo de un día para otro. Se evaporó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de destello (elución de gradiente, 50→60% EtOAc en hexanos) para proporcionar el intermedio del título como sólido blanco (6.48 g, 83%): IR (cm⁻¹) 3225, 1725, 1649, 1514; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.52 (s, 9H), 6.33 (dd, 1H, *J*=7.4, 6.6), 7.01 (dd, 1H, *J*=6.6, 1.8), 7.56 (s, 1H), 8.11 (d, 1H, *J*= 7.1), 12.61 (s, 1H); anal. C₁₀H₁₄N₂O₃: C, H, N.

Preparación de intermedio: éster *tert*-butílico de ácido (1''S,2'S)-(1-{1''-(*tert*-butildimetilsilaniloximetil)-3''-(tritolcarbamoil)propilcarbamoil]-2'-feniletil}-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)-carbámico (G1)

Intermedio F1 anterior (0.838 g, 3.99 mmol, 1.3 equiv) se agitó en THF (20 mL). Se añadió hidruro de sodio (dispersión 60% en aceite mineral, 0.148g, 3.70 mmol, 1.2 equiv). Después de agitar 20 minutos, se

agregó una solución de intermedio E1 anterior (1 equiv basado en D1) en THF (15 mL). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 40 horas, pero la cromatografía de capa delgada mostró que la reacción sólo era completa en 50%. En un matraz separado se agregó más hidruro de sodio (dispersión 60% en aceite mineral, 0.111 g, 2.78 mmol, 0.9 equiv) a la suspensión de F1 (0.647 g, 3.08 mmol, 1 equiv) en THF (10 mL). Después de agitar 20 minutos, esta mezcla se añadió al tanque de reacción original y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 21 horas. Luego de agitar a 23° C el fin de semana, la mezcla de reacción cruda se diluyó con MTBE (600 mL) y se lavó con una mezcla de salmuera y KHSO₄ al 10% (3:1, 80 mL) y salmuera (80 mL), después se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de destello (elución de gradiente, 30→35% EtOAc en hexanos) para proporcionar el intermedio deseado G1 como una espuma blanca (1.98 g, 77%): IR (cm⁻¹) 3389, 3307, 1725, 1678, 1649, 1590, 1502; ¹H NMR (CDCl₃) δ -0.02-0.04 (m, 6H), 0.86 (s, 9H), 1.52 (s, 9H), 1.55-1.88 (m, 2H), 2.08-2.14 (m, 2H), 3.19 (dd, 1H, *J*=13.7, 8.1) 3.39-3.51 (m, 2H), 3.53 (dd, 1H, *J*=14.2, 7.8) 3.82-3.93 (m, 1H), 5.60-5.67 (m, 1H), 6.17 (t, 1H, *J*= 7.3), 6.44 (d, 1H, *J*=8.3), 7.04 (s, 1H), 7.12-7.36 (m, 21H), 7.59 (s, 1H), 7.94 (d, 1H, *J*=7.1); análisis C₄₉H₆₀N₄O₆Si: C, H, N.

Preparación de intermedio: éster *tert*-butílico de ácido (1''S,2'S)-(1-{1'-[1''-hidroximetil-3''-(tríticarbamilo)propilcarbamoil]-2'-feniletil}-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)carbámico (H1)

Intermedio G1 anterior (1.92 g, 2.32 mmol, 1 equiv) se disolvió en una mezcla de CH₃CN (30 mL) y H₂O (3 mL) en un tubo plástico. Se agregó trihidrofluoruro de trietilamina (21 gotas) y la solución de reacción se agitó de un día para otro. Luego se diluyó con EtOAc (750 mL), se lavó con salmuera (3x80 mL), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para proporcionar el intermedio del título que se utilizó sin purificación adicional.

134
133

Preparación de intermedio: éster etílico de ácido *trans*-(2'S,4S)-4-[2'-(3'-*tert*-butoxicarbonilamino-2"-oxo-2"*H*-piridin-1"-il)-3'-fenilpropionilamino]-6-(tritolcarbamoilo)-hex-2-enoico (I1)

Intermedio H1 anterior (1 equiv basado en G1) se disolvió en CH₂Cl₂ (20mL). Se añadió periodinano Dess-Martin disponible en el comercio (1.09 g, 2.55 mmol, 1.1 equiv). Después de agitar 2 horas, el solvente se evaporó y el residuo se suspendió en tolueno y se evaporó nuevamente (70 mL, luego 2x20 mL) para producir una espuma amarilla. Una mitad de este material (1.16 mmol basado en G1) se disolvió en THF (17 mL). Se añadió trifenilfosforano (carbetoximetileno) (0.563 g, 1.62 mmol, 1.4 equiv) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora y luego se agitó a 23° C de un día para otro. Luego de evaporar el solvente, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de destello (elución de gradiente, 40→50% EtOAc en hexanos) para proporcionar el intermedio del título (0.710 g, 77%): IR (cm⁻¹) 3378, 3284, 1719, 1649, 1596, 1508, 1267; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.28 (t, 3H, *J*=7.1), 1.47 (s, 9H), 1.54-1.69 (m, 1H), 1.87-2.02 (m, 1H), 2.09-2.22 (m, 2H), 3.12 (dd, 1H, *J*=13.7, 7.7), 3.47 (dd, 1H, *J*=13.7, 8.1), 4.17 (q, 2H, *J*=7.1), 4.43-4.54 (m, 1H), 5.51-5.58 (m, 1H), 5.64 (dd, 1H, *J*=15.7, 1.6), 6.12 (t, 1H, *J*=7.2), 6.60-6.68 (m, 3H), 7.08-7.31 (m, 21H), 7.51 (s, 1H), 7.90 (d, 1H, *J*=7.1); anal. C₄₇H₅₀N₄O₇·0.5H₂O: C, H, N.

Preparación de intermedio: éster etílico de ácido *trans*-(2'S,4S)-4-(2'-{3'-[(5'-metilisoxazol-3"-carbonil)amino]-2"-oxo-2"*H*-piridin-1"-il}-3'-fenilpropionilamino)-6-(tritolcarbamoilo)hex-2-enoico (I2)

Intermedio I1 anterior (0.088 g, 0.11 mmol, 1 equiv) se calentó (neto) a entre 190 y 200° C durante 65 minutos, luego se dejó enfriar proporcionando la amina cruda como un residuo oscuro que se disolvió en CH₃CN (2 mL) y se enfrió a 0° C. Se agregaron cloruro de 5-metilisoxazol-3-carbonilo (0.033 g, 0.23 mmol, 2 equiv) y 4-metilmorfolina (0.025 mL, 0.23 mmol, 2 equiv) y la mezcla de reacción se dejó calentar a 23° C.

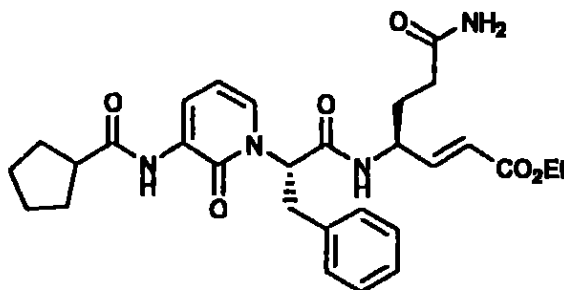
Luego de agitar 40 minutos, se añadió una mezcla de KHSO_4 al 10% y salmuera (1:1, 15 mL) y EtOAc (70 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de destello (50% EtOAc en hexanos) para proporcionar el intermedio del título (0.049 g, 55%): IR (cm^{-1}) 3331, 1678 (br), 1590, 1525; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.28 (t, 3H, $J=7.1$), 1.58-1.72 (m, 1H), 1.87-2.03 (m, 1H), 2.10-2.26 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 3.15 (dd, 1H, $J=13.7, 7.8$), 3.47 (dd, 1H, $J=13.7, 8.1$), 4.17 (q, 2H, $J=7.1$), 4.43-4.55 (m, 1H), 5.54-5.61 (m, 1H), 5.65 (dd, 1H, $J=15.8, 1.5$), 6.17 (t, 1H, $J=7.3$), 6.45 (s, 1H), 6.65 (dd, 1H, $J=15.8, 5.4$), 6.72 (s, 1H), 6.84 (d, 1H, $J=8.0$), 7.08-7.32 (m., 22H), 8.35 (dd, 1H, $J=7.3, 10.5$), 9.49 (s, 1H); anal. $\text{C}_{47}\text{H}_{46}\text{N}_5\text{O}_7 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$: C, H, N.

Preparación de Producto J1 (Compuesto 5)

Intermedio I2 anterior (0.047 g, 0.059 mmol, 1 equiv) se disolvió en CH_2Cl_2 (3 mL). Se adicionó triisopropilsilano (0.036 mL, 0.176 mmol, 3 equiv) y TFA (2 mL). La solución amarillo brillante se agitó 25 minutos, luego se disolvió con CCl_4 (3 mL) y todos los volátiles se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de destello (3% CH_3OH en CH_2Cl_2) para dar el producto deseado J1 (0.028g, 85%): IR (cm^{-1}) 3342, 1666 (br), 1590, 1531, 1455; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.30 (t, 3H, $J=7.1$), 1.70-1.84 (m, 1H), 1.85-1.99 (m, 1H), 2.17-2.24 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 3.18 (dd, 1H, $J=13.7, 7.8$), 3.50 (dd, 1H, $J=13.7, 8.1$), 4.19 (q, 2H, $J=7.1$), 4.43-4.54 (m, 1H), 5.68 (dd, 1H, $J=15.7, 1.3$), 5.74-5.82 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.32 (t, 1H, $J=7.3$), 6.46 (s, 1H), 6.69 (dd, 1H, $J=15.7, 5.5$), 7.13-7.30 (m, 5H), 7.48 (dd, 1H, $J=7.3, 1.6$), 9.46 (s, 1H); anal. $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_7 \cdot 0.50\text{H}_2\text{O}$: C, H, N.

EJEMPLO 6

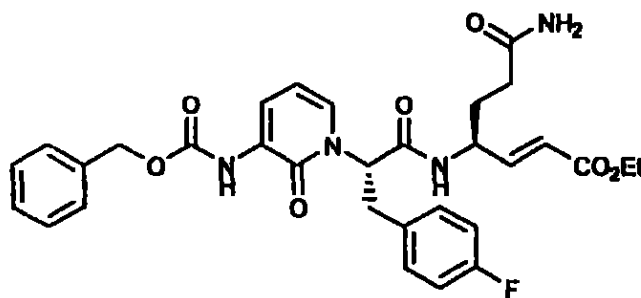
Preparación de Compuesto 6: éster etílico de ácido *trans*-(2'*S*,4*S*)-6-carbamoyl-4-{2'-[3"-ciclopentanocarbonilamino-2"-oxo-2"*H*-piridin-1"-il]-3'-fenilpropionilamino}hex-2-enoico



El compuesto del título se preparó de I1 (Ejemplo 5) por un proceso análogo al descrito en Ejemplo 5 para conversión de I1 en producto J1 utilizando intermedio cloruro de ciclopentanocarbonilo, como fuera apropiado: IR (cm^{-1}) 3319, 1713, 1666, 1590, 1514; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.31 (t, 3H, $J=7.1$), 1.55-2.02 (m, 10H), 2.04-2.22 (m, 2H), 2.68-2.80 (m, 1H), 3.16 (dd, 1H, $J=13.7, 7.7$), 3.51 (dd, 1H, $J=13.7, 8.1$), 4.19 (q, 2H, $J=7.1$), 4.45-4.56 (m, 1H), 5.57-5.74 (m, 4H), 6.29 (t, 1H, $J=7.4$), 6.68 (dd, 1H, $J=15.8, 5.5$), 7.10-7.32 (m, 7H), 8.30 (s, 1H), 8.35 (dd, 1H, $J=7.4, 1.7$); anal. $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_6 \cdot 0.50\text{H}_2\text{O}$: C, H, N.

EJEMPLO 7

Preparación de Compuesto 7: éster etílico de ácido *trans*-(2'*S*,4*S*)-4-[2'-benziloxycarbonilamino-2"-oxo-2"*H*-piridin-1"-il]-3'-(4"-fluorofenil)propionilamino]-6-(carbamoylhex-2-enoico



Preparación de intermedio: éster etílico de ácido *trans*-(2'S,4S)-4-[2'-benziloxycarbonilamino-2"-oxo-2"*H*-piridin-1"-il)-3'-(4"-fluorofenil)propionilamino]-6-(tritolcarbamoilo)hex-2-enoico

Intermedio C1 (Ejemplo 5) se convirtió en el intermedio del título por un proceso análogo al descrito en Ejemplo 5 para la conversión de C1 en intermedio I1 utilizando S1 (Ejemplo 22) donde correspondía: IR (cm⁻¹) 3283, 1722, 1651, 1604, 1513; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.32 (t, 3H, *J*=6.9), 1.62-1.71 (m, 1H), 1.94-2.01 (m, 1H), 2.17-2.24 (m, 2H), 3.06-3.13 (m, 1H), 4.21 (q, 2H, *J*=6.9), 4.50-4.57 (m, 1H), 5.16-5.25 (m, 2H), 5.52 (t, 1H, *J*=8.1), 5.63 (dd, 1H, *J*=15.6, 1.5), 6.18 (t, 1H, *J*=7.2), 6.65 (s, br. 1H), 6.69 (dd, 1H, *J*=15.6, 5.4), 6.84 (d, 1H, *J*=8.4), 6.96 (t, 2H, *J*=8.4), 7.09-7.18 (m, 7H), 7.21-7.33 (m, 12H), 7.38-7.42 (m, 4H), 7.76 (s, br. 1H), 7.99 (d, 1H, *J*=7.5); anal. C₅₀H₄₇N₄O₇·0.50H₂O: C, H, N.

Preparación de Compuesto 7

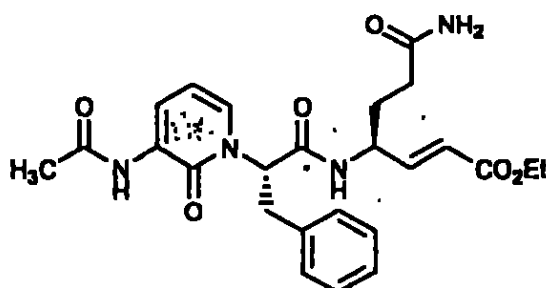
El intermedio precedente se convirtió en compuesto 7 por un proceso análogo al descrito en Ejemplo 5 para la conversión de I2 en producto J1: mp=99-101 °C; IR (cm⁻¹) 3308, 1714, 1650, 1511, 1199; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.33 (t, 3H, *J*=6.9), 1.72-1.82 (m, 1H), 1.86-1.96 (m, 1H), 2.10-2.18 (m, 2H), 3.10-3.17 (m, 2H), 3.10-3.17 (m, 2H), 3.46-3.53 (m, 1H), 3.63-3.74 (m, 2H), 4.22 (q, 2H, *J*=6.9), 4.48-4.57 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.91-5.97 (m, 1H), 6.19-6.22 (m, 1H), 6.35 (t, 1H, *J*=7.2), 6.69 (dd, 1H, *J*=15.6, 5.1), 6.98 (t, 2H, *J*=8.7), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.36-7.40 (m, 5H), 7.85 (s, br. 1H), 8.06-8.09 (m, 1H); anal. C₃₃H₃₃N₄O₇·1.25H₂O: C, H, N.

EJEMPLO 8

Preparación de Compuesto 8: éster etílico de ácido *trans*-(2'S,4S)-4-[2'-(3'-acetilamino-2"-oxo-2"*H*-piridin-1"-il)-3'-fenipropionilamino]-6-carbamoilhex-2-enoico

138

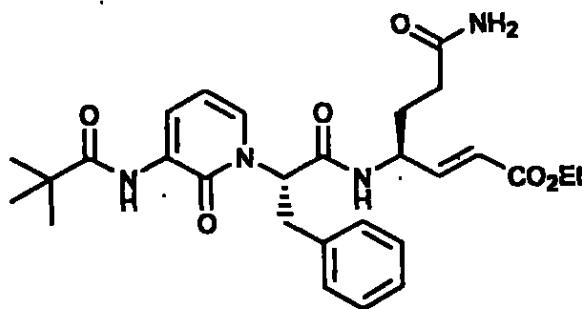
137



El compuesto se preparó de I1 (Ejemplo 5) por un proceso análogo al descrito en Ejemplo 5 para la conversión de I1 en producto J1 utilizando intermedio cloruro de acetilo según lo apropiado: IR (cm^{-1}) 3307, 1708, 1666, 1643, 1590, 1519; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.30 (t, 3H, $J=7.1$), 1.70-1.86 (m, 2H), 2.05-2.24 (m, 5H), 3.15 (dd, 1H, $J=13.7, 8.1$), 3.50 (dd, 1H, $J=13.7, 7.8$), 4.19 (q, 2H, $J=7.1$), 4.45-4.56 (m, 1H), 5.66-5.77 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 6.28 (t, 1H, $J=7.2$), 6.69 (dd, 1H, $J=15.7, 5.6$), 7.10-7.29 (m, 5H), 7.32-7.45 (m, 2H), 8.28-8.36 (m, 2H); anal. $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_6 \cdot 0.50\text{H}_2\text{O}$: C, H, N.

EJEMPLO 9

Preparación de Compuesto 9: éster etílico de ácido *trans*-(2'S,4S)-6-carbamoyl-4-{2'-[3''-(2'''',2''''-dimetilpropionilamino)-2''-oxo-2''H-piridin-1''-il]-3'-fenilpropionilamino}hex-2-enoico



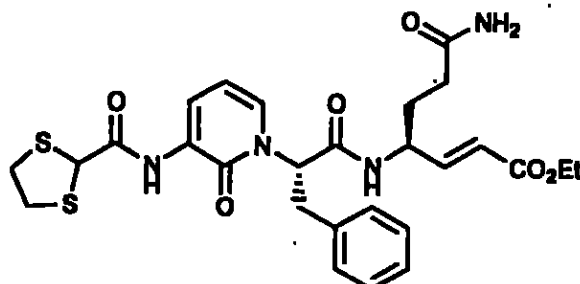
El compuesto del título se preparó de I1 (Ejemplo 5) por un proceso análogo al descrito en Ejemplo 5 para la conversión de I1 en producto J1 utilizando intermedio cloruro de 2,2-dimetilpropionilo según lo apropiado:

139
138

IR (cm⁻¹) 3378, 3307, 3213, 1713, 1666, 1643, 1514, 1273; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.18-1.37 (m, 2H), 2.05-2.20 (m, 2H), 3.17 (dd, 1H, *J*=13.6,7.7), 3.50 (dd, 1H, *J*=13.6,8.2), 4.19 (q, 2H, *J*=7.1), 4.43-4.54 (m, 1H), 5.62-5.72 (m, 2H), 5.81-5.92 (m, 2H), 6.29 (t, 1H, *J*=7.2), 6.66 (dd, 1H, *J*=15.8,5.7), 7.13-7.39 (m, 7H), 8.33-8.38 (m, 1H), 8.59 (s, 1H); anal. C₂₈H₃₆N₄O₆·0.50H₂O: C, H, N.

EJEMPLO 10

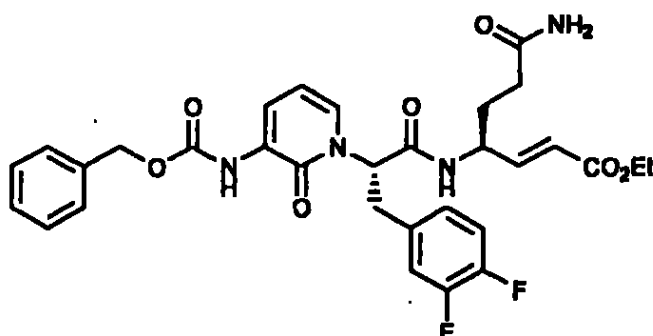
Preparación de Compuesto 10: éster etílico de ácido *trans*-(2'S,4S)-6-carbamoyl-4-2' {3"-[(1",3")ditiolano-2"-carbonil)amino]-2"-oxo-2"H-piridin-1"-il}-3'-fenilpropionilamino)hex-2-enoico



El compuesto del título se preparó de I1 (Ejemplo 5) por un proceso análogo al descrito en Ejemplo 5 para la conversión de I1 en producto J1 utilizando intermedio cloruro de [1,3]ditiolano-2-carbonilo (preparado como se describe en *Helv. Chim. Acta* 1975, 58, 2509 como fuera apropiado: IR (cm⁻¹) 3295, 1672 (br), 1590, 1519 (br), 1237; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.30 (t, 3H, *J*=7.1), 1.66-2.22 (m, 4H), 3.17 (dd, 1H, *J*=13.7,7.8), 3.28-3.45 (m, 4H), 3.52 (dd, 1H, *J*=13.7, 8.1), 4.19 (q, 2H, *J*=7.1), 4.43-4.55 (m, 1H), 5.01 (s, 1H), 5.66 (dd, 1H, *J*=15.8, 1.5), 5.67 (s, 2H), 5.86 (s, 2H), 6.29 (t, 1H, *J*=7.3), 6.67 (dd, 1H, *J*=15.8-5.5), 7.12-7.40 (m, 7H), 8.31 (dd, 1H, *J*=7.3, 1.6), 9.57 (s, 1H); anal. C₂₇H₃₂N₄O₆S₄·0.50H₂O: C, H, N.

EJEMPLO 11

Preparación de Compuesto 11: éster etílico de ácido *trans*-(2'S,4S)-4-[2'-(3"-benziloxycarbonilamino-2"-oxo-2"*H*-piridin-1"-il)-3'-(3",4"-difluorofenil)propionilamino]-6-(carbamoilhex-2-enoico



Preparación de intermedio: ácido (2*R*)-3-(3',4'-difluorofenil)-2-hidroxipropiónico

Se disolvió Boc-D-3,4-difluorofenilalanina (3.05 g, 11.0 mmol, 1 equiv) en 1,4-dioxano (10 mL) y se agregó una solución de HCl en 1,4-dioxano (4.0 M, 10 mL). La reacción se agitó a 23° C durante 5 horas, seguidamente el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 1 M H₂SO₄ (22 mL), se enfrió a 0° C y se añadieron 2N NaNO₂ (22 mL) vía embudo de adición de argón. Se agitó la mezcla de reacción a 0° C durante 3 horas con MTBE (3 x 40 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se recrystalizó a partir de éter/éter de petróleo para producir el intermedio del título (1.29 g, 58%) como sólido blancuzco. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 0.82-0.86 (m, 2H), 1.10-1.27 (m, 4H), 1.40-1.48 (m, 2H), 1.63-1.78 (m, 5H), 3.95-4.00 (m, 1H).

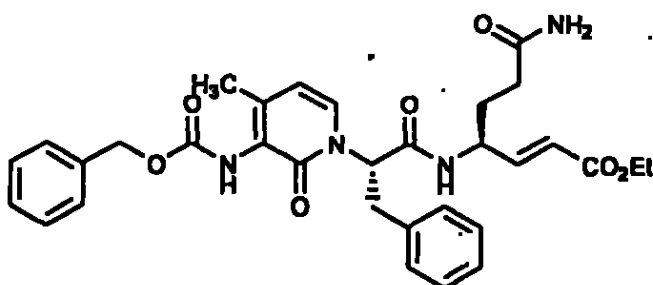
Preparación de Compuesto 11

Intermedio C1 (Ejemplo 5) se convirtió en compuesto 11 por un proceso análogo al descrito en Ejemplo 7 para la conversión de C1 en compuesto 7 utilizando ácido (2*R*)-3-(3',4'-difluorofenil)-2-hidroxipropiónico (Ejemplo 11) como fuera apropiado: mp = 175-178 °C;

IR (cm⁻¹) 3298, 1661, 1516, 1266; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.32 (t, 3H, *J*=7.2), 1.74-1.95 (m, 2H), 2.12-2.20 (m, 2H), 3.05-3.12 (m, 1H), 3.42-3.50 (m, 1H), 4.21 (q, 2H, *J*=7.2), 4.45-4.56(m, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.58-5.71 (m, 3H), 6.07-6.10 (m, 1H), 6.32-6.34 (m, 1H), 6.71 (dd, 1H, *J*= 15.6-5.1), 6.88-6.91 (m, 1H), 6.99-7.11 (m, 2H), 7.30-7.33 (m, 1H), 7.36-7.39 (m, 5H), 7.86 (s, br. 1H), 8.04 (s, br. 1H); anal. C₃₁H₃₂N₄O₇·0.50H₂O: C, H, N.

EJEMPLO 12

Preparación de Compuesto 12: éster etílico de ácido *trans*-(2'*S*,4*S*)-4-[2'-(3"-benziloxocarbonilamino-4"-metil-2"-oxo-2"*H*-piridin-1"-il)-3'-fenilpropionilamino]-6-carbamoihex-2-enoico



Preparación de intermedio: éster bencílico de ácido (2-hidroxi-6-metilfenil)carbámico

Una suspensión de paladio al 10% en carbono (0.045 g) y 2-hidroxi-4-metil-3-nitropiridina (0.600 g, 3.89 mmol, 1 equiv) en EtOH (20 mL) se sometió a una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. Después de purgar el tanque de reacción con argón, la mezcla se filtró a través de papel Whatman #3 y el filtrado se evaporó para dar 2-hidroxi-4-metil-3-aminopiridina que se utilizó sin purificación adicional. Este material crudo se agitó en THF (18 mL) a 23° C. Se agregaron cloroformato de bencilo (0.611 mL, 4.28 mmol, 1.1 equiv) y Na₂CO₃ (0.907 g, 8.56 mmol, 2.2 equiv) y la mezcla de reacción se agitó durante 60 horas, pero TLC (cromatografía de capa delgada) mostró que la reacción era completa sólo en 25%. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 horas. Se

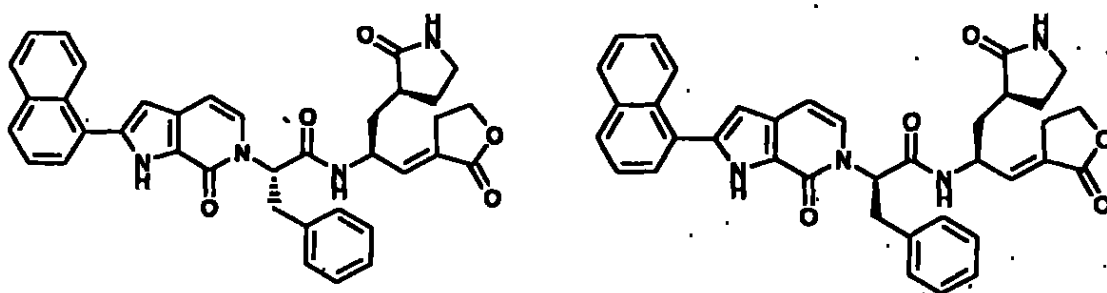
añadieron más cloroformato de bencilo (0.611 mL, 4.28 mmol, 1.1 equiv) y Na_2CO_3 (0.454 g, 4.28 mmol, 1.1 equiv): Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 24 horas más, se dejó enfriar, se diluyó con EtOAc (200 mL), se lavó con salmuera semi-saturada (2 x 40 mL), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de destello (elución de gradiente 3→5% CH_3OH en CH_2Cl_2) para proporcionar el intermedio del título (0.363 g, 35%) como sólido blanco: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.02 (s, 3H), 3.31-3.35 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 6.83 (d, 1H, $J=6.7$), 7.17 (d, 1H, $J=6.7$), 7.28-7.39 (m, 5H); anal. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$: C, H, N.

Preparación de Compuesto 12

El intermedio precedente se convirtió en compuesto 12 por un proceso análogo al descrito en Ejemplo 7 para la conversión de C1 en compuesto 7 utilizando ácido (2*R*)-2-hidroxi-3-fenilpropiónico y C1(Ejemplo 5) como fuera apropiado: IR (cm^{-1}) 3284, 1684 (br), 1596, 1327, (br), 1308, 1267, 1237; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.29 (t, 3H, $J=7.1$), 1.55-1.68 (m, 1H), 1.82-2.07 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 3.08 (dd, 1H, $J=13.6-7.1$), 3.47 (dd, 1H, $J=13.6-8.8$), 4.17 (q, 2H, $J=7.1$), 4.41-4.52 (m, 1H), 5.06 (d, 1H, $J=12.3$), 5.12 (d, 1H, $J=12.3$), 5.59 (dd, 1H, $J=15.7, 1.6$), 5.67-5.74 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 6.17 (d, 1H, $J=7.3$), 6.68 (dd, 1H, $J=15.7, 5.1$), 7.01 (s, 1H), 7.13-7.38 (m, 10H), 7.48 (d, 1H, $J=7.3$); anal. $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_7 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$: C, H, N.

EJEMPLO 13

Preparación de una mezcla 1:1 de Compuesto 13: *trans*-(2'*S*,2''*S*,3*S*)-2-(2'-naftaleno-1'-il-7'-oxo-1',7'-dihidropirrólo[2',3'-c]piridin-6'-il)-N-[2''-(2'''-oxodihidrofurano-3'''-ilideno)-1''-(2'''-oxopirrolidin-3'''-ilmetilo)etil]-3-fenilpropionamida y Compuesto 14: *trans*-(2'*R*,2''*S*,3*S*)-2-(2'-naftaleno-1'-il-7'-oxo-1',7'-dihidropirrólo[2',3'-c]piridin-6'-il)-N-[2''-(2'''-

$$\begin{array}{r} 143 \\ 142 \end{array}$$


Preparación de intermedio: éster metílico de ácido pirrolo-2-carboxílico

Ácido pirrolo-2-carboxílico (10.0g, 90.0 mmol) en éter dietílico (200 mL) se trató con diazometano (270 mmol, generado a partir de *N*-nitroso-*N*-metil urea), luego se retituló con ácido acético hasta que se disipó el color amarillo. Se lavó la solución con bicarbonato de sodio acuoso saturado (3x20 mL), seguido por salmuera (3x20 mL), luego se evaporó para obtener 10 g (88%) de producto. ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.86 (s, 3H) 6.26-6.29 (m, 1H), 6.91-6.94 (m, 1H), 6.65-6.98 (m, 1H), 9.14 (s, 1H).

Preparación de intermedio: éster metílico de ácido 5-bromo-1H-pirrol-2-carboxílico

Una solución del intermedio precedente (10.0 g, 79.9 mmol, 1 equiv) en tetracloruro de carbono (300 mL) se calentó a 70° C, luego se trató gota a gota con una solución de bromo (126.0 mL, 99.9 mmol, 1.25 equiv) en tetracloruro de carbono (200 mL). La reacción se inició por adición de yodo (40 mg). Luego de completar la adición, se mantuvo la reacción a 70° C durante 10 minutos, seguidamente se enfrió a 23° C utilizando baño helado. Se lavó la mezcla con carbonato de sodio acuoso al 10% (100 mL), seguido por agua (100 mL). Se evaporaron los volátiles y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para obtener 4.5 g (27%) de producto: ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.88 (s, 3H), 6.23 (dd, 1H, *J*=3.8, 2.6), 6.80 (dd, 1H, *J*=3.9, 2.7), 9.29 (s, 1H).

Preparación de intermedio: éster metílico de ácido 5-naftaleno-1-il-1H-pirrol-2-carboxílico

Gas argón se hizo barbotear durante 15 minutos a través de una solución del intermedio precedente (2.04 g, 10.0 mmol, 1 equiv) en 2 M de carbonato de sodio acuoso (20 mL) y DMF (150 mL). La mezcla se trató a continuación con tris(dibencilidienacetona)dipaladio (0) (0.46 g, 0.50 mmol, 0.05 equiv) y trifenilarsina (0.61 g, 2.0 mmol, 0.20 equiv), se calentó luego a reflujo, bajo argón, durante 12 horas. La mezcla se absorbió en acetato de etilo (500 mL) y agua (159 mL), se filtró seguidamente a través de celita. Se lavó la capa orgánica con salmuera (3x50 mL), a continuación se evaporó. La purificación del residuo mediante cromatografía de gel de sílice produjo 2.05 g (81%) de producto. ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.88 (s, 3H), 6.22 (dd, 1H, $J=3.8,2.6$), 7.50-7.59 (m, 4H), 7.88(dd, 1H, $J=3.9,2.7$), 7.89-8.16 (m, 2H), 8.17-8.22 (m, 1H), 9.37 (s, 1H). Este material se absorbió en 1:1 1,4-dioxano-agua (30 mL) y se trató con hidrato de hidróxido de litio (1.02 g, 24.4 mmol, 2.4 equiv), después se calentó a reflujo durante 15 minutos. Se acidificó la solución con ácido cítrico acuoso al 20% (30 mL), luego se extrajo con acetato de etilo (75 mL). Se lavó la capa orgánica con salmuera (2x20 mL), a continuación se evaporó. El residuo se absorbió en CH_2Cl_2 (30 mL) y se trató con cloruro de oxalilo (2.10 mL, 24.0 mmol, 2.4 equiv) y DMF (una gota), seguidamente se calentó a reflujo durante 30 minutos. La evaporación produjo cloruro de ácido 5-naftaleno-1-il-1H-pirrol-2-carboxílico que se usó en el procedimiento siguiente sin purificación adicional.

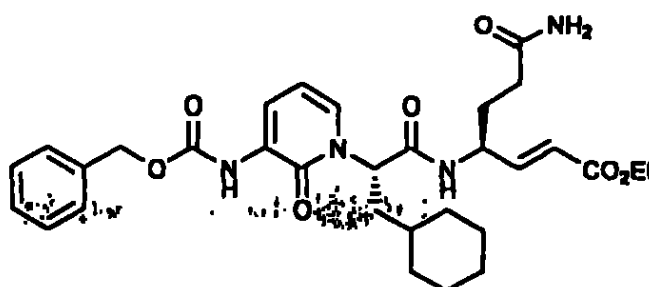
Preparación de Productos 13 y 14

El intermedio precedente se convirtió en una mezcla inseparable 1:1 de los compuestos del título por un procedimiento análogo al descrito en Ejemplo 3 para la conversión de cloruro de pirrol-2-carbonilo en compuestos 3 y 4 utilizando intermedio Y1 (Ejemplo 22) en vez de Y2,

según fuera apropiado. ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.55-2.00 (m, 6H), 2.50-3.50 (m, 7H), 4.00-4.50 (m, 3H), 4.42-5.60 (m, 1H), 5.90-8.40 (m, 15H), 10.49 (s, 0.5H), 11.54 (s, 0.5H).

EJEMPLO 14

Preparación de Compuesto 15: éster etílico de ácido trans-(2'S,4S)-4-[2'-(3'-benziloxicarbonilamino-2"-oxo-2"H-piridin-1"-il)-3'-ciclohexilpropionilamino]-6-carbamoil-hex-2-enoico



Preparación de intermedio: ácido (2R)-3-ciclohexil-2-hidroxipropiónico

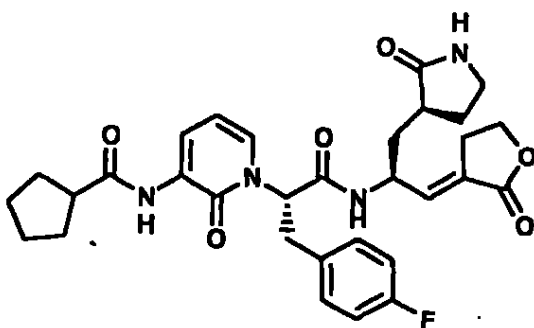
Boc-D-ciclohexilalanina-OH (3.00 mL, 11.1 mmol, 1 equiv) se disolvió en 1,4-dioxano (10 mL) y se agregó una solución de HCl en 1,4-dioxano (4.0 M, 10 mL). Se agitó la reacción a 23° C durante 5 horas, luego se retiró el solvente bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en 1 M H_2SO_4 (22 mL), se enfrió a 0° C y se agregaron 2 N NaNO_2 (22 mL) vía embudo de adición bajo argón. La mezcla de reacción se agitó a 0° C durante 3 horas y se calentó a temperatura ambiente de un día para otro. La mezcla resultante se extrajo con MTBE (3x40 mL), se secó sobre NaSO_4 y se concentró. Se trituró el residuo con éter de petróleo, se filtró y se secó al aire para proporcionar el intermedio del título (0.6 g, 31%) como sólido blancuzco. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.09-3.24 (s, 2H), 4.20-4.24 (m, 1H), 7.13-7.18 (m, 1H), 7.38-7.47 (m, 2H), 8.49 (s, br. 1H).

Preparación de Compuesto 15

$$\begin{array}{r} 145 \\ + 46 \\ \hline \end{array}$$

EJEMPLO 15

Preparación de Compuesto 16: (1-{2'-(4"-fluorofenil)-1'-[2^m-(2^m-oxo-
dihidrofurano-3^m-ilideno)-1^m-(2^m-oxopirrolidin-3^m-
ilmetil)etilcarbamilo]etil}-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)amida de ácido
trans-(2'S,2^mS,3^mS)-ciclopentanocarboxílico



Preparación de intermedio: (2-hidroxipiridin-3-il)amida de ácido ciclopentanocarboxílico

Una muestra de 10% Pd en C (0.40 g) se adicionó a una solución de 2-hidroxi-3-nitropiridina (3.52 mL, 25.0 mmol, 1 equiv) en EtOH. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera H₂ (balón) de un día para otro y luego se filtró a través de celita. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en CH₃CN (100

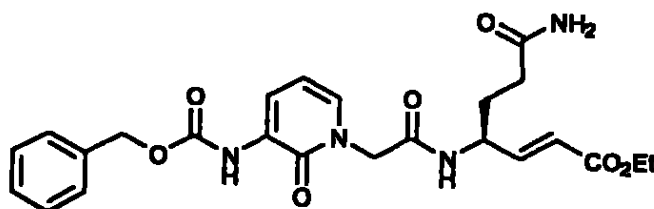
mL), se enfrió a 0° C, y se agregaron en forma consecutiva cloruro de ciclopentanocarbonilo (25 mmol, 3.04mL, 1 equiv) y NMM (2.75 mL, 25 mmol, 1 equiv). La mezcla resultante se agitó a 0° C durante 20 minutos, luego se porcionó entre agua (400 mL) y CH₃OH al 10% en CH₂Cl₂ (2x400 mL). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron, y el residuo resultante se recrystalizó a partir de CH₂Cl₂/hexanos para producir el intermedio del título como sólido blancuzco (3.36 g, 65%): mp = 242-243 °C; IR (cm⁻¹) 3263, 1644, 1521, 1199; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.51-1.57 (m, 2H), 1.60-1.72 (m, 4H), 1.79-1.88 (m, 2H), 2.98-3.08 (m, 1H), 6.20 (t, 1H, *J*=6.9), 7.08 (d, 1H, *J*=6.6), 8.23 (d, 1H, *J*=7.5), 9.02 (s, br. 1H), 11.95 (s, br. 1H); análisis C₁₁H₁₄N₂O₂: C, H, N.

Preparación de Compuesto 16

El intermedio precedente se convirtió en compuesto 16 por un proceso que era análogo al descrito en Ejemplo 19 para la conversión de F2 en R1: mp = 135-137 °C; IR (cm⁻¹) 3288, 2954, 1754, 1682, 1511, 1219; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.84-0.93 (m, 2H), 1.55-1.66 (m, 4H), 1.82-2.02 (m, 5H), 2.27-3.22 (m, 2H), 2.70-2.89 (m, 3H), 3.09-3.17 (m, 1H), 3.20-3.37 (m, 2H), 3.42-3.39 (m, 1H), 5.63 (t, 1H, *J*=7.2), 6.03 (s, br. 1H), 6.25-6.35 (m, 2H), 6.94 (t, 2H, *J*=8.7), 7.08-7.12 (m, 2H), 7.25 (d, 1H, *J*=9.0), 8.30-8.35 (m, 2H), 8.44 (d, 1H, *J*=6.0); anal. C₃₁H₃₅FN₄O₆·1.0H₂O: C, H, N.

EJEMPLO 16

Preparación de Compuesto 17: éster etílico de ácido *trans*-(4*S*)-4-[2'-(3'-benziloxicarbonilamino-2"-oxo-2"*H*-piridin-1"-il)acetilamino]-6-carbamoilhex-2-enoico



Preparación de intermedio: éster *tert*-butílico de ácido (3-benziloxycarbonilamino-2-oxo-2*H*-piridin-1-il)acético

Hidruro de sodio (0.070 g de suspensión al 60% en aceite mineral, 1.75 mmol, 1.0 equiv) se agregó a una solución de éster bencilico de ácido (2-hidroxipiridin-3-il)carbámico (preparado como se describe en Ejemplo1) (0.415 g, 1.70 mmol, 1 equiv) en THF (20 mL) a 0° C. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a 0° C, después se añadió bromoacetato de *tert*-butilo (0.275 mL, 1.86 mmol, 1.1 equiv). La mezcla de reacción se calentó a 23° C durante 45 minutos, seguidamente se porcionó entre 0.5 M HCl y EtOAc (2x100 mL). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna de destello (30% EtOAc en hexanos) proporcionó el compuesto del título (0.485 g, 85%) como un sólido blancuzco: mp = 88-90 °C; IR (cm⁻¹) 3380, 1739, 1652, 1604; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.48 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.25 (t, 1H, *J*=7.1), 6.87 (dd, 1H, *J*=6.9-1.7), 7.27-7.41 (m, 5H), 7.86 (s, br. 1H), 8.05 (d, br, 1H,), 8.05 (d, br, 1H, *J*=6.8); anal. C₁₉H₂₂N₂O₅: C, H, N.

Preparación de intermedio: ácido (3-benziloxycarbonilamino-2-oxo-2*H*-piridin-1-il)acético

Éster *tert*-butílico de ácido (3-benziloxycarbonilamino-2-oxo-2*H*-piridin-1-il)acético (0.485 g, 1.35 mmol) se agitó en una mezcla 1:1 de ácido trifluoroacético y CH₂Cl₂ a 23° C durante 1 hora. A continuación los volátiles se retiraron bajo presión reducida y el residuo se trituró con Et₂O

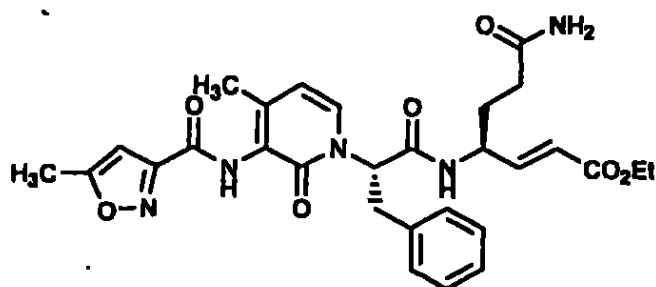
(40 mL). El sólido resultante se filtró a través de una frita mediana, se lavó con Et₂O (20 mL) y se secó al aire para dar el intermedio del título (0.315 g, 77%): mp = 171-173 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 4.67 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.28 (t, 1H, *J*=7.1), 7.29-7.43 (m, 7H), 7.85 (dd, 1H, *J*=7.4, 1.7), 8.47 (s, 1H).

Preparación de Compuesto 17

El intermedio precedente se convirtió en compuesto 17 por un proceso análogo al descrito en Ejemplo 23 para la conversión de W2 a J2: mp = 169-174 °C; IR (cm⁻¹) 3273, 1719, 1649; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.19 (t, 3H, *J*=7.1), 1.64-1.85 (m, 2H), 2.10 (t, 2H, *J*=7.6), 4.11 (q, 2H, *J*=7.1), 4.38-4.41 (m, 1H), 4.60 (d, 1H, *J*=15.5), 4.67 (d, 1H, *J*=15.5), 5.15 (s, 2H), 5.92 (dd, 1H, *J*=15.8, 1.3), 6.26 (t, 1H, *J*=7.1), 6.76-6.83 (m, 2H), 7.09-7.42 (m, 7H), 7.84 (d, 1H, *J*=7.3), 8.41-8.44 (m, 2H); anal. C₂₄H₂₈N₄O₇·0.50H₂O: C, H, N.

EJEMPLO 17

Preparación de Compuesto 18: éster etílico de ácido *trans*-(2'S,4S)-6-carbamoil-4-(2'-(4"-metil-3"-[(5"-metilisoxazol-3"-carbonil)amino]-2"-oxo-2"*H*-piridin-1"-il)-3'-fenilpropionilamino)hex-2-enoico



Preparación de intermedio: (2'-hidroxi-4'-metilpiridin-3'-il)amida de ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico

Una muestra de 10% Pd en C (0.35 g) se adicionó a una solución de 2-hidroxi-3-nitropiridina (2.03 mL, 14.5 mmol, 1 equiv.) en EtOH. La

mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera H_2 (balón) de un día para otro y luego se filtró a través de celita. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en CH_3CN (100 mL), se enfrió a $0^\circ C$, y se agregaron en forma consecutiva cloruro de 5-metilisoxazol-3-carbonilo (2.11 g, 14.5 mmol, 1 equiv) y NMM (1.51 mL, 14.5 mmol, 1 equiv). La mezcla resultante se agitó a $0^\circ C$ durante 20 minutos, luego se porcionó entre agua (400 mL) y CH_3OH al 10% en CH_2Cl_2 (2x400 mL). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron, y el residuo resultante se recristalizó a partir de CH_2Cl_2 /hexanos para producir el intermedio del título como sólido blancuzco (2.42 g, 76%): IR (cm^{-1}) 3330, 1650, 1536; ^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 3.34 (s, 3H), 6.31 (t, 1H, $J=6.6$), 6.73 (s, 1H), 7.21 (d, 1H, $J=7.2$), 8.29 (s, 1H, $J=7.2$), 9.46 (s, br, 1H), 12.23 (s, br, 1H).

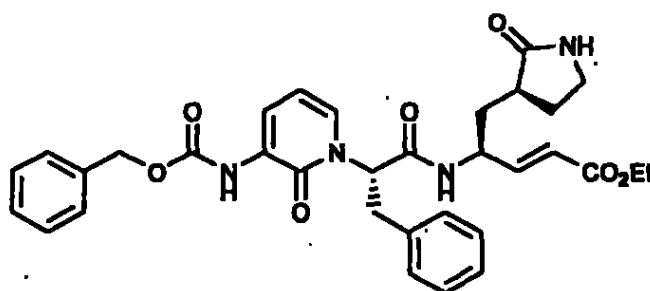
Preparación de Compuesto 18

El intermedio precedente se convirtió en compuesto 18 por un proceso análogo al descrito en Ejemplo 7 para la conversión de Cl a compuesto 7 utilizando: ácido (2*R*)-2-hidroxi-3-fenilpropiónico según fuera apropiado: mp = $138-141^\circ C$; IR (cm^{-1}) 3289, 1663, 1542, 1203; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.22 (t, 3H, $J=7.2$), 7.62-1.89 (s, 2H), 1.99 (s, 3H), 2.02-2.07 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 3.03-3.39 (m, 5H), 4.12 (q, 2H, $J=7.2$), 4.32-4.41 (m, 1H), 5.76 (dd, 1H, $J=15.6, 1.5$), 5.80-5.83 (m, 1H), 6.13 (d, 1H, $J=7.5$), 6.60 (s, br, 1H), 6.75 (dd, 1H, $J=15.6, 5.4$), 7.15-7.24 (m, 5H), 7.76 (d, 1H, $J=7.2$), 8.65 (d, 1H, $J=7.8$), 9.59 (s, br, 1H); análisis $C_{29}H_{33}N_5O_7 \cdot 1.5TFA$: C, H, N.

EJEMPLO 18

Preparación de Compuesto 19: éster etílico de ácido *trans*-(2'*S*,3'''*S*,4*S*)-4-[2'-(3''-benziloxo-carbonilamino-2''-oxo-2''*H*-piridin-1''-il)-3'-fenilpropionilamino]-5-(2'''-oxopirrolidino-3'''-il)pent-2-enoico

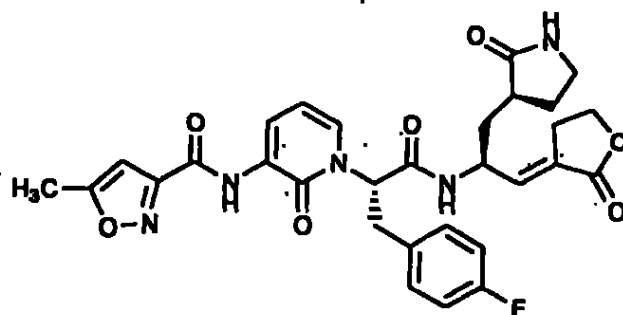
154
150



El compuesto del título se preparó de K1 (Ejemplo 19) por un proceso análogo al descrito en Ejemplo 19 para la conversión de K1 en R1 utilizando ácido (2*R*)-2-hidroxi-3-fenilpropiónico disponible en el comercio, éster bencílico de ácido (2-hidroxipiridino-3-il)carbámico (Ejemplo 2) y (carbetoximetileno)-trifenilfosforano disponible en el comercio según lo apropiado: IR (cm⁻¹) 3272, 1684 (br), 1590, 1514, 1273, 1196; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.30 (t, 3H, *J*=7.1), 1.42-1.55 (m, 1H), 1.59-1.75 (m, 1H), 2.00-2.27 (m, 3H), 3.43 (dd, 1H, *J*=13.7-7.3), 4.19 (q, 2H, *J*=7.1), 4.36-4.47 (m, 1H), 5.12-5.21 (m, 2H), 5.75 (dd, 1H, *J*=15.6, 1.2), 5.85-5.94 (m, 1H), 6.26- (t, 1H, *J*=7.2), 6.58 (s, 1H), 6.70 (dd, 1H, *J*=15.6, 5.7), 7.10-7.41 (m, 10H), 7.44-7.50 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.97 (d, 1H, *J*=6.2), 8.28 (d, 1H, *J*=6.8); anal. C₃₃H₃₆FN₄O₇·0.25H₂O: C, H, N.

EJEMPLO 19

Preparación del Compuesto: (1 {2''-(4'''-fluorofenil)-1''-[2'''-oxodihidrofurano-3'''-ilideno)-1'''-(2''''-oxopirrolidin-3''''-ilmetil)etilcarbamoil]etil}-2'-oxo-1',2-dihidropiridin-3'-il)amida de ácido *trans*-(2''S,2'''S,3''''S)-5-metilisoxazol-3-carboxílico (R1)



Preparación de intermedio: éster *tert*-butílico de ácido (1*S*,3'*S*)-{2-(*tert*-butildifenilsilanilo)-1-[1'-(2'',4''-dimetoxibencil)-2'-oxopirrolidin-3'-ilmetil]etil}carbámico (L1)

Intermedio K1 (4.41 g, 10.8 mmol, 1 equiv) se agitó en CH₂Cl₂ (50 mL) y la mezcla se enfrió a 0° C. Se agregaron consecutivamente trietilamina (7.52 mL, 54.0 mmol, 5 equiv), *tert*-butilclorodifenilsilano (5.53 mL, 21.6 mmol, 2 equiv) y 4-(dimetilamino)piridina (0.330 g, 2.70 mmol, 0.25 equiv). Se dejó calentar la mezcla a 23° C y se agitó durante 2 horas. Seguidamente se diluyó con MTBE (400 mL), se lavó con salmuera (2x100 mL), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de destello para proporcionar el intermedio del título (3.51 g, 50%) como espuma blanca: IR (cm⁻¹) 3319, 1678 (br), 1508; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.05 (s, 9H), 1.42 (s, 9H), 1.44-1.65 (m, 2H), 2.05-2.17 (m, 1H), 2.23-2.35 (m, 1H), 2.44-2.56 (m, 1H), 3.14-3.21 (m, 2H), 3.55-3.68 (m, 2H), 3.69-3.81 (m, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 4.77 (dd, 1H, *J*=9.3), 6.41-6.46 (m, 2H), 7.09-7.13 (m, 1H), 7.34-7.46 (m, 6H), 7.61-7.67 (m, 4H); anal. C₃₇H₅₀N₂O₆Si: C, H, N.

Preparación de intermedio: (1'*S*,2*R*,3''*S*)-*N*-{2-(*tert*-butildifenilsilanilo)-1'-[1''-(2'''',4'''-dimetoxibencil)-2''-oxopirrolidin-3'-ilmetil]etil}-2-hidroxipropionamida (M1)

Intermedio L1 precedente (3.4 g, 5.26 mmol, 1 equiv) se disolvió en 1,4-dioxano (20 mL) a 23° C. Se agregó una solución de HCl en el mismo solvente (4.0 M, 20 mL). Después de agitar 75 minutos, se evaporaron los volátiles para proporcionar un residuo que se disolvió en CH₃CN (25 mL) y se enfrió a 0° C. Se adicionaron sucesivamente ácido (2*R*)-3-(4'-fluorofenil)-2-hidroxipropiónico (intermedio S1, véase más adelante, 0.968 g, 5.26 mmol, 1 equiv), 4-metilmorfolina (1.91 mL, 17.4 mmol, 3.3 equiv) y HATU (2.20 g, 5.79 mmol, 1.1 equiv) y la mezcla de reacción se dejó calentar a 23° C y se agitó 2½ horas. A continuación se diluyó con EtOAc (500 mL) y se lavó con una mezcla de salmuera de KHSO₄ al 10% (3:1, 100

mL) y una mezcla de salmuera y NaHCO_3 (1:1, 100 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de destello (primero en CH_3OH al 5% en CH_2Cl_2 , luego en CH_3OH al 3% en CH_2Cl_2) para proporcionar el intermedio del título (0.90 g, 51%) como una espuma blanca: IR (cm^{-1}) 3389, 3319, 1660, 1508; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.04 (s, 9H), 1.52-1.66 (m, 2H), 2.02-2.13 (m, 2H), 2.20-2.39 (m, 2H), 2.77-2.86 (m, 1H), 3.07-3.23 (m, 3H), 3.47 (dd, 1H, $J=9.9, 5.9$), 3.59 (dd, 1H, $J=9.9, 3.6$), 3.77 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.99-4.11 (m, 1H), 4.22-4.29 (m, 1H), 4.31-4.41 (m, 2H), 6.36-6.45 (m, 2H), 6.81-6.89 (m, 2H), 7.05 (d, 1H, $J=8.0$), 7.13-7.22 (m, 3H), 7.34-7.46 (m, 6H), 7.59-7.67 (m, 4H); anal. $\text{C}_{41}\text{H}_{49}\text{FN}_2\text{O}_6\text{Si}\cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$: C, H, N.

Preparación de intermedio: éster 1-{2'-(*tert*-butildifenilsilanilo)-1'-[1''-(2''',4'''-dimetoxibencil)-2''-oxopirrolidin-3'-ilmetil]etilcarbamoil}-2-(4'''-fluorofenil)etílico de ácido (1*S*,2*R*,3''*S*)-metanosulfónico (N1)

Intermedio M1 precedente (2.13 g, 2.99 mmol, 1 equiv) e $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.729 mL, 4.19 mmol, 1.4 equiv) se disolvieron en CH_2Cl_2 (35 mL) y se enfriaron a -10°C . Se agregó gota a gota, lentamente, cloruro de metanosulfonilo (0.277 mL, 3.58 mmol, 1.2 equiv) agitando vigorosamente. Luego de 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con MTBE (500 mL), se lavó con una mezcla de salmuera y KHSO_4 al 10% (2:1, 100 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó para proporcionar el intermedio del título que se usó sin purificación adicional.

Preparación de intermedio: (2'-hidroxipiridin-3'-il)amida de ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico (F2)

Una suspensión de paladio al 10% en carbono (0.45 g) y 2-hidroxi-3-nitropiridina (7.00 g, 50.0 mmol, 1 equiv) en EtOH (210 mL) se sometieron a una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. Luego de purgar el tanque de reacción con argón, la mezcla se filtró a través de papel Whatman #3 y el filtrado se evaporó para dar 2-hidroxi-3-aminopiridina que se usó sin

purificación adicional. Este material crudo se suspendió en CH_3CN (170 mL) y se enfrió a 0°C . Se añadió cloruro de 5-metilisoxazol-3-carbonilo (8.00 g, 55.0 mmol, 1 equiv) en una porción. Luego de 25 minutos a 0°C , la mezcla de reacción se dejó calentar a 23°C y se agitó durante 75 minutos adicionales. La mezcla espesa se vertió entonces en HCl diluido (0.02 M, 150 mL) y se combinó concienzudamente. El sólido no disuelto se recogió mediante filtración y se lavó con H_2O (2x20 mL), a continuación se secó bajo vacío de un día para otro para proporcionar el intermedio del título (7.1 g, 65%): ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.48 (s, 3H), 6.29 (dd, 1H, $J=7.2, 6.6$), 6.69 (s, 1H), 7.19 (dd, 1H, $J=6.6, 1.8$), 8.26 (dd, 1H, $J=7.2, 1.8$), 9.43 (s, 1H), 12.20 (s, 1H).

Preparación de intermedio: (1^{'''}S,2^{'''}S,3^{'''}S)-5-metilisoxazol-3-carboxílico ácido
 {1'-[1''-{2'''-(*tert*-butildifenilsilaniloxy)-1'''-[1'''-(2'''',4'''-dimetoxibencil)-2'''-oxopirrolidin-3'''-ilmetil]etilcarbamoil}-2''-(4'''-fluorofenil)etil]-2'-oxo-1',2-dihidropiridin-3'-il}amid (O1)

Intermedio F2 precedente (1.11 g, 5.06 mmol, 1.7 equiv) se agitó en THF (14 mL). Se agregó hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.173 g, 4.32 mmol, 1.45 equiv). Luego de agitar durante 30 minutos, se añadió una solución de intermedio N1 precedente (1 equiv basado en M1) en THF (11 mL). La mezcla resultante se calentó a reflujo de un día para otro, luego se diluyó con EtOAc (500 mL) y se lavó con una mezcla de salmuera y KHSO_4 al 10% (3:1, 100 mL) y salmuera y NaHCO_3 (3:1, 100 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de destello (elución de gradiente, 2→3% CH_3OH en CH_2Cl_2) para proporcionar el intermedio deseado O1 como una espuma blanca (2.58 g, 95%): IR (cm^{-1}) 3331, 3284, 1666, 1596, 1531, 1455; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.06 (s, 9H), 1.45-1.71 (m, 2H), 1.94-2.32 (m, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.07-3.19 (m, 3H), 3.42-3.53 (m, 2H), 3.67-3.74 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.99-4.10 (m, 1H), 4.30 (d, 1H, $J=14.6$), 4.39 (d, 1H, $J=14.6$), 5.54-5.63 (m, 1H), 6.25 (t, 1H, $J=7.3$),

6.42-6.50 (m, 3H), 6.81-6.88²(m, 2H), 7.04-7.13 (m, 3H), 7.20-7.26 (m, 1H), 7.36-7.48 (m, 7H), 7.60-7.68 (m, 4H), 8.40 (dd, 1H, $J=7.3, 1.6$), 9.60 (s, 1H); anal. $C_{15}H_{36}FN_5O_8Si$: C, H, N.

Preparación de intermedio: (2'S, 2''S, 3'''S)-5-metilisoxazol-3-carboxílico ácido {1'-[1''-[1'''-(2''''',4''''-dimetoxibencil)-2'''-oxopirrolidin-3'''-ilmetil]-2''-hidroxietilcarbamoil]-2''-(4''''-fluorofenil)-2'-oxo-1',2'-dihidropiridin-3'-il}amida (P1)

Intermedio O1 precedente (2.51 g, 2.75 mmol, 1 equiv) se disolvió en una mezcla de CH_3CN (30 mL) y H_2O en un tubo plástico. Se añadió gota a gota ácido fluorhídrico (48%, 5 mL). Luego de 1 hora y 1½ horas, se agregó más ácido fluorhídrico (2.5 mL y 2 mL, respectivamente). Después de 3½ en total, la mezcla de reacción se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado (250 mL), se extrajo con CH_2Cl_2 (3x400 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de destello (5% CH_3OH en CH_2Cl_2) para proporcionar el intermedio del título (1.84 g, 99%) como espuma blanca: IR (cm^{-1}) 3401 (br), 3331, 1655, 1590, 1531, 1508, 1455, 1208; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.47-1.63 (m, 2H), 1.87-1.99 (m, 1H), 2.07-2.18 (m, 1H), 2.33-2.44 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 3.10-3.24 (m, 3H), 3.46-3.56 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.84-3.89 (m, 1H), 3.92-4.03 (m, 1H), 4.19 (d, 1H, $J=14.5$), 4.39 (d, 1H, $J=14.5$), 5.54-5.61 (m, 1H), 6.22 (t, 1H, $J=7.2$), 6.38-6.46 (m, 3H), 6.85-6.93 (m, 2H), 6.99-7.04 (m, 1H), 7.06-7.13 (m, 2H), 7.24 (dd, 1H, $J=7.2, 1.7$), 8.33 (d, 1H, $J=7.3$), 8.38 (dd, 1H, $J=7.2, 1.7$), 9.54 (s, 1H); anal. $C_{35}H_{38}FN_5O_8 \cdot 0.50H_2O$: C, H, N.

Preparación de intermedio: {1'-[1''-[1'''-(2''''',4''''-dimetoxibencil)-2'''-oxopirrolidin-3'''-ilmetil]-2''-(2-oxociclopentiliden)etilcarbamoil]-2''-(4''''-fluorofenil)etil]-2'-oxo-1',2'-dihidropiridin-3'-il}amida de ácido *trans*-(2'S,2''S,3'''S)-5-metilisoxazol-3-carboxílico (Q1)

Intermedio P1 precedente (1.76 g, 2.60 mmol, 1 equiv) y periodinano Dess-Martin (1.11 g, 2.60 mmol, 1 equiv) se combinaron en CH_2Cl_2 (20 mL) a 23° C y se agitaron durante 2 horas. Se evaporaron los volátiles. El residuo se suspendió en tolueno y se concentró hasta la sequedad (2x25 mL). El residuo resultante se disolvió en una mezcla de éster dimetílico de etilen glicol y DMF (5:1, 24 mL). Se adicionó 3-(trifenil- I^5 -fosfaniliden)-dihidrofuran-2-ona (preparada en forma análoga a la descrita en Baldwin y colegas, *J. Org. Chem.*, 1971, vol. 35, 1441) (0.902 g, 2.60 mmol, 1 equiv) y la mezcla de reacción se calentó a 100° C durante 1½ horas. Luego se dejó enfriar, se diluyó con EtOAc (500 mL), se lavó con salmuera (200 mL, 100 mL), se secó sobre MgSO_4 y se evaporó. El residuo se cromatografió (elución de gradiente, 2→3% CH_3OH en CH_2Cl_2), seguidamente se recromatografió (50% EtOAc en CH_2Cl_2) para dar el intermdio del título (1.46 g) contaminado con óxido de trifenilfosfina (aproximadamente 35% en peso): ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.47-1.62 (m, 2H), 1.87-1.98 (m, 1H), 2.21-2.31 (m, 1H), 2.38-2.52 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.81-2.93 (m, 1H), 3.10-3.33 (m, 4H), 3.50 (dd, 1H, $J=14.1-7.0$), 3.76 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.19 (d, 1H, $J=14.3$), 4.29-4.52 (m, 3H), 4.38 (d, 1H, $J=14.3$), 5.42-5.49 (m, 1H), 6.23 (t, 1H, $J=7.2$), 6.27-6.33 (m, 3H), 6.90-6.97 (m, 2H), 7.00-7.12 (m, 3H), 7.15 (dd, 1H, $J=7.2, 1.6$), 8.39 (dd, 1H, $J=7.2$), 8.83(d, 1H, $J=5.7$), 9.56 (s, 1H).

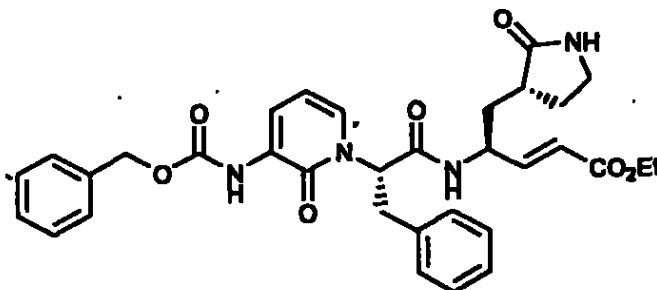
Preparación de Producto R1 (Compuesto 20)

Intermedio Q1, preparado anteriormente, se disolvió en una mezcla de CHCl_3 (30 mL) y H_2O (3 mL). Se adicionó DDQ (0.390 g, 1.72 mmol, 1.4 equiv) y la mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a 60° C durante 1½ horas. Se agregó más DDQ (0.390 g, 1.72 mmol, 1.4 equiv) y el tanque de reacción se mantuvo en el baño de aceite a 60° C durante 1½ horas más. Nuevamente se añadió DDQ (0.390 g, 1.72 mmol, 1.4 equiv). Después de agitar 2 horas más, se dejó enfriar la mezcla de reacción, se

diluyó con CH_2Cl_2 (250 mL) y se lavó consecutivamente con una mezcla de salmuera y 1N HCL (2:1, 80mL), una mezcla de salmuera y NaHCO_3 (2:1, 80 mL) y salmuera (80 mL). Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía de destello (2.5% CH_3OH en CH_2Cl_2) para proporcionar el producto deseado (0.530 g, 73%) como un sólido amorfo de color blancuzco: IR (cm^{-1}) 3336, 1750, 1682, 1530; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.39-1.49 (m, 1H), 1.63-1.80 (m, 1H), 1.63-1.80 (m, 1H), 2.09-2.37 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.74-2.86 (m, 1H), 3.11 dd, 1H, $J=13.8, 8.5$), 3.14-3.38 (m, 3H), 3.39 (dd, 1H, $J=13.8-7.5$), 4.30-4.46 (m, 3H), 5.72-5.79 (m, 1H), 6.29 (t, 1H, $J=7.2$), 6.30-6.36 (m, 1H), 6.44-6.47 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.88-6.97 (m, 2H), 7.04-7.11 (m, 2H), 7.44-7.50 (m, 1H), 8.37 (dd, 1H, $J=7.2, 1.6$), 8.66 (d, 1H, $J=6.2$), 9.47 (s, 1H); anal. $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{FN}_5\text{O}_7 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$: C, H, N.

EJEMPLO 20

Preparación de Compuesto 21: éster etílico de ácido *trans*-(2'S,3''R,4S)-4-[2'-(3''-benciloxicarbonilamino-2''-oxo-2''H-piridin-1''-il)-3'-fenilpropionilamino]-5-(2'''-oxopirrolidin-3'''-il)pent-2-enoico

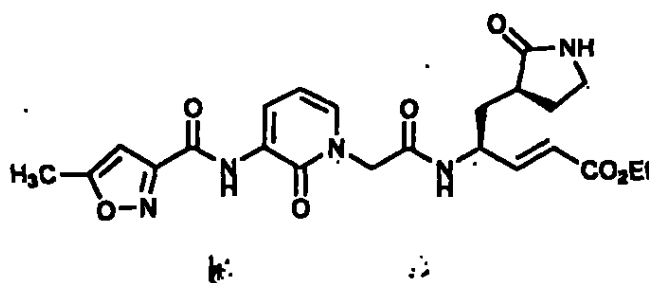


El compuesto del título se preparó de éster *tert*-butilico de ácido (2S,3'R)-{1-[1'-(2'',4''-dimetoxibencil)-2'-oxopirrolidin-3'-ilmetilo]-2-hidroxi-3-fenilpropiónico} carbámico (preparado como se describe en Dragovich, y colegas, *J. Med. Chem.*, 1999, 42, 1213) por un proceso análogo al descrito en Ejemplo 19 para la conversión de K1 en R1 utilizando ácido (2R)-2-hidroxi-3-fenilpropiónico disponible en el comercio, éster bencilico de

ácido (2-hidroxipiridin-3-il)carbámico (Ejemplo 2) y éster etílico de ácido (trifenil-1⁵-fosfanilideno)acético disponible en el comercio, según lo apropiado: IR (cm⁻¹) 3483, 3272, 1684 (br), 1514, 1267, 1196; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.31 (t, 3H, *J*=7.1), 1.48-1.79 (m, 2H), 2.02-2.24 (m, 2H), 2.27-2.39 (m, 1H), 3.12 (dd, 1H, *J*=13.7-8.2), 3.19-3.34 (m, 2H), 3.48 (dd, 1H, *J*=13.7, 7.8), 4.19 (q, 2H, *J*=7.1), 4.43-4.53 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.73 (dd, 1H, *J*=15.6-1.3), 5.90-5.98 (m, 1H), 6.27 (t, 1H, *J*=7.1), 6.63 (dd, 1H, *J*=15.6-6.0), 6.65-6.71 (m, 1H), 7.13-7.27 (m, 6H), 7.31-7.40 (m, 4H), 7.50 (dd, 1H, *J*=7.1, 1.6), 7.75 (s, 1H), 7.97 (d, 1H, *J*=6.6), 8.69 (d, 1H, *J*=7.0); anal. C₃₃H₃₆N₄O₇·0.50H₂O: C, H, N.

EJEMPLO 21

Preparación de Compuesto 22: éster etílico de ácido *trans*-(4*S*,3^{'''}*S*)-4-(2'-{3'-[(5^{'''}-metilisoxazol-3^{'''}-carbonilo)amino]-2"-oxo-2^H-piridin-1"-il}acetilamino)-5-(2^{'''}-oxopirrolidin-3^{'''}-il)pent-2-enoico



Preparación de intermedio: éster *tert*-butilico de ácido {3'-[(5'-metilisoxazol-3'-carbonilo)amino]-2-oxo-2*H*-piridin-1"-il}acético

A una solución de (2'-hidroxi-4'-metilpiridin-3'-il)amida de ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico (F2, Ejemplo 19) (0.520 g, 2.37 mmol, 1 equiv) en THF (20 mL) a 0° C se agregó NaH (0.095 g, 2.37 mmol, 1.0 equiv). La mezcla resultante se agitó a 0° C durante 20 minutos, y luego se añadió bromoacetato de *t*-butilo (0.385 g, 2.61 mmol, 1.1 equiv). La mezcla de reacción se agitó y calentó a temperatura ambiente durante 30 minutos, a continuación se porcionó entre 0.5 N HCl (100 mL) y EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se

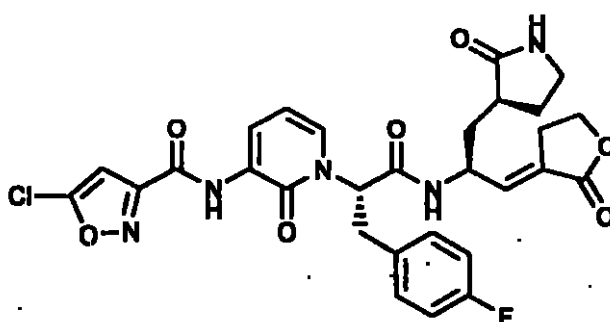
concentraron: La purificación del residuo mediante cromatografía de columna de destello (30% EtOAc en hexanos) proporcionó el intermedio del título (0.628 g, 79%) como un sólido blanco: IR (cm^{-1}) 3343, 1743, 1651, 1581, 1156; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.52 (s, 9H), 2.53 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 6.32 (t, 1H, $J=7.2$), 6.51 (s, 1H), 7.01 (dd, 1H, $J=6.9, 1.8$), 8.50 (dd, 1H, $J=7.5, 1.8$), 9.63 (s, (br). 1H); Anal. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0.50\text{H}_2\text{O}$: C, H, N.

Preparación de Compuesto 22

El intermedio precedente se transformó en Compuesto 21 por un proceso análogo al descrito en Ejemplo 25 para la transformación de V3 en producto R3: mp= 102-106 °C; IR (cm^{-1}) 3336, 1684, 1534, 1457; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.27 (t, 3H, $J=7.2$), 1.67-1.75 (m, 1H), 1.98-2.09 (m, 1H), 2.37-2.49 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.55-2.61 (m, 1H), 3.34-3.46 (m, 2H), 3.51-3.52 (m, 1H), 4.17 (q, 2H, $J=7.2$), 4.61-4.78 (m, 3H), 5.98 (dd, 1H, $J=15.6-1.5$), 6.20 (s, br. 1H), 6.35 (t, 1H, $J=7.8$), 6.51 (s, 1H), 6.85 (dd, 1H, $J=15.6, 5.1$), 7.17 (d, 1H, $J=7.2$), 8.33 (d, 1H, $J=7.2$), 8.49 (d, 1H, $J=7.5$), 9.57 (s, br. 1H); Anal. $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_7$: C, H, N.

EJEMPLO 22

Preparación de Compuesto 23: (1'-{2''-(fluorofenil-1''-[2'''-(2'''-oxodihidrofurano-3'''-ilideno)-1'''-(2'''-oxopirrolidin-3'''-ilmetil)etilcarbamoil]etil}-2-oxo-1',2'-dihidropiridin-3'-il)amida de ácido *trans*-(2''S,2'''S, 3''''S)-5-cloroisoxazol-3-carboxílico (R2)



Preparación de intermedio: ácido (2*R*)-3-(4'-fluorofenil)-2-hidroxipropiónico (S1)

Este intermedio se preparó de acuerdo con el método revelado en la Solicitud co-pendiente de Patente Provisional de los Estados Unidos No. 60/150,365, presentada el 24 de agosto de 1999.

Preparación de intermedio: éster metílico de ácido (2*R*)-3-(4'-fluorofenil)-2-hidroxipropiónico (T1)

Este intermedio se preparó de acuerdo con el método revelado en la Solicitud co-pendiente de Patente Provisional de los Estados Unidos No. 60/150,365, presentada el 24 de agosto de 1999.

Preparación de intermedio: éster metílico de ácido (2*R*)-3-(4'-fluorofenil)-2-trifluorometano-sulfoniloxipropiónico (U1)

Intermedio T1 precedente (0.198 g, 1.00 mmol, 1 equiv) se disolvió en CH₂Cl₂ (6 mL) y se enfrió en un baño helado. Se agregaron 2.6-lutidina (0.198 mL, 1.70 mmol, 1.7 equiv) y anhídrido trifluorometanosulfónico (0.269 mL, 1.60 mmol, 1.6 equiv) y la mezcla de reacción se agitó 30 minutos. Luego se diluyó con MTBE (200 mL), se lavó con una mezcla de salmuera y 1N HCl (2:1, 75 mL) y salmuera (75 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para proporcionar el intermedio del título el cual se usó sin purificación adicional.

Preparación de Intermedio éster metílico de ácido 5-cloroisoxazol-3-carboxílico

A una solución de clorooximidoacetato de etilo (11.0 g, 72.6 mmol, 1 equiv) en 1,1-dicloroetileno (350 mL) se agregó Et₃N (25.3 mL, 181 mmol, 2.5 equiv) en 1,1-dicloroetileno (100 mL) vía embudo de adición durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas, luego se porcionó entre agua (150 mL) y CH₂Cl₂ (2 x 150 mL). Las

capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de destello (10% EtOAc en hexanos) para dar el intermedio del título (4.49 g, 35%) como aceite amarillo pálido: IR (cm^{-1}) 1735, 1436, 1253; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.45 (t, 3H, $J=7.2$), 4.49 (q, 2H, $J=7.2$), 7.29 (s, 1H).

Preparación de intermedio: ácido 5-cloroisoxazol-3-carboxílico

Se agregó una solución acuosa de LiOH (2.0 M, 22.5 mL, 45.0 mmol, 2.0 equiv) a una solución del intermedio precedente (3.95 g, 22.5 mmol, 1 equiv) en EtOH (80 mL) a 23° C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, a continuación se retiraron los volátiles bajo presión reducida. El residuo así obtenido se porcionó entre 1.0 N HCl (150 mL) y EtOAc (2 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar el intermedio del título (crudo) (2.84 g, 86%) como un sólido blancuzco que se usó sin purificación adicional: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.15 (s, 1H).

Preparación de intermedio: cloruro de 5-cloroisoxazol-3-carbonilo

Una solución de ácido 5-cloroisoxazol-3-carboxílico (11.0 g, 72.6 mmol, 1 equiv) y cloruro de tionilo (9.0 mL, 120 mmol, 28 equiv) en CH_2Cl_2 (21 mL) se calentó a reflujo durante 28 horas. Los volátiles se evaporaron para proporcionar un residuo que se disolvió en benceno (40 mL), el cual se evaporó seguidamente para dar el intermedio del título como un aceite amarillo que se empleó sin purificación adicional.

Preparación de intermedio: ácido 5-cloroisoxazol-3-carboxílico de (2'-hidroxipiridino-3'-il)amida (F3)

Una suspensión de paladio al 10% en carbono (0.15 g) y 2-hidroxi-3-nitropiridino (1.70 g, 12.1 mmol, 2.8 equiv) en EtOH (60 mL) se sometió a una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. Luego de purgar la reacción

con argón, la mezcla se filtró a través de papel Whatman #3 y el filtrado se evaporó para dar 2-hidroxi-3-aminopiridina (1.33 g, 99%) que se usó sin purificación adicional. Una porción de este material (0.524 g, 4.76 mmol, 1.1 equiv) se combinó con cloruro de 5-cloroisoxazol-3-carbonilo preparado antes (4.32 mmol, 1 equiv basado en un rendimiento teórico) en THF (50 mL) y se agitó 60 minutos. Los volátiles se evaporaron y el residuo se agitó en NaHCO₃ (20 mL) semi-saturado durante 30 minutos. El sólido no disuelto se recogió mediante filtración, se lavó con H₂O (3 x 5 mL) y se secó bajo vacío de un día para otro con el fin de proporcionar el intermedio del título (0.900 g, 87%) como un sólido de color habano que se utilizó sin purificación adicional. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 6.30 (t, 1H, *J*=6.9), 7.22 (dd, 1H, *J*=6.9,1.7), 7.25 (s, 1H), 8.24 (dd, 1H, *J*=6.9,1.7), 9.47 (s, 1H), 12.22 (s, 1H).

Preparación de intermedio: éster metílico de ácido (2*S*)-2-{3'-[(5'-cloroisoxazol-3"-carbonilo)amino]-2'-oxo-2'-*H*-piridin-1'-il}-3-(4"-fluorofenil)propiónico (V1)

Intermedio F3 precedente (0.280 g, 1.17 mmol, 1.17 equiv) se suspendió en THF (7 mL). Hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.044 g, 1.1 mmol, 1.1 equiv) se agregó en una porción. Luego de agitar, se añadió gota a gota una solución de intermedio U1 precedente (1.00 mmol, 1 equiv, basado en T1) en THF (10 mL). La mezcla resultante se agitó durante 16 horas, luego se diluyó con MTBE (250 mL) y se lavó con salmuera (2x80 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de destello (33% EtOAc en hexanos) para proporcionar el intermedio del título (0.316 g, 75%) como espuma blanca: IR (cm⁻¹) 3331, 1743, 1690, 1643, 1602, 1531, 1437; ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.33 (dd, 1H, *J*=14.5,10.3), 3.53 (dd, 1H, *J*=14.5-5.5), 3.78 (s, 3H), 5.36 (dd, 1H, *J*=10.3,5.5), 6.18 (t, 1H, *J*=7.2), 6.67 (s, 1H), 6.82 (dd, 1H, *J*=7.2,1.7), 6.89-6.97 (m, 2H), 7.01-7.07

(m, 2H), 8.38 (dd, 1H, $J=7.2, 1.7$), 9.52 (s, 1H); anal. $C_{19}H_{15}ClFN_3O_5$: C, H, N.

Preparación de intermedio: ácido (2*S*)-2-{3'-[(5"-cloroisoxazol-3"-carbonilo)amino]-2'-oxo-2'*H*-piridin-1'-il}-3-(4"-fluorofenilo)propiónico (W1)

Intermedio V1 precedente (0.445 g, 1.06 mmol, 1 equiv) se disolvió en CH_3OH (10 mL). Gota a gota se agregó una solución acuosa de NaOH (1.0 M, 4.2 mL, 4.2 mmol, 4 equiv). La mezcla de reacción se agitó 2 horas, luego se vertió en una mezcla de salmuera y $KHSO_4$ al 10% (1:1, 50 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron para proporcionar el intermedio del título como una espuma de color amarillo que se usó sin más purificación.

Preparación de intermedio: *trans*-(2'*S*,3"*S*)-3-[2'-amino-3'-(2"-oxodihidrofurano-3"-iliden)propil]pirrolidin-2-ona (Y1)

Intermedio X1 (preparado en una manera análoga a la descrita en Baldwin y colegas, *J. Org. Chem.*, 1971, 36, 1441 (0.413 g, 1.27 mmol, 1.2 equiv) se agitó durante 45 minutos en una mezcla de TFA (5 mL) en CH_2Cl_2 (10 mL). Seguidamente se evaporaron los volátiles para proporcionar el intermedio del título que se usó sin purificación adicional.

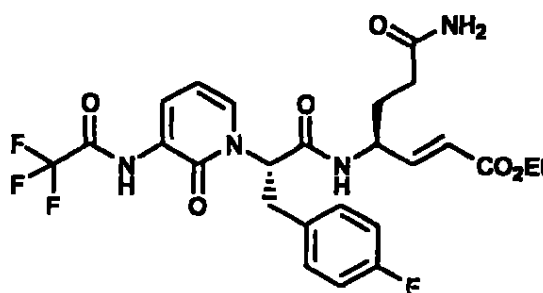
Preparación de Producto R2 (Compuesto 23)

Intermedios W1 (1.06 mmol, 1 equiv basado en V1) y Y1 (1.27 mmol, 1.2 equiv basado en X1) se combinaron en CH_3CN (14 mL) y se enfriaron en baño helado. Se agregaron 4-metilmorfolina (0.583 mL, 5.30 mmol, 5 equiv) y HATU (0.403 g, 1.06 mmol, 1 equiv) y la mezcla de reacción se dejó calentar a 23° C y se agitó 1½ horas. Luego se diluyó con EtOAc (500 mL) y se lavó con una mezcla de salmuera y $KHSO_4$ al 10% (3:1, 80 mL), una mezcla de salmuera y $NaHCO_3$ (3:1, 80 mL) y salmuera (80 mL). La

~~164~~ 163

EJEMPLO 23

Preparación de Compuesto 24: éster etílico de ácido trans-(2'S,4S)-6-carbamoil-4-{3'-(4"-fluorofenil)-2'-[2'''-oxo-3'''-(2''',2''',2'''-trifluoroacetilamino)-2'''H-piridin-1'''-il]propilamino}hex-2-enoico (J2)



Preparación de intermedio: éster bencilcio de ácido (2R)-3-(4'-fluorofenil)-2-hidroxiopropiónico (T2)

Intermedio S1 (1.00 g, 5.43 mmol, 1 equiv) se disolvió en CH₃CN (8 mL). Se agregaron sucesivamente 1.8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0.812 mL, 5.43 mmol, 1 equiv) y bromuro de bencilo (0.646 mL, 5.43 mmol, 1 equiv). La solución resultante se agitó 40 horas, luego se diluyó con MTBE (250 mL) y se lavó con KHSO₄ al 5% y salmuera (75 mL cada uno). La fase orgánica se secó sobre NaSO₄ y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de destello (25% EtOAc en hexanos) para proporcionar el intermedio del título (1.25 g, 84%) como aceite incoloro que se solidificó durante varios días: IR (cm⁻¹) 3450, 1954,

1890, 1725, 1602; ^1H NMR (CDCl_3) δ 2.76-2.81 (m, 1H), 2.94 (dd, 1H, $J=14.1, 6.2$), 3.08 (dd, 1H, $J=14.1-4.6$), 4.42-4.49 (m, 1H), 5.14 (d, 1H, $J=12.1$), 6.86-6.94 (m, 2H), 7.03-7.11 (m, 2H), 7.29-7.42 (m, 5H); anal. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{FO}_3$: C, H.

Preparación de intermedio: éster bencílico de ácido (2*R*)-3-(4-fluorfenil)-2-trifluorometano-sulfoniloxipropiónico (U2)

Intermedio T2 anterior (0.134 g, 0.489 mmol, 1 equiv) se disolvió en CH_2Cl_2 (5 mL) y se enfrió mediante un baño helado. Se agregaron 2,6-lutidina (0.114 mL, 0.979 mmol, 2 equiv) y anhídrido trifluorometanosulfónico (0.156 mL, 0.927 mmol, 1.9 equiv) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Luego se diluyó con MTBE (150 mL), se lavó con una mezcla de salmuera y 1N HCl (2:1, 75 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó para proporcionar el intermedio del título que se usó sin más purificación.

Preparación de intermedio: 2,2,2-trifluoro-N-(2'-hidroxipridin-3'-il)acetamida (F4)

TFA (4 mL) se añadió a una solución de intermedio F1 (0.700 g, 3.33 mmol, 1 equiv) en CH_2Cl_2 (6 mL). Después de agitar 30 minutos, los volátiles se evaporaron. El residuo se suspendió en tolueno y se concentró a sequedad para proporcionar 2-hidroxi-3-aminopiridina cruda la cual (sin purificación adicional) se suspendió en CH_2Cl_2 (14 mL) y se enfrió en un baño helado. Sucesivamente se añadieron 4-metilmofolina (0.700 g, 3.33 mmol, 1 equiv) y anhídrido trifluoroacético (0.471 mL, 3.33 mmol, 1 equiv). Después de 30 minutos, se agregó 4-metilmorfolina (0.550 mL, 5 mmol, 1.5 equiv). La mezcla de reacción se agitó 1½ horas más, luego se diluyó con EtOAc (250 mL) y se lavó con salmuera, H_2O y salmuera (25 mL cada una). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de destello (5% CH_3OH en CH_2Cl_2) para proporcionar el intermedio del título (0.173g,

25%) como un sólido amorfo: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 6.27 (t, 1H, $J=6.9$), 7.32 (dd, 1H, $J=6.9, 1.8$), 10.16 (s, 1H), 12.20 (s, 1H); Anal. $\text{C}_7\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$: C, H, N.

Preparación de intermedio: éster bencílico de ácido (2*S*)-3-(4'-fluorofenil)-2-[2"-oxo-3"-(2"',2"',2"'-trifluoroacetilamino)-2"*H*-piridin-1-il]propiónico (V2)

Intermedio F4 precedente (0.111 g, 0.539 mmol, 1 equiv) se suspendió en THF (3 mL). Hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.020 g, 0.50 mmol, 1 equiv) se añadió en una porción. Luego de agitar 30 minutos, se adicionó gota a gota una solución de intermedio U22 (0.489 mmol, 1 equiv, basado en T2) en THF (5 mL). La mezcla resultante se agitó 2 horas, luego se diluyó con MTBE (150 mL) y se lavó con salmuera (2 x 50 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de destello (25% EtOAc en hexanos) para proporcionar el intermedio del título (0.190 g, 84%) como un aceite espeso: IR (cm^{-1}) 3343, 1743, 1727, 1655, 1602, 1296, 1214, 1161; ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.31 (dd, 1H, $J=14.4, 10.0$), 3.52 (dd, 1H, $J=14.5, 5.4$), 5.21 (s, 2H), 5.39 (dd, 1H, $J=10.0, 5.4$), 6.18 (t, 1H, $J=7.3$), 6.85 (dd, 1H, $J=7.3, 1.7$), 6.87-7.04 (m, 4H), 7.25-7.38 (m, 5H), 8.31 (dd, 1H, $J=7.3, 1.7$), 9.03 (s, 1H); anal. $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4$: C, H, N.

Preparación de intermedio: ácido (2*S*)-3-(4'-Fluorofenilo)-2-[2"-oxo-3"-(2"',2"',2"'-trifluoroacetilamino)-2"*H*-piridin-1"-il]propiónico (W2)

Una suspensión de paladio al 10% (0.030 g) e intermedio V2 precedente (0.151 g, 0.327 mmol, 1 equiv) en EtOH (5 mL) se sometieron a una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. Luego de purgar el tanque de reacción con argón, la mezcla se filtró a través de papel Whatman #3 y el filtrado se evaporó para dar el intermedio del título que se empleó sin purificación adicional.

25%) como un sólido amorfo: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 6.27 (t, 1H, $J=6.9$), 7.32 (dd, 1H, $J=6.9, 1.8$), 10.16 (s, 1H), 12.20 (s, 1H); Anal. $\text{C}_7\text{H}_5\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$: C, H, N.

Preparación de intermedio: éster bencílico de ácido (2*S*)-3-(4'-fluorofenil)-2-[2"-oxo-3"-(2"',2"',2"'-trifluoroacetilamino)-2"*H*-piridin-1-il]propiónico (V2)

Intermedio F4 precedente (0.111 g, 0.539 mmol, 1 equiv) se suspendió en THF (3 mL). Hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.020 g, 0.50 mmol, 1 equiv) se añadió en una porción. Luego de agitar 30 minutos, se adicionó gota a gota una solución de intermedio U22 (0.489 mmol, 1 equiv, basado en T2) en THF (5 mL). La mezcla resultante se agitó 2 horas, luego se diluyó con MTBE (150 mL) y se lavó con salmuera (2 x 50 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de destello (25% EtOAc en hexanos) para proporcionar el intermedio del título (0.190 g, 84%) como un aceite espeso: IR (cm^{-1}) 3343, 1743, 1727, 1655, 1602, 1296, 1214, 1161; ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.31 (dd, 1H, $J=14.4, 10.0$), 3.52 (dd, 1H, $J=14.5, 5.4$), 5.21 (s, 2H), 5.39 (dd, 1H, $J=10.0, 5.4$), 6.18 (t, 1H, $J=7.3$), 6.85 (dd, 1H, $J=7.3, 1.7$), 6.87-7.04 (m, 4H), 7.25-7.38 (m, 5H), 8.31 (dd, 1H, $J=7.3, 1.7$), 9.03 (s, 1H); anal. $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4$: C, H, N.

Preparación de intermedio: ácido (2*S*)-3-(4'-Fluorofenilo)-2-[2"-oxo-3"-(2"',2"',2"'-trifluoroacetilamino)-2"*H*-piridin-1"-il]propiónico (W2)

Una suspensión de paladio al 10% (0.030 g) e intermedio V2 precedente (0.151 g, 0.327 mmol, 1 equiv) en EtOH (5 mL) se sometieron a una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. Luego de purgar el tanque de reacción con argón, la mezcla se filtró a través de papel Whatman #3 y el filtrado se evaporó para dar el intermedio del título que se empleó sin purificación adicional.

Preparación de intermedio: éster etílico de ácido *trans*-(4*S*)-4-amino-6-(tritolcarbamoil)hex-2-enoico (AA1)

Intermedio Z1 (preparado de acuerdo con Dragovich, y colegas, *J. Med. Chem.* 1998, 41, 2806) (0.177 g, 0.326 mmol, 1 equiv) se agitó durante 2 horas en una solución de HCl en 1,4-dioxano (2.0 M, 8 mL). Seguidamente se evaporaron los volátiles para proporcionar el intermedio del título que se usó sin purificación adicional.

Preparación de intermedio: éster etílico de ácido *trans*-(2'*S*,4*S*)-4-(3'-fluorofenil)-2'-[2'''-oxo-3'''-[2'''-oxo-3'''-(2'''',2'''',2'''-trifluoroacetilamino)-2'''*H*-piridin-1'''-il]propionilamino}-6-(tritolcarbamoil)hex-2-enoico (I3)

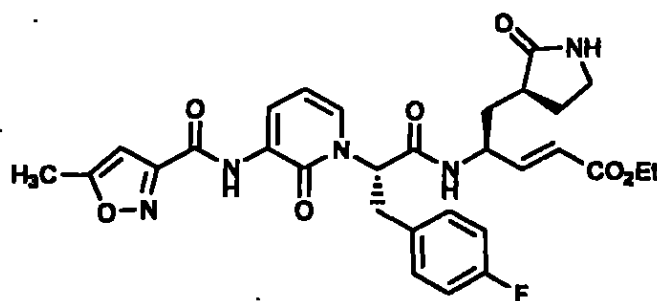
Intermedios W2 y AA1 (preparados como anteriormente) se combinaron en CH₂Cl₂ (5 mL) y se enfriaron en baño helado. Consecutivamente se agregaron HOBt (0.049 g, 0.36 mmol, 1.1 equiv), iPr₂Net (0.171 mL, 0.982 mmol, 3 equiv) y EDC (0.063 g, 0.33 mmol, 1 equiv). La mezcla de reacción se dejó calentar a 23° C de un día para otro, luego se diluyó con EtOAc (200 mL) y se lavó con KHSO₄ al 5% y y salmuera (50 mL cada uno). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de destello (44% EtOAc en hexanos) para proporcionar el intermedio del título (0.138 g, 53%): ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.30 (t, 3H, *J*=7.1), 1.70-1.84 (m, 1H), 1.85-1.99 (m, 1H), 2.26-2.34 (m, 2H), 3.01-3.10 (m, 1H), 4.19 (q, 2H, *J*=7.1), 4.46-4.56 (m, 1H), 5.42-5.49 (m, 1H), 5.63 (dd, 1H, *J*= 15.7, 1.6), 6.18 (t, 1H, *J*=7.3), 6.62-6.71 (m, 2H), 6.88-6.96 (m, 2H), 7.00-7.06 (m, 2H), 7.10-7.34 (m, 17H), 8.25 (dd, 1H, *J*= 7.3, 1.6), 9.02 (s, 1H); anal. C₄₄H₄₀F₄N₄O₆: C, H, N.

Preparación de Producto J2 (Compuesto 24)

Intermedio I3 precedente (0.112 g, 0.141 mmol, 1 equiv) y triisopropilsilano (0.086 mL, 0.420 mmol, 3 equiv) se combinaron en CH_2Cl_2 (4 mL). Se adicionó TFA (2 mL). Luego de agitar 30 minutos, se añadió CCl_4 (4 mL) y se evaporaron los volátiles. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de destello (5% CH_3OH en CH_2Cl_2) para proporcionar el producto deseado (0.078 g, 100%) como un polvo amorfo de color habano: ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.31 (t, 3H, $J=7.1$), 1.75-1.96 (m, 2H), 2.13-2.30 (m, 2H), 3.12 (dd, 1H, $J=13.7, 7.5$), 3.46 (dd, 1H, $J=13.7, 8.5$), 4.20 (d, 2H, $J=7.1$), 4.45-4.55 (m, 1H), 4.63 (dd, 1H, $J=15.7, 1.6$), 5.66-5.71 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.37 (t, 1H, $J=7.3$), 6.67 (dd, 1H, $J=15.7, 5.7$), 6.92-7.00 (m, 2H), 7.09-7.17 (m, 2H), 7.54 (dd, 1H, $J=7.3, 1.6$), 7.60 (d, 1H, $J=7.5$), 8.34 (dd, 1H, $J=7.3, 1.6$), 9.04 (s, 1H); anal. $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_6 \cdot 1.25\text{H}_2\text{O}$: C, H, N.

EJEMPLO 24

Preparación de Compuesto 25: éster etílico de ácido *trans*-(2'S,3'''S,4S)-4-(3'-(4''-fluorofenil)-2'-{3'''-[(5'''-metilisoxazol-3'''-carbonil)amino]-2'''-oxo-2'''H-piridin-1'''-il}propionilamino)-5-(2'''-oxopirrolidin-3'''-il)pent-2-enoico

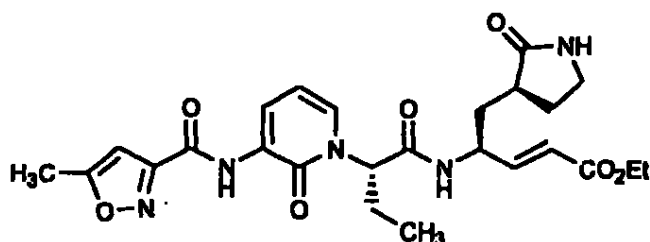


El compuesto del título se preparó a partir de F2 (Ejemplo 19) en una forma análoga a la descrita para la conversión de U2 en I3 en Ejemplo 23 utilizando intermedio Y: IR (cm^{-1}) 3331, 1690, 1590, 1531, 1455; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.30 (t, 3H, $J=7.0$), 1.45-1.55 (m, 1H), 1.64-1.75 (m, 1H), 2.03-2.31 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.10 (dd, 1H, $J=13.7, 7.9$), 3.20-3.46 (m, 3H), 4.20 (q, 2H, $J=7.0$), 4.36-4.47 (m, 1H), 5.67 (dd, 1H, $J=15.7, 1.4$), 5.85-

5.92 (m, 1H), 6.29 (t, 1H, $J=7.2$), 6.45 (s, 1H), 6.70 (dd, 1H, $J=15.7, 5.7$), 6.6 (s, 1H), 6.90-6.97 (m, 2H), 7.10-7.16 (m, 2H), 7.60 (dd, 1H, $J=7.2, 1.6$), 8.37 (dd, 1H, $J=7.2, 1.6$), 8.51 (d, 1H, $J=6.6$), 9.47 (s, 1H).

EJEMPLO 25

Preparación de Compuesto 26: éster etílico de ácido *trans*-(2'S,3''S,4S)-4-(2'-{3''-[(5'''-metilisoxazolm-3'''-carbonil)amino]-2''-oxo-2''H-piridin-1''-il}butirilamino)-5-(2'''-oxopirrilidin-3'''-il)pent-2-enoico (R3)



Preparación de intermedio: éster *tert*-butílico de ácido ácido (2R)-2-trifluorometanosulfonil-oxibutírico (U3)

T3 (0.575 g, 0.359 mmol, 1 equiv) disponible en el comercio se disolvió en CH_2Cl_2 (25 mL) y se enfrió en un baño helado. Se añadieron 2.6-lutidina (0.836 mL, 0.718 mmol, 2 equiv) y anhídrido trifluorometanosulfónico (1.15 mL, 6.84 mmol, 1.9 equiv) y la mezcla de reacción se agitó 30 minutos. Seguidamente se diluyó con MTBE (400 mL), se lavó con una mezcla de salmuera y 1N HCl (2:1, 100 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó para proporcionar el intermedio del título que se usó sin purificación adicional.

Preparación de intermedio: éster *tert*-butílico de (2S)-2-{3'-[5-metilisoxazol-3''-carbonil)amino]-2'-oxo-2'H-piridin-1'-il}butírico (V3)

Intermedio F2 precedente (0.200 g, 0.912 mmol, 1.1 equiv) se suspendió en THF (6 mL). Se agregó en una porción hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.0332 g, 0.830 mmol, 1 equiv).

Luego de agitar 30 minutos, se añadió gota a gota una solución de intermedio U3 (0.830 g, 1 equiv, basado en T3) en THF (7 mL). La mezcla resultante se agitó 2 horas, luego se diluyó con EtOAc (200 mL) y se lavó con salmuera (2x50 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de destello (25% EtOAc en hexanos) para proporcionar el intermedio del título (0.178 g, 59%) como un aceite: R_f =0.30 (25% EtOAc en hexanos); IR (cm⁻¹) 3331, 1731, 1690, 1649, 1602, 1531; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.93 (t, 3H, J =7.3), 1.45 (s, 9H), 1.83-2.01 (m, 1H), 2.17-2.31 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 5.44-5.51 (m, 1H), 6.32 (t, 1H, J =7.2), 6.48 (s, 1H), 7.10 (dd, 1H, J =7.2,1.8), 8.45 (dd, 1H, J =7.2,1.8), 9.64 (s, 1H); anal. C₁₈H₂₃N₃O₅: C, H, N.

Preparación de intermedio: ácido (2*S*)-2-{3'-[(5"-metilisoxazol-3"-carbonilo)amino]-2'-oxo-2'*H*-piridin-1'-il}butírico (W3)

Intermedio V3 precedente (0.413 g, 0.397 mmol, 1 equiv) se agitó durante 1 hora en una solución de TFA (2 mL) en CH₂Cl₂ (3 mL). Los volátiles se evaporaron. El residuo se suspendió en tolueno (10 mL) y se concentró hasta la sequedad, proporcionando el intermedio del título que se empleó sin purificación adicional.

Preparación de intermedio: éster etílico de ácido *trans*-(3'*S*,4*S*)-4-amino-5-(2-oxopirrolidin-3'-il)pent-2-enoico (Y2)

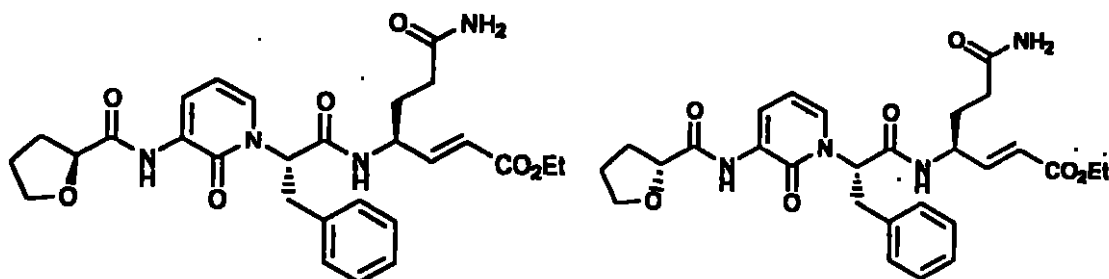
Intermedio X2 (0.130 g, 0.398 mmol, 1 equiv), preparado de acuerdo con el método revelado en la Solicitud co-pendiente de Patente de los Estados Unidos No. 60/150,358, presentada el 24 de agosto de 1999, se agitó durante 30 minutos en una solución de TFA (2 mL) en CH₂Cl₂ (3 mL). Los volátiles se evaporaron. El residuo se suspendió en tolueno (10 mL) y se concentró hasta la sequedad, proporcionando el intermedio del título que se empleó sin purificación adicional.

Preparación de Producto R3 (Compuesto 26)

Intermedios W3 y Y2 (como se prepararon anteriormente) se combinaron en CH₂Cl₂ (7 mL) y se enfriaron en un baño helado. Consecutivamente se agregaron HOBt (0.064 g, 0.47 mmol, 1.2 equiv), iPr₂NEt (0.484 mL, 2.78 mmol, 7 equiv) y EDC (0.084 g, 0.44 mmol, 1.1 equiv). La mezcla de reacción se dejó calentar a 23° C de un día para otro, luego se diluyó con EtOAc (500 mL) y se lavó con KHSO₄ al 5% (3:1, 80 mL), se semisaturó en NaHCO₃ (3:1, 80 mL) y salmuera (100 mL cada una). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó (elución de gradiente, 2→3 CH₃OH en CH₂Cl₂) para proporcionar el intermedio del título (0.119 g, 58%) como una espuma blanca: IR (cm⁻¹) 3331, 1684, 1649, 1590, 1531, ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.92 (t, 1H, J=7.3), 1.29 (t, 1H, J=7.1), 1.47-1.58 (m, 1H), 1.62-1.77 (m, 1H), 1.82-2.00 (m, 1H), 2.08-2.33 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 3.25-3.42 (m, 2H), 4.19 (q, 2H, J=7.1), 4.39-4.50 (m, 1), 5.73 (dd, 1H, J=8.8,6.8), 5.97 (dd, 1H, J=15.7,1.4), 6.34 (t, 1H, J=7.2), 6.46 (s, 1H), 6.86 (dd, 1H, J=15.7,5.9), 7.18 (s, 1H), 7.59 (dd, 1H, J=7.2,1.8), 8.42 (dd, 1H, J=7.2,1.8), 8.58,8.62 (m, 1H), 9.56 (s,1); anal. C₂₅H₃₁N₅O₇·H₂O: C, H, N.

EJEMPLO 26

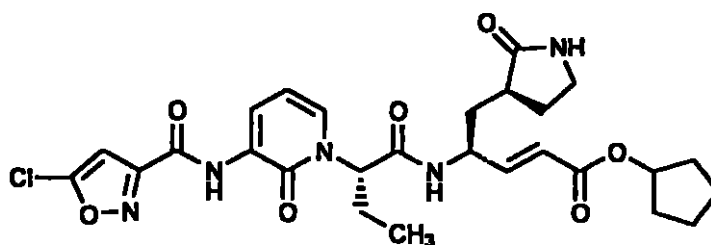
Preparación de una mezcla 1:1 de Compuesto 27: éster etílico de ácido *trans*-(2'S,2'''S,4S)-6-carbamoyl-4-(2'-(2''-oxo-3''-[(tetrahydrofurano-2'''-carbonil)amino]-2''H-piridin-1''-il)-3'-fenilopropionilamino)hex-2-enoico y Compuesto 28: éster etílico de ácido *trans*-(2'S,2'''R,4S)-6-carbamoyl-4-(2'-(2''-oxo-3''-[(tetrahydrofurano-2'''-carbonil)amino]-2''H-piridin-1''-il)-3'-fenilopropionilamino)hex-2-enoico



Los compuestos del título se prepararon a partir de I1 (Ejemplo 5) por un proceso análogo al descrito en Ejemplo 5 para la conversión de I1 en producto J1 utilizando intermedio cloruro de tetrahidrofurano-2-carbonilo (racémico, Aldrich), según lo apropiado: IR (cm⁻¹) 3344, 1646, 1519, 1178, ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.34 (t, 3H, *J*=7.2), 1.72-1.82 (m, 1H), 1.95-2.04 (m, 2H), 2.16-2.23 (m, 2H), 2.32-2.43 (m, 1H), 3.18-3.27 (m, 1H), 3.51-3.60 (m, 5H), 3.93-4.00 (m, 1H), 4.05-4.12 (m, 1H), 4.22 (q, 2H, *J*=7.20), 4.46-4.55 (m, 2H), 5.54, 5.69 (m, 2H), 6.34-6.41 (m, 2H), 6.68 (dd, 1H, *J*=15.6, 5.4), 6.86-6.93 (m, 1H), 7.17-7.41 (m, 5H), 8.42-8.45 (m, 1H), 9.37 (d, 1H, *J*=10.2); anal. C₂₈H₃₄N₄O₇·1.5TFA: C, H, N.

EJEMPLO 27

Preparación de Compuesto 29: éster ciclopentílico de ácido *trans*-(2*S*,3'''*S*,4*S*)-4-(2'-{3''-[(5'''-cloroisoxazol-3'''-carbonil)amino]-2''-oxo-2''*H*-piridin-1''-il}butirilamino)-5-(2'''-oxopirrolidin-3'''-il)pent-2-enoico (R4)



Preparación de intermedio: éster tert-butílico de ácido (2*S*)-2-{3'-[(5''-cloroisoxazol-3''-carbonil)amino]-2'-oxo-2'*H*-piridin-1'-il}butílico (V4)

Intermedio F3 precedente (0.781 g, 3.26 mmol, 1.1 equiv) se suspendió en THF (10 mL). Se añadió en una porción hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 0.119 g, 2.98 mmol, 1 equiv). Después de agitar 30 minutos, [se agregó] con una jeringa una solución de intermedio U3 (2.96 mmol, 1 equiv, basado en T3) en THF (15 mL). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas, luego se diluyó con EtOAc (500 mL) y se lavó con salmuera (2 x 100 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de destello (20% EtOAc en hexanos) para proporcionar el intermedio del título (0.834 g, 74%): $R_f=0.33$ (20% EtOAc en hexanos); IR (cm^{-1}) 3334, 1732, 1694, 1650, 1603, 1537; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.93 (t, 3H, $J=7.4$), 1.46 (s, 9H), 1.85-2.00 (m, 1H), 2.17-2.32 (m, 1H), 5.44-5.50 (m, 1H), 6.33 (t, 1H, $J=7.3$), 6.68 (s, 1H), 7.12 (dd, 1H, $J=7.3, 1.7$), 8.43 (dd, 1H, $J=7.3, 1.7$), 9.61 (s, 1H); anal. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_5$: C, H, N.

Preparación de intermedio: ácido (2*S*)-2-{3'-[(5"-cloroisoxazol-3"-carbonil)amino]-2'-oxo-2'*H*-piridin-1'-il}butírico (W4)

Intermedio V4 precedente (0.544 g, 1.42 mmol, 1 equiv) se agitó durante 1 hora en una mezcla de TFA (9 mL) en CH_2Cl_2 (9 mL). Los volátiles se evaporaron. El residuo se suspendió en CCl_4 y se concentró hasta la sequedad (2 x 10 mL), proporcionando el intermedio del título que se utilizó sin purificación adicional.

Preparación de intermedio: éster ciclopentílico de ácido *trans*-(3'*S*,4*S*)-4-*tert*-butoxicarbonilamino-5-[1'-(2",4"-dimetoxibencil)-2'-oxopirrolidin-3'-il]pent-2-enoico (X3)

Intermedio K1 (preparado de acuerdo con Dragovich, y colegas, *J. Med. Chem.* 1999, 42, 1213) (2.00 g, 4.90 mmol, 1 equiv) y periodinano (2.30 g, 5.38 mmol, 1.1 equiv) disponible en el comercio se combinaron en CH_2Cl_2 (50 mL) y se agitaron 2 horas. El solvente se evaporó y el residuo se suspendió y luego se evaporó a de tolueno (2 x 25 mL). El residuo se disolvió en THF (100 mL). Se añadió éster ciclopentílico de ácido

(trifenilo- l^5 -fosfaniliden)acético (preparado en una manera análoga a la descrita en Baldwin, y colegas, *J. Org. Chem.*, 1971, 36, 1441 (2.28 g, 5.87 mmol, 1.2 equiv). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 100 minuto, se dejó enfriar, se diluyó con EtOAc (300 mL) y se lavó con una mezcla de salmuera y NaHCO_3 (1:1, 100 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de destello (elución de gradiente, 44→50% EtOAc en hexanos) para proporcionar el intermedio del título (1.58 g, 62%) como una espuma: IR (cm^{-1}) 3307, 1708, 1678, 1508; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.43 (s, 9H), 1.50-1.93 (m, 10H), 1.97-2.08 (m, 1H), 2.21-2.23 (m, 1H), 2.48-2.60 (m, 1H), 3.17-3.23 (m, 2H), 3.80 (s, 6H), 4.26-4.40 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 5.18-5.24 (m, 1H), 5.92 (dd, 1H, $J=15.6, 1.6$), 6.41-6.47 (m, 2H), 6.82 (dd, 1H, $J=15.6, 5.2$), 7.08-7.13 (m, 1H); anal. $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_7 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$: C, H, N.

Preparación de Intermedio: éster ciclopentílico de ácido *trans*-(3'S,4S)-4-*tert*-butoxicarbonilamino-5-[2'-oxopirrolidin-3'-il]pent-2-enoico (X4)

Intermedio X3 precedente (1.54 g, 2.98 mmol, 1 equiv) se disolvió en una mezcla de H_2O (5 mL) y CHCl_3 (50 mL). Se adicionó DDQ (0.947 g, 4.17 mmol, 1.4 equiv) y la mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a 60° C durante 1½ horas. Se añadió más DDQ (0.90 g, 3.96 mmol, 1.3 equiv) y se continuó calentando durante 2 horas más. Después de enfriar a 23° C; la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (600 mL) y se lavó con una mezcla de salmuera y KHSO_4 al 10% (1:1, 150 mL) y una mezcla de salmuera y NaHCO_3 (2 x 200 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de destello (elución de gradiente, 2→3 CH_3OH en CH_2Cl_2) para proporcionar el intermedio del título (0.850 g, 78%) en forma de espuma de color habano: IR (cm^{-1}) 3305, 1698, 1522, 1279, 1165; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.44 (s, 9H), 1.52-2.05 (m, 1H), 2.38-2.54 (m, 2H), 3.29-3.40 (m, 2H), 4.29-4.41 (m, 1H), 5.17-5.27 (m, 2H), 5.93 (dd, 1H, $J=15.7, 1.6$), 5.96-6.40 (m, 1H), 6.82 (dd, 1H, $J=15.7, 5.3$); anal. $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0.30\text{H}_2\text{O}$: C, H, N.

Preparación de Intermedio: éster ciclopentílico de ácido *trans*-(3'S,4S)-4-amino-5-(2'-oxo-pirrolidin-3'-il)pent-2-enoico (Y3)

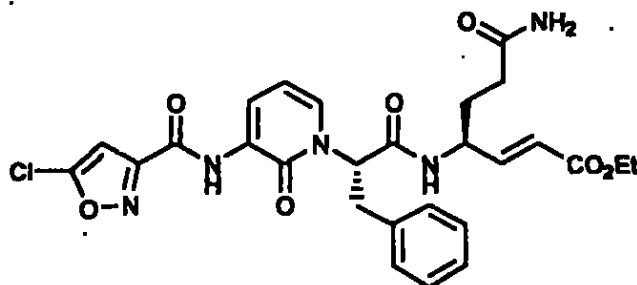
Intermedio X4 (0.522 g, 1.42 mmol, 1 equiv) se agitó durante 40 minutos en una solución de TFA (7 mL) en CH₂Cl₂ (10 mL). Los volátiles se evaporaron. El residuo se suspendió en CCl₄ y se concentró hasta la sequedad (2 x 20 mL) proporcionando el intermedio del título que se utilizó sin purificación adicional.

Preparación de Producto R4 (Compuesto 29)

Intermedios W4 y Y3 (preparados con anteriormente) se combinaron en CH₂Cl₂ (25 mL) y se calentaron en un baño helado. Se añadieron consecutivamente HOBt (0.269 g, 1.99 mmol, 1.4 equiv), iPr₂NEt (1.74 mL, 9.99 mmol, 7 equiv) y EDC (0.341 g, 0.178 mmol, 1.25 equiv). La mezcla de reacción se dejó calentar a 23° C durante el fin de semana. Luego se disolvió con EtOAc (500 mL) y se lavó con una mezcla de salmuera y KHSO₄ al 10% (1:1, 100 mL) y salmuera (100 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de destello (2% CH₃OH en CH₂Cl₂) para proporcionar el intermedio (0.590 g, 72%): IR (cm⁻¹) 3295, 1690, 1649, 1590, 1531, ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.92 (t, 3H, J=7.3), 1.50-2.02 (m, 10H), 2.11-2.37 (m, 4H), 3.25-3.44 (m, 2H), 3.64-3.74 (m, 1H), 4.41-4.52 (m, 1H), 5.18-5.24 (m, 1H), 5.69 (dd, 1H, J=9.0,6.6), 5.94 (dd, 1H, J=15.6,1.4), 6.36 (t, 1H, J=7.3), 6.67 (s, 1H), 6.82 (dd, 1H, J=15.6,5.9), 7.15 (s, 1H), 7.58 (dd, 1H, J=7.3,1.7), 8.42 (dd, 1H, J=7.3,1.7), 8.49 (m, 1H), 9.52 (s,1); anal. C₂₇H₃₂ClN₅O₇·0.50H₂O: C, H, N.

EJEMPLO 28

Preparación de Compuesto 30: éster etílico de ácido *trans*-(2'S,4S)-6-carbamoyl-4-(2'-{3'-[(5'''-cloroisoxazol-3'''-carbonil)amino]-2''-oxo-2''H-piridin-1''-il}-3'-fenilpropionilamino)hex-2-enoico



Preparación de intermedio: {1'[1''-bencil-4''-(*tert*-butildimetilsilaniloxyimetil)-2''-oxo-6''-(tritolcarbonyl)hexil]-2'-oxo-1',2'-dihidropiridin-3'-yl} amida de ácido (1'S,4''S)-5-cloroisoxazol-3-carboxílico

A una solución de ácido 5-cloroisoxazol-3-carboxílico (Ejemplo 22, 0.253 g, 1.71 mmol, 2.0 equiv) en CHCl_3 (21 mL) se adicionó SOCl_2 (9 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 26 horas. Los volátiles se retiraron bajo presión reducida para dar cloruro crudo de 5-cloroisoxazol-3-carbonilo.

Una muestra de 10% Pd en C (0.070 g) se añadió a una solución de {1'[1''-bencil-4''-(*tert*-butildimetilsilaniloxyimetil)-2''-oxo-6''-(tritolcarbonyl)hexil]-2'-oxo-1',2'-dihidropiridin-3'-il} amida de ácido (1'S,4''S)-5-cloroisoxazol-3-carboxílico (Ejemplo 1, 0.74 g, 0.855 mmol, 1 equiv) en EtOAc (15 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de H_2 (balón) durante 4 horas y luego se filtró a través de celita. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió THF (15 mL), se enfrió a 0°C y se agregaron consecutivamente cloruro de 5-cloroisoxazol-3-carbonilo (1.71 mmol, 2.0 equiv) y NMM (0.188 mL, 1.71 mmol 2.0 equiv). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora, en seguida porcionó entre agua (100 mL) y EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de destello (35%

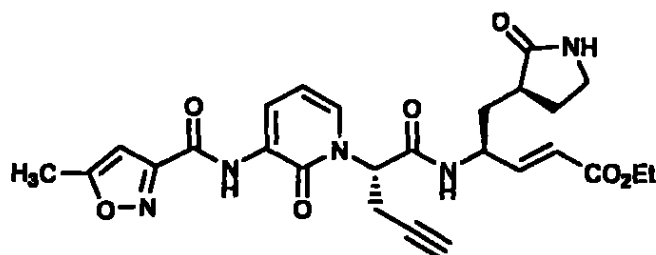
EtOAc en hexanos) para proporcionar el intermedio del título (0.666 g, 90%): IR (cm^{-1}) 3332, 1684, 1531; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.01 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 1.60-1.71 (m, 1H), 1.80-1.83 (m, 1H), 2.12-2.16 (m, 2H), 3.16-3.23 (m, 1H), 3.36-3.41 (m, 1H), 3.47-3.55 (m, 2H), 3.81-3.90 (m, 1H), 5.64-5.70 (m, 1H), 6.26 (t, 1H, $J=7.2$), 6.47 (d, 1H, $J=8.7$), 6.70 (s, 1H), 7.02 (s, br. 1H), 7.17-7.33 (m, 20H), 7.37 (d, 1H, $J=7.2$), 8.40 (d, $J=7.8$), 9.56 (s, br. 1H).

Preparación de Compuesto 30

El intermedio precedente se convirtió en compuesto 30 por un proceso que era análogo al descrito en Ejemplo 7 para la conversión de intermedio C1 en compuesto 7: mp =163-165° C; IR (cm⁻¹) 3335, 1648, 1533, 1179; ¹H NMR (CDCl₃)δ 0.34 (t, 3H, J=7.2) 1.76-1.86 (m, 1H), 1.94-2.00 (m, 1H), 2.23 (t, 2H, J=6.9), 3.20-3.27 m, 1H), 3.35-3.42 (m, 2H), 3.51-3.58 (m, 1H), 4.22 (q, 2H, J=7.2), 4.52-4.57 (m, 1H), 5.69 (dd, 1H, J=15.6, 1.5) 6.70 (s, br. 1H), 6.14 (s, br. 1H), 6.32 (s, br. 1H), 6.39 (t, 1H, J=7.2) 6.69 (dd, 1H, J=15.6, 5.4) 7.21-7.33 (m, 4H), 7.47 (d, 1H, J=7.2), 8.44 (d, 1H, J=7.5), 9.47 (s, br. 1H); anal. C₂₇H₂₈ClN₅O₇·0.6H₂O: C, H, N.

EJEMPLO 29

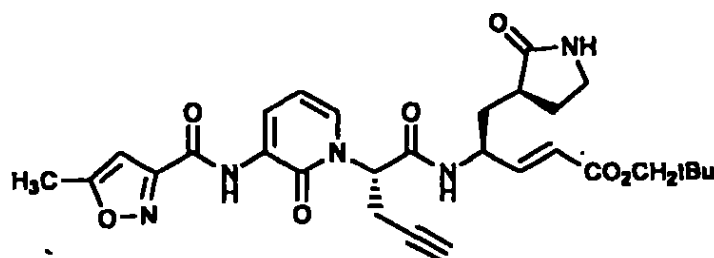
Preparación de Compuesto 31: éster etílico de ácido *trans*-(2'S,3'''S,4S)-4-(2-{3''[(5'''-metil-isoxazol-3'''-carbonil)amino]-2''-oxo-2''H-piridin-1''-il}pent-4'-inoil-amino)-5-(2'''-oxopirrolidin-3'''-il)pent-2-enoico



El compuesto del título se preparó de D-propargilalanina por un proceso análogo al descrito en Ejemplo 22 para la conversión de D-(4-fluorofenilalanina) en producto R2 utilizando intermedios F2 y Y2 y una desprotección alterna del intermedio correspondiente a V1 (LiI en piridina) según lo apropiado: IR (cm^{-1}) 3295, 1684, 1649, 1596, 1531; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.27 (t, 3H, $J=7.1$), 1.52-1.62 (m, 1H), 1.64-1.80 (m, 1H), 2.04 (t, 1H, $J=2.6$), 2.08-2.38 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.91 (ddd, 1H, $J=17.0$, 8.4, 2.6), 3.01 (ddd, 1H, $J=17.0$, 6.8, 2.6), 3.22-3.39 (m, 2H), 4.18 (q, 2H, $J=7.1$), 4.44-4.55 (m, 1H), 5.71-5.78 (m, 1H), 6.03 (dd, 1H, $J=15.6$, 1.5), 6.32 (t, 1H, $J=7.2$), 6.46 (s, 1H), 6.85 (dd, 1H, $J=15.6$, 5.4), 6.89 (s, 1H), 7.49 (dd, 1H, $J=7.2$, 1.7), 8.41 (dd, 1H, $J=7.2$, 1.7), 8.68 (d, 1H, $J=6.8$), 9.52 (s, 1H); anal. $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_7 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$: C, H, N.

EJEMPLO 30

Preparación de Compuesto 32: éster 2,2-dimetilpropílico de ácido *trans*-(2'S,3'''S,4S)-4-(2'-{3''-[(5'''-metilisoxazol-3'''-carbonil)amino]-2''-oxo-2''H-piridin-1''-il}-pent-4'-inoilamino)-5-(2'''-oxopirrolidin-3'''-il)pent-2-enoico

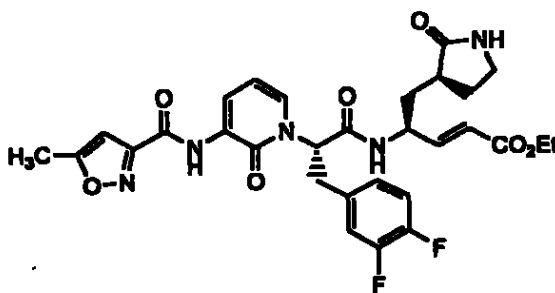


El compuesto del título se preparó de D-propargilalanina por un proceso análogo al descrito en Ejemplo 22 para la conversión de D-(4fluorofenilalanina) en producto R2 utilizando intermedios F2 y éster 2,2-dimetilpropílico de ácido *trans*-(3'S,4S)-4-*tert*-butoxicarbonilamino-5-(2'-oxopirrolidin-3'-il)pent-2-enoico (preparado de K1 en una manera similar a la descrita para la preparación de X4 en Ejemplo 27) y una desprotección alterna del intermedio correspondiente a V1 (LiI en piridina), según lo apropiado: IR (cm^{-1}) 3295, 1690, 1649, 1596, 1531; ^1H NMR (CDCl_3) δ

0.95 (s, 9H), 1.54-1.80 (m, 2H), 2.05 (t, 1H, $J=2.6$), 2.10-2.39 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.91 (ddd, 1H, $J=17.0, 8.2, 2.6$), 3.01 (ddd, 1H, $J=17.0, 6.8, 2.6$), 3.22-3.38 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 4.45-4.56 (m, 1H), 5.72-5.79 (m, 1H), 6.06 (dd, 1H, $J=15.7, 1.5$), 6.33 (t, 1H, $J=7.2$), 6.46 (s, 1H), 6.86 (dd, 1H, $J=15.7, 5.4$), 6.93 (s, 1H), 7.51 (dd, 1H, $J=7.2, 1.7$), 8.41 (dd, 1H, $J=7.2, 1.7$), 8.69 (d, 1H, $J=6.6$), 9.52 (s, 1H); anal. $C_{29}H_{35}N_5O_7 \cdot 0.25H_2O$: C, H, N.

EJEMPLO 31

Preparación de Compuesto 33: éster etílico de ácido *trans*-(2'S,3'''S,4S)-4-(3'-(3'',4''-difluorofenil)-2'-{3'''-[(5'''-metilisoxazol-3'''-carbonil)amino]-2'''-oxo-2'''H-piridin-1'''-il}propionilamino)-5-(2'''-oxopirrolidin-3'''-il)pent-2-enoico

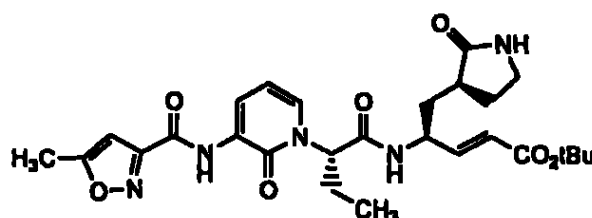


El compuesto del título se preparó por un método análogo al descrito en el Ejemplo 19 para la preparación de intermedio específico R1 utilizando ácido (2*R*)-3-(3',4'-difluorofenil)-2-hidroxipropiónico (sintetizado a partir de ácido (2*R*)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-(3',4'-difluorofenil)propiónico en analogía con la preparación de intermedio S1 descrito en el Ejemplo 22) y trietilfosfonoacetato según lo apropiado: IR (cm^{-1}) 3331, 1690, 1649, 1596, 1531, 1455, 1278, ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.30 (t, 3H, $J=7.1$), 1.44-1.54 (m, 1H), 1.63-1.78 (m, 1H), 2.08-2.29 (m, 3H), 2.49 (d, 3H, $J=0.9$), 3.05 (dd, 1H, $J=13.6, 7.5$), 3.20-3.42 (m, 3H), 4.19 (dq, 2H, $J=7.1, 1.7$), 4.34-4.45 (m, 1H), 5.64 (dd, 1H, $J=15.7, 1.4$), 6.00 (t, 1H, $J=7.8$), 6.32 (t, 1H, $J=7.3$), 6.45 (s, 1H), 6.71 (dd, 1H, $J=15.7, 5.6$), 6.86-6.91 (m, 1H) 6.98-

7.08 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H, $J=7.3, 1.7$), 8.39 (dd, 1H, $J=7.3, 1.7$), 8.65 (d, 1H, $J=6.8$), 9.46 (s, 1H); Anal. $C_{30}H_{31}F_2N_5O_7$: C, H, N.

EJEMPLO 32

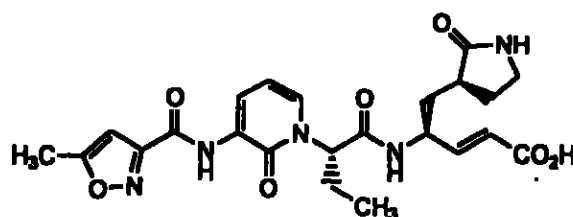
Preparación de Compuesto 34: éster *tert*-Butílico de ácido *trans*-(2'S,3'''S,4S)-4-(2'-{3''-[5'''-metilisoxazol-3'''-carbonil)amino]-2''-oxo-2''H-piridin-1''-il}butirilamino)-5-(2'''-oxopirrolidin-3'''-il)pent-2-enoico



El compuesto del título se preparó por un método análogo descrito para la síntesis de compuesto R3 en el Ejemplo 25: IR (cm^{-1}) 3331, 3295, 1690, 1649, 1590, 1531, 1455, 1155; ^1NMR (CDCl_3) δ 0.93 (t, 3H, $J=7.3$), 1.40-1.60 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.62-1.78 (m, 1H), 1.87-2.02 (m, 1H), 2.09-2.36 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 3.26-3.43 (m, 2H), 4.39-4.50 (m, 1H), 5.78 (dd, 1H, $J=8.9, 6.7$), 5.89 (dd, 1H, $J=15.7, 1.3$), 6.35 (t, 1H, $J=7.3$), 6.47 (s, 1H), 6.76 (dd, 1H, $J=15.7, 5.9$), 7.33 (s, 1H), 7.64 (dd, 1H, $J=7.3, 1.8$), 8.43 (dd, 1H, $J=7.3, 1.8$), 8.59 (d, 1H, $J=6.8$), 9.57 (s, 1H); anal. $C_{27}H_{35}N_5O_7 \cdot 0.5H_2O$: C, H, N.

EJEMPLO 33

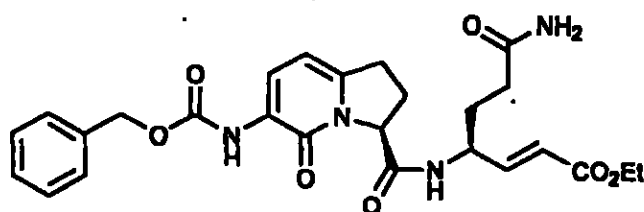
Preparación de Compuesto 35: ácido *trans*-(2'S,3'''S,4S)-4-(2'-{3''-[(5'''-metilisoxazol-3'''-carbonil)amino]-2''-oxo-2''H-piridin-1''-il}butirilamino)-5-(2'''-oxopirrolidin-3'''-il)pent-2-enoico



El compuesto se preparó del compuesto 34 mediante desprotección ácida de la mitad de éster *tert*-butilico presente en este componente (siguiendo los procedimientos estándar de la literatura): IR (cm^{-1}) 33.19, 1678, 1643, 1590, 1531; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.89 (t, 3H, $J = 7.2$), 1.61-1.99 (m, 3H), 2.08-2.32 (m, 3H), 2.40-2.54 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 3.25-3.41 (m, 2H), 4.58-4.69 (m, 1H), 5.56-5.64 (m, 1H), 5.98 (d, 1H, $J = 15.6$), 6.21 (br, 1H), 6.37 (t, 1H, $J = 7.3$), 6.47 (s, 1H), 6.96 (dd, 1H, $J = 15.6, 6.6$), 7.50 (dd, 1H, $J = 7.3, 1.6$), 7.52 (s, 1H), 8.26 (d, 1H, $J = 7.7$), 8.44 (dd, 1H, $J = 7.3, 1.6$), 8.62 (s, 1H); anal. $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_7 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$: C, H, N.

EJEMPLO 34

Preparación de Compuesto 36: éster etílico de ácido *trans*-(3'S,4S)-4-[(6'-benciloxicarbonilamino-5'-oxo-1',2',3',5'-tetrahidroindolizin-3'-carbonil)amino]-6-carbamoilhex-2-enoico



Preparación de Intermedio: 6-but-3-enil-2-hidroxinicotinonitrilo (a1)

Litio de *n*-butilo (100 mL de una solución 1.6 M en hexanos, 160 mmol, 2.5 equiv) se adicionó vía cánula durante 10 minutos a una solución de diisopropilamina (22.4 mL, 160 mmol, 2.5 equiv) en THF (600 mL) a -78°C . La solución resultante de color amarillo pálido se agitó a -78°C durante 5 minutos, luego se calentó a 0°C por 5 minutos adicionales. Se agregó 2-hidroxi-6-metilnicotinonitrilo (8) (8.58 g, 64.0 mmol, 1 equiv) como un sólido en pequeñas porciones durante 15 minutos y la solución color anaranjado oscuro así obtenidase agitó durante 1 hora a 0°C . A continuación se adicionó bromuro de alilo (8.31 mL, 96.0 mmol, 1.5 equiv) y la mezcla de reacción se calentó a 23°C , se mantuvo a esa temperatura por 30 minutos y se proporcionó entre 1.0 M HCl (300 mL) y EtOAc (2 x 250 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El sólido resultante de color anaranjado se trituró con Et_2O (100 mL) en ebullición y posteriormente se enfrió a 23°C , luego se filtró a través de una frita mediana, se lavó con Et_2O (2 x 50 mL) y se secó al aire para dar a1 (6.42 g, 58%) como un sólido habano: mp = $122-125^{\circ}\text{C}$; IR (pldora de KBr, cm^{-1}) 2223, 1654, ^1H NMR (DMSO $-d_6$) δ 2.32-2.37 (m, 2H), 2.62 (t, 2H, $J = 7.6$), 4.96-5.06 (m, 2H), 5.69-5.83 (m, 1H), 6.23 (d, 1H, $J = 7.3$), 8.03 (d, 1H, $J = 7.3$), 12.55 (s, br, 1H); anal. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O} \cdot 0.10\text{H}_2\text{O}$: C, H, N.

Preparación de Intermedio: 6-but-3-enil-2-hidroxinicotinamida (b1)

Peróxido de hidrógeno (30% en peso de solución en agua, 45 mL) se añadió a una solución de a1 (12.13 g, 70.2 mmol) en una mezcla de EtOH (150 mL) y NaOH acuoso al 10% (280 mL) a 23°C . La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 18 horas, luego se enfrió a 23°C y los volátiles se retiraron bajo presión reducida. El residuo se acidificó con 12 M HCl con un pH 2-3, y el precipitado resultante se filtró, lavó con agua (2 x 50 mL) y se secó al aire para proporcionar b1 como un sólido amarillo (13.48 g, 100%): mp = $195-198^{\circ}\text{C}$; IR (cm^{-1}) 3329, 3134, 1688, 1642; ^1H NMR

(DMSO- d_6) δ 2.31-2.38 (m, 2H), 2.64 (t, 2H, $J=7.6$), 4.96-5.05 (m, 2H), 5.71-5.84 (m, 1H), 6.29 (d, 1H $J=7.3$), 7.45 (s, br, 1H), 8.21 (d, 1H, $J=7.3$), 9.00 (s, br, 1H), 12.37 (s, br, 1H); anal. $C_{10}H_{12}N_2O_2 \cdot 0.15H_2O$: C, H, N.

Preparación de Intermedio: ácido 6-but-3-enil-2-hidroxinicotínico (c1)

Una solución de b1 (12.38 g, 70.1 mmol) en KOH acuoso al 10% (350 mL) se calentó a reflujo durante 20 horas y posteriormente se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó con 12 M HCl con un pH 2-3 y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (2 x 50 mL) y se secó bajo vacío para proporcionar c1 como un sólido amarillo (12.46 g, 92%): mp = 151-155° C; IR (cm^{-1}) 2905 (br), 1736, 1652; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.34-2.29 (m, 2H), 2.73 (t, 2H, $J=7.6$), 4.96-5.08 (m, 2H), 5.72-5.85 (m, 1H), 6.56 (d, 1H, $J=7.5$), 8.28 (d, 1H, $J=7.5$), 13.26 (s, br, 1H), 14.64 (s, br, 1H); anal. $C_{10}H_{11}NO_3 \cdot 0.10H_2O$: C, H, N.

Preparación de Intermedio: éster bencílico de ácido 6-but-3-enil-2-hidroxipiridin-3-il)carbámico (d1)

Trietilamina (13.9 mL, 99.7 mmol, 2.0 equiv) y azida de difenilfosforilo (16.1 mL, 74.7 mmol, 1.5 equiv) se agregaron consecutivamente a una suspensión de c1 (9.63 g, 49.8 mmol, 1 equiv) en 1,4-dioxano (450 mL) a 23° C. La solución resultante se calentó a reflujo durante 7½ horas, luego se adicionó alcohol bencílico (10.3 mL, 99.5 mmol, 2.0 equiv) y el reflujo se continuó por 16 horas más. La mezcla de reacción de color café oscuro se enfrió a 23° C y los volátiles se retiraron bajo presión reducida. El aceite resultante de color café oscuro se porcionó entre agua (300 mL) y EtOAc (2 x 250 mL) y la capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El sólido así obtenido se trituró con Et_2O (150 mL) y se filtró a través de una frita mediana, se lavó con Et_2O (2 x 50 mL) y se secó al aire para dar d1 (7.34 g, 49%) como un sólido blancuzco: mp=179-180° C; IR (cm^{-1}) 3386, 1727, 1645, ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.39-2.46 (m, 2H), 2.65 (t, 2H, $J=7.5$), 4.97-

5.07 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 5.73-5.87 (m, 1H), 6.10 (d, 1H, $J = 7.5$), 7.32-7.44 (m, 5H), 7.68 (s, br, 1H), 8.06 (s, br, 1H), 12.74 (s, br, 1H); anal. $C_{17}H_{18}N_2O_3$: C, H, N.

Preparación de Intermedio: éster bencílico de ácido (6-but-3-enil-2-metoxipiridin-3-il)carbámico (e1)

Tetrafluoroborato de trimetiloxonio (2.0 g, 13.5 mmol, 1.2 equiv) y 2,6-di-*tert*-butilpiridina (1.52 mL, 6.76 mmol, 0.6 equiv) se adicionaron a una solución de d1 (3.36 g, 11.26 mmol, 1 equiv) en CH_2Cl_2 (80 mL) a 23° C. La mezcla reacción se agitó a esta temperatura durante 65 horas, después se porcionó entre agua (2 x 50 mL) y CH_2Cl_2 (2 X 200 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de destello (5% EtOAc en hexanos) para producir e1 (3.19 g, 91%) como aceite incoloro: IR (cm^{-1}) 3432, 1733; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.42-2.49 (m, 2H), 2.73 (t, 2H, $J = 7.6$), 3.96 (s, 3H), 4.94-5.07 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 5.80-5.94 (m, 1H), 6.71 (d, 1H, $J = 7.9$), 7.11 (s, br, 1H), 7.32-7.43 (m, 5H), 8.16 (s, br, 1H); anal. $C_{18}H_{20}N_2O_3$: C, H, N.

Preparación de Intermedio: éster bencílico de ácido (3'R)-[6-(3',4'-dihidroxibutil)-2-metioxipiridin-3-il]carbámico (f1)

A una mezcla de 1:1 *t*-BuOH y agua (300mL) a 0° C se adicionó $(DHQD)_2AQN$ (0.148 g, 0.164 mmol, 0.01 equiv), $K_3Fe(CN)_6$ (16.2 g, 49.2 mmol, 3 equiv), K_2CO_3 (6.8 g, 49.2 mmol, 3 equiv), dihidrato de osmato de potasio (0.024 g, 0.066 mmol, 0.004 equiv) y luego e1 en *t*-BuOH (25 mL) en forma consecutiva. La mezcla resultante se agitó a 0° C durante 20 horas, a continuación se calentó a temperatura ambiente y se agregó Na_2SO_3 (30 g) cuidadosamente. La mezcla se agitó durante 2 horas, luego se retiraron los volátiles bajo presión reducida. El residuo se porcionó entre agua (200 mL) y EtOAc (3x 200 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de destello (CH_3OH al 2% en CH_2Cl_2) para

proporcionar fl (5.57 gr, 98%) como aceite de color amarillo pálido: IR (cm^{-1}) 3427 (br), 1731; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.76-1.87 (m, 2H), 2.07-2.11 (m, 1H), 2.80-2.89 (m, 2H), 3.46-3.53 (m, 1H), 3.60-3.67 (m, 1H), 3.71-3.77 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.64 (d, 1H, $J = 3.2$), 5.21 (s, 2H), 6.76 (d, 1H, $J = 7.8$), 7.12 (s, br, 1H), 7.34-7.43 (m, 5H), 8.22 (s, br, 1H); anal. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$: C, H, N.

Preparación de Intermedio: éster bencílico de ácido (3'R)-{6-[4'-(*tert*-butildimetil-silanilo)-3'-hidroxibutil]-2-metoxipiridin-3-il}carbámico (g1)

Trietilamina (1.55 mL, 11.1 mmol, 2.5 equiv), cloruro de *tert*-butildimetilsililo (1.07 g, 7.10 mmol, 1.6 equiv), y 4-dimetilaminopiridina (0.025 g, 0.20 mmol, 0.45 equiv) se agregaron consecutivamente a una solución de fl (1.54 g, 4.45 mmol, 1 equiv) en CH_2Cl_2 (50 mL) a 23° C. La mezcla de reacción se agitó durante 19 horas a 23° C, a continuación se porcionó entre 0.5 M HCl (150 mL) y una mezcla 1:1 de EtOAc y hexanos (2 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La purificación del residuo mediante cromatografía de columna de destello (20% EtOAc en hexanos) produjo g1 (1.69 g, 82%) como un aceite incoloro: IR (cm^{-1}) 3436, 1734, ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.07 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.72-1.94 (m, 2H), 2.72-2.88 (m, 2H), 3.26 (d, 1H, $J = 3.1$), 3.50 (dd, 1H, $J = 9.8, 6.9$), 3.58-3.63 (m, 1H), 3.65-3.70 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 6.75 (d, 1H, $J = 8.1$), 7.11 (s, br, 1H), 7.33-7.43 (m, 5H), 8.20 (s, br, 1H); anal. $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$: C, H, N.

Preparación de Intermedio: éster bencílico de ácido (3S)-(3-hidroximetil-5-oxo-1,2,3,5,-tetrahidroindolizin-6-il)carbámico (h1)

2,6-Lutidina (2.43 mL, 20.84 mmol, 4.0 equiv) y anhídrido de trifluorometanosulfónico (1.31 mL, 7.82 mmol, 1.5 equiv) se agregaron consecutivamente a una solución de g1 (2.4 g, 5.21 mmol, 1 equiv) en CH_2Cl_2 (100 mL) a -78° C. La mezcla incolora de reacción se agitó a -78° C durante 45 minutos, se calentó a 23° C por 15 minutos más, luego se porcionó entre 0.5 M HCl (150mL) y CH_2Cl_2 (2 x 150 mL). La capa

orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo así obtenido se disolvió en THF (120 mL) a 23°C y se agregó fluoruro de tetrabutylamonio (15.63 mL de una solución 1.0 M en THF, 15.63 mmol, 3.0 equiv). Se agitó la mezcla de reacción a esa temperatura durante 1 hora, luego se porcionó entre 0.5 M HCl (150 mL) y EtOAc (2 x 150 mL). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo así obtenido se purificó mediante cromatografía de columna dedestello (80% EtOAc en hexanos) para dar h1 (0.953 g, 58%) como un aceite incoloro: IR (cm^{-1}) 3379 (br), 1727, 1649, ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.86-1.97 (m, 1H), 2.29-2.41 (m, 1H), 2.90-3.15 (m, 2H), 3.80-3.93 (m, 2H), 4.78-4.86 (m, 1H), 5.11-5.15 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 6.20 (d, 1H, $J = 7.5$), 7.30-7.41 (m, 5H), 7.75 (s, br, 1H), 8.07 (d, 1H, $J = 7.5$); anal. $\text{C}_7\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$: C, H, N. Preparación de Intermedio: ácido (3*S*)-6-benciloxycarbonilamino-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboxílico (i1)

Sulfóxido de dimetilo (0.522 mL, 7.36 mmol, 2.6 equiv) se agregó gota a gota a una solución de cloruro de oxalilo (0.321 mL, 3.68 mmol, 1.3 equiv) en CH_2Cl_2 (80 mL) a -78°C . La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a esa temperatura, luego se agregó una solución de h1 (0.890 g, 2.83 mmol, 1 equiv) en CH_2Cl_2 (20 mL) vía cánula. Después de agitar por 20 minutos más a -78°C , se añadió trietilamina (1.97 mL, 14.15 mmol, 5.0 equiv) gota a gota. La mezcla de reacción se mantuvo a -78°C por $1\frac{1}{2}$ horas, entonces se agregó ácido acético (15.57 mmol, 0.891 mL, 5.5 equiv). La mezcla de la reacción se calentó a 0°C por 5 minutos, luego se lavó con agua (50 mL), se saturó con NaHCO_3 (50 mL) y salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el producto aldehído crudo como espuma blancuzca. Este material se utilizó sin purificación adicional.

Una solución de NaClO_2 (2.88 g, 25.47 mmol, 9.0 equiv) y NaH_2PO_4 (2.73 g, 19.81 mmol, 7.0 equiv) en agua (60 mL) se agregaron gota a gota a una solución del aldehído crudo precedente (2.83 mmol, 1 equiv) en una mezcla de *t*BuOH (60 mL) y 2-metil-2-buteno (10 mL) durante 15 minutos

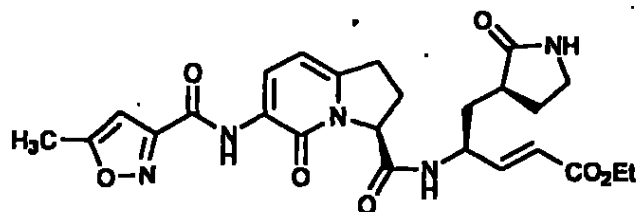
a 23° C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación se retiraron los volátiles bajo presión reducida. El residuo así obtenido se porcionó entre 0.5 M HCl (150 mL) y CH₃OH al 10% en CH₂Cl₂ (2 X 150 mL). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna de destello (CH₃OH al 10% en CH₂Cl₂) para dar i1 (0.346 g, 37% como sólido blancuzco: mp = 204-206° C; IR (cm⁻¹) 3298, 1722, 1564, 1208; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.17-2.55 (m, 2H), 2.45-2.59 (m, 2H), 4.98 (dd, 1H, *J* = 9.6, 2.7), 5.16 (s, 2H), 6.23 (d, 1H, *J* = 7.5), 7.34-7.45 (m, 5H), 7.83 (d, 1H, *J* = 7.5), 8.34 (s, 1H); anal. C₁₇H₁₆N₂O₃: C, H, N.

Preparación de Producto k1 (Compuesto 36)

Intermedio i1 se transformó en compuesto 36 (acoplándolo con intermedio AA1) por un proceso análogo al que se describió en el Ejemplo 23 para la transformación de W2 en producto J2: ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.20 (t, 3H, *J* = 7.1), 1.64-1.84 (m, 2H), 2.01-2.16 (m, 2H), 2.41-2.50 (m, 1H), 3.01-3.06 (m, 2H), 4.11 (q, 2H, *J* = 7.1), 4.41 (m, br, 1H), 5.01 (dd, 1H, *J* = 9.2, 2.7), 5.14 (s, 2H), 5.87 (dd, 1H, *J* = 15.8, 1.4), 6.20 (d, 1H, *J* = 7.1), 6.75 (s, br, 1H), 6.82 (dd, 1H, *J* = 15.8, 5.0), 7.09-7.42 (m, 7H), 7.81 (d, 1H, *J* = 7.6), 8.38 (s, 1H), 8.55 (d, 1H, *J* = 8.4).

EJEMPLO 35

Preparación de Compuesto 37: éster etílico de ácido *trans*-(3'S,3"S,4S)-4-({6'-[(5"-metilisoxazol-3"-carbonil)amino]-5"-oxo-1',2',3',5'-tetrahidroindolizin-3-carbonil]amino)-5-(2"-oxopirrolidin-3"-il)pent-2-enoico



Preparación de Intermedio [6'-[4''-(*tert*-butildimetilsinaloxi)-3''-hidroxibutil]-2'-metoxipiridin-3'-il}amida de ácido (3''*R*)-(5-metiloisoxazol-3-carboxílico (g2)

Una suspensión de intermedio g1 (preparado como se describe en Ejemplo 34) (4.21 g, 9.14 mmol, 1 equiv) y Pd en C (10%, 0.375 g) en EtOAc (120 mL) se agitó bajo una atmósfera de H₂ (balón) a 23° C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en CH₃CN (120 mL), se enfrió a 0° C y se añadieron consecutivamente NMM (1.00 mL, 9.10 mmol, 1.0 equiv) y cloruro de 5-metilisoxazol-3-carbonilo (1.33 g, 9.14 mmol, 1 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 0° C durante 1 hora, luego se porcionó entre 0.5 M HCl (150 mL) y EtOAc (2 x 150 mL). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La trituración del residuo con una mezcla 1:3 de Et₂O en hexanos (130 mL) propocionó un sólido blanco que se recogió mediante filtración, se lavó con hexanos con hexano (25 mL) y se secó al aire (2.61g, 66%): m = 100-102 °C; IR (cm⁻¹) 3390, 1696, 1593, 1536; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.07 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.78-1.95 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.78-2.90 (m, 2H), 3.45-3.53 (m, 2H), 3.60-3.74 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 6.51 (s, 1H), 6.79 (d, 1H, *J*=7.9), 8.55 (d, 1H, *J*=7.9), 8.95 (s, 1H); anal. C₂₁H₃₃N₃O₅Si·0.50H₂O) C, H, N.

Preparación de Intermedios ácido (3*S*)-6-[(5'-metilisoxazol-3'-carbonil)amino]-5''-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolizin-3-carboxílico (i2) y

ácido (3*S*)-8-cloro-6-[(5'-metilisoxal-3'-carbonil)amino]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboxílico (i3)

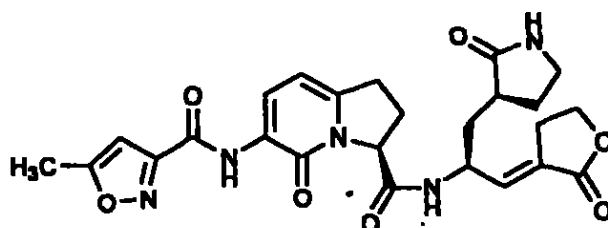
El intermedio anterior (g2) se transformó en una mezcla 1:4 de intermedios i2 e i3 por un proceso análogo al descrito en Ejemplo 34 para la transformación de g1 a i1: (i2) IR (cm⁻¹) 3343, 2977 (br), 1741, 1688, 1648; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.28-2.74 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 3.04-3.32 (m, 2H), 5.31 (d, 1H, *J*=7.9), 6.36 (d, 1H, *J*=7.7), 6.48 (s, 1H), 8.58 (d, 1H, *J*=7.7), 9.40 (s, 1H); (i3) IR (cm⁻¹) 2240, 1652, 1532, 1260; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.53-1.63 (m, 2H), 3.11-3.20 (m, 2H), 5.14 (dd, 1H, *J*=6.9,2.7), 6.75 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.41 (s, br. 1H).

Preparación de Producto 11 (Compuesto 37)

Intermedio i2 se transformó en compuesto 37 (acoplándolo con intermedio Y2) por un proceso análogo al descrito en Ejemplo 26 para la transformación de W3 en producto R3: IR (cm⁻¹) 3336, 1684, 1651, 1596, 1536; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.28 (t, 3H, *J*=7.1), 1.36-1.89 (m, 2H), 2.04-2.15 (m, 1H), 2.38-2.64 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.98-3.06 (m, 1H), 3.26-3.42 (m, 4H), 4.19 (q, 2H, *J*=7.1), 4.63-4.65 (m, 1H), 5.15 (dd, 1H, *J*=8.3,2.7), 5.97-6.05 (m, 2H), 6.21 (d, 1H, *J*=7.3), 6.48 (s, 1H), 6.89 (dd, 1H, *J*=15.6,5.6), 8.44-8.52 (m, 2H), 9.40 (s, 1H); anal. C₂₅H₂₉N₅O₇Si·0.6TFA) C, H, N.

EJEMPLO 36

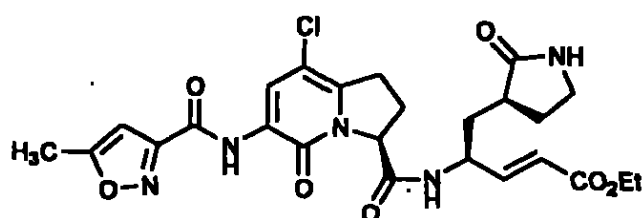
Preparación de Compuesto: [2''-(2'''-oxodihidrofuran-3'''-iliden)-1''-(2'''-oxopirrolidin-3'''-ilmetil)etil]amida de ácido *trans*-(2''*S*,3*S*,3'''*S*)-6-[(5''-metilisoxazol-3'-carbonil)amino]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboxílico



El compuesto del título se preparó del intermedio i2 (acoplándolo con intermedio Y2) por un proceso análogo al descrito en Ejemplo 22 para la transformación de W1 en el producto R2: IR (cm^{-1}) 3336, 1752, 1686, 1651, 1594, 1535; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.59-1.68 (m, 1H), 2.09-2.81 (m, 1H), 2.37-2.45 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.58-2.66 (m, 1H), 2.91-3.05 (m, 2H), 3.23-3.44 (m, 4H), 4.39 (q, 2H, $J=7.2$), 4.60-4.67 (m, 1H), 5.10-5.13 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.21 (d, 1H, $J=7.9$), 6.41-6.48 (m, 2H), 8.45-8.50 (m, 2H), 8.77 (d, 1H, $J=6.2$), 9.39 (s, 1H).

EJEMPLO 37

Preparación de Compuesto 39: éster etílico de ácido *trans*-(3 $^{\text{S}}$,3 $^{\text{m}}$ S,4*S*)-4-({8'-cloro-6'-[(5 $^{\text{m}}$ -metilisoxazol-3 $^{\text{m}}$ -carbonil)amino]-5'-oxo-1',2',3',5'-tetrahidroindolizin-3'-carbonil}amino)-5-(2 $^{\text{m}}$ -oxopirrolidin-3 $^{\text{m}}$ -il)-pent-2-enoico

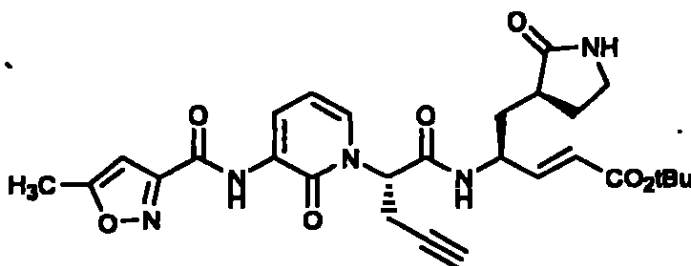


El compuesto del título se preparó del intermedio i3 (acoplándolo con intermedio Y2) por un proceso análogo al descrito en Ejemplo 25 para la transformación de W3 en el producto R3: IR (cm^{-1}) 3334, 1683, 1532; ^1H

NMR (CDCl₃) δ 1.31 (t, 3H, $J=7.2$), 1.66-1.89 (m, 4H), 2.33-2.50 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.67-2.72 (m, 1H), 3.04-3.20 (m, 2H), 3.27-3.48 (m, 2H), 4.21 (q, 2H, $J=7.2$), 4.62-4.64 (m, 1H), 5.16-5.20 (m, 1H), 5.94 (s, br. 1H), 5.99 (dd, 1H, $J=15.6, 1.5$), 6.51 (s, 1H), 6.89 (dd, 2H, $J=15.6, 5.7$), 8.52 (s, 1H), 8.56 (s, br. 1H), 9.41 (s, br. 1H); anal. C₂₅H₂₈ClN₅O₇Si·0.50H₂O) C, H, N.

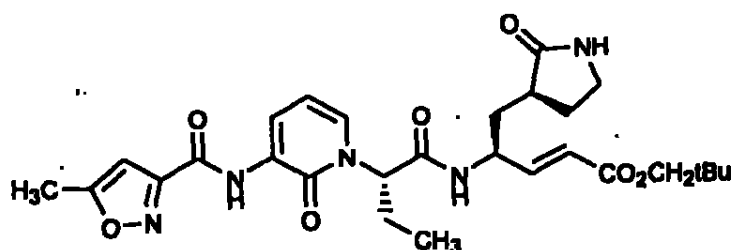
EJEMPLO 38

Preparación de Compuesto 40: éster ciclopentílico de ácido *trans*-(2'S,3'''S,4S)-4-[2'-(3''-{[1'''-(5'''-metilisoxazol-3'''-il)metanoil]amino}-2'''-oxo-2''H-piridin-1'''-il)pent-4''-inoilamino]-5-(2''''-oxopirrolidin-3''''-il)pent-2-enoico



El compuesto del título se preparó a partir de D-propargilalanina por un proceso análogo al descrito en Ejemplo 22 para la conversión de D-(4-fluorofenilalanina) en producto R2 utilizando intermedios F2 y Y3 y una desprotección alterna del intermedio correspondiente a V1 (LiI en piridina) según lo apropiado: IR (cm⁻¹) 3302, 1690, 1649, 1632; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.62-1.80 (m, 7H), 1.87-1.92 (m, 2H), 2.01-2.12 (m, 2H), 2.26-2.40 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.95-3.12 (m, 2H), 3.26-3.36 (m, 2H), 4.50-4.53 (m, 1H), 5.20-5.25 (m, 1H), 5.54-5.60 (m, 1H), 6.01 (dd, 1H, $J=15.6, 1.5$), 6.31 (t, 2H, $J=7.2$), 6.40 (s, br, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.83 (dd, 1H, $J=15.6, 5.4$), 7.43 (dd, 1H, $J=6.9, 1.8$), 8.44 (dd, 1H, $J=6.9, 1.5$), 8.58 (d, 1H, $J=6.6$), 9.56 (s, 1H); anal. (C₂₉H₃₃N₅O₇·0.75H₂O) C, H, N.

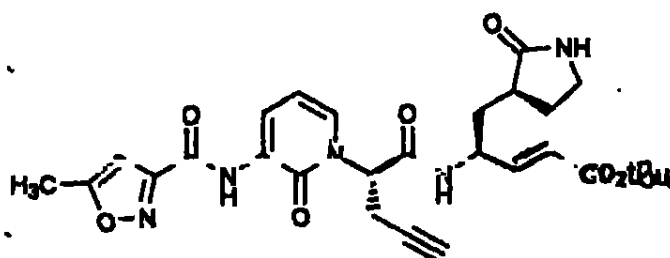
193/92



El compuesto del título se preparó por un método análogo al descrito en Ejemplo 25 para la preparación de intermedio específico R3 utilizando

EJEMPLO 39

Preparación de Compuesto 41: éster *tert*-butílico de ácido *trans*-(2'S,3'''S,4S)-4-[2'-(3''-{[1'''-(5'''-metilisoxazol-3'''-il)metanoil]amino}-2'''-oxo-2'''H-piridin-1'''-il)pent-4''-inoilamino]-5-(2'''-oxopirrolidin-3'''-il)pent-2-enoico

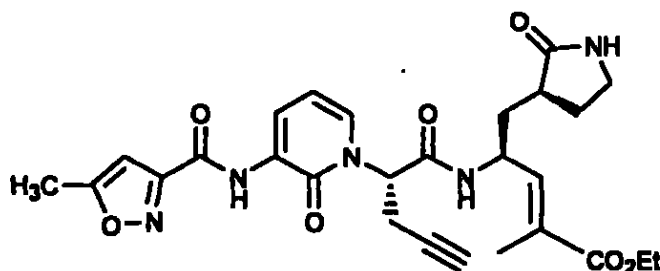


El compuesto se preparó de D-propargilalanina por un proceso análogo al descrito en Ejemplo 22 para la conversión de D-(4-fluorofenilalanina) en producto R2 utilizando intermedios F2, K1 y éster *tert*-butílico de ácido (trifenil-1^o-fosfaniliden)acético y una desprotección alterna del intermedio correspondiente a V1 (LiI en piridina) según lo apropiado: mp = 195 °C, ...; IR (cm⁻¹) 3595, 1690, 1649; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.47 (s, 9H), 1.50-1.79 (m, 2H), 2.04 (t, 1H, J= 2.6), 2.05-2.37 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.92 (ddd, 1H, J=17.0, 8.6, 2.6), 3.02 (ddd, 1H, J=: 17.0, 6.7, 2.6), 3.20-3.37 (m, 2H), 4.41-4.52 (m, 1H), 5.65-5.73 (m, 1H), 5.94 (dd, 1H, J=15.6, 1.4), 6.33 (t, 1H, J= 7.3), 6.46 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.72 (dd,

El compuesto del título se preparó del compuesto 41 por una desprotección ácida de la mitad de éster *tert*-butilico presente en ese compuesto (siguiendo procedimientos estándar de literatura): $R_f = 0.37$ (10% CH_3OH en CHCl_3); IR (cm^{-1}) 3295, 2950 (br), 1696, 1649; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.62-1.85 (m, 2H), 2.05-2.16 (m, 2H), 2.24-2.36 (m, 1H), 2.43-2.56 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.92-3.11 (m, 2H), 3.30-3.42 (m, 2H), 4.60-4.71 (m, 1H), 5.65-5.73 (m, 1H), 6.03 (d, 1H, $J=15.6$), 6.37 (t, 1H, $J=7.2$), 6.50 (s, 1H), 6.94 (dd, 1H, $J=15.6, 6.0$), 7.24 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H, $J=7.2, 1.3$), 8.31 (d, 1H, $J=7.5$), 8.45 (dd, 1H, $J=7.2, 1.3$), 9.53 (s, 1H); anal. ($\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_7 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

EJEMPLO 42

Compuesto 44: éster etílico de ácido *trans*-(2'S,3''''S,4S)-2-metilo-4-[2'-(3''-[[1''-(5''''-metilisoxazol-3''''-il)metanoil]amino}-2''oxo-2''H-piridin-1''-il)pent-4''-inoilamino]-5-(2''''-oxopirrolidin-3''''-il)pent-2-enoico

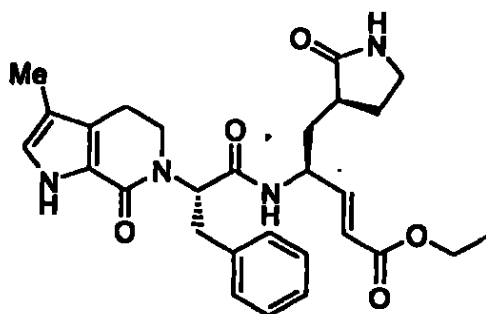


El compuesto del título se preparó de D-propargilalanina por un proceso análogo al descrito en Ejemplo 22 para la conversión de D-(4-fluorofenilalanina) en producto R2 utilizando intermedios F2 y éster etílico de ácido *trans*-(3'S,4S)-4-*tert*-butoxicarbonilamino-2-metil-5-(2'-oxopirrolidin-3'-il)pent-2-enoico (preparado de K1 en una manera similar a la descrita para la preparación de X4 en Ejemplo 27) y la desprotección alterna del intermedio correspondiente a V1 (LiI en piridina) según lo apropiado: IR (cm^{-1}) 3307, 1690, 1649; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.29 (t, 3H, $J=7.1$), 1.36-1.47 (m, 1H), 1.65-1.80 (m, 1H), 1.95-2.00 (m, 4H), 2.14-2.40

(m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.87-3.03 (m, 2H), 3.23-3.38 (m, 2H), 4.18 (q, 2H, $J=7.1$), 4.56-4.68 (m, 1H), 5.63-5.72 (m, 1H), 6.34 (t, 1H, $J=7.3$), 6.47 (s, 1H), 6.52-6.58 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H, $J=7.3, 1.6$), 8.42 (dd, 1H, $J=7.3, 1.6$), 8.65 (d, 1H, $J=6.4$), 9.54 (s, 1H).

EJEMPLO 43

Preparación de Compuesto 45: éster etílico de ácido (4*S*)-[2*S*-(3-metil-7-oxo-1,4,5,7-tetrahidro-pirrol [2,3-*c*]piridin-6-il)3-fenil-propionilamino]5-(2-oxo-pirrolidin-3-il)pent-2(trans)-enoico



Éster *tert*-butílico (0.34 mmol, 114 mg) de ácido 3-(2-hidroxi-etil)-5-yodo-4-metil-1H-pirrol-2-carboxílico en DMSO (2 mL) se trataron con ácido *o*-yodoxibenzoico (IBX, 0.51 mmol, 148 mg), luego se mantuvo a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con salmuera (10 mL), seguidamente se concentró bajo presión reducida para proporcionar 84 mg (75 %) de éster *tert*-butílico 5-de ácido yodo-4-metil-3-(2-oxo-etil)-1H-pirrol-2-carboxílico. ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.63 (1H, s), 8.91 (1H, br s), 4.09 (2H, s), 2.62 (3H, s), 1.52 (9H, s).

Éster *tert*-butílico de ácido 5-yodo-4-metil-3-(2-oxo-etil)-1H-pirrol-2-carboxílico (0.25 mmol, 84 mg) en MeOH (2 mL) se trató con éster metílico de fenilalanina (0.25 mmol, 45 mg), luego se trató con cianoborohidruro de sodio (0.25 mmol, 16 mg). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 3 horas, seguidamente se concentró bajo presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía de

gel de sílice produjo 80 mg (46%) de éster *tert*-butílico de ácido 5-yodo-3-[2S-(1-metoxycarbonil-2-fenil-etilamino)-etilo]-4-metil-1H-pirrol-2-carboxílico. ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.81 (1H, br s), 7.30-7.13 (5H, m), 3.61 (3H, s), 3.55 (1H, t, $J=6.8$), 2.94 (2H, d, $J=6.3$), 2.90-2.78 (2H, m), 2.76-2.70 (1H, m), 2.62-2.56 (1H, m), 1.94 (3H, s), 1.51 (9H, s).

Ester *tert*-butílico de ácido 5-yodo-3[2S-(1-metoxycarbonilo-2-fenil-etilamino)-etil]-4-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (0.37 mmol, 0.18 mg) en dioxano (2 mL) a 0°C se trató con HCl (0.37 mmol, 1 mL de 4M en dioxano). La mezcla se mantuvo a 0°C durante 15 minutos, después se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con DMF (3 mL), seguidamente se trató con HOBT (0.37 mmol, 50 mg), DCC (0.37 mmol, 77 mg) y K_2CO_3 (0.74 mmol, 0.10 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con salmuera (10 mL), a continuación se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar 21 mg (13%) éster metílico de ácido 2S-(3-metil-7-oxo-1,4,5,7-tetrahydro-pirrol [2,3-c]piridin-6-il)-3-fenil propiónico. Se notó que este material se había de-ionizado de manera inadvertida. ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.28 (1H, br s), 7.31-7.18 (5H, m), 6.64 (1H, s), 5.33 (1H, dd, $J=10.4, 5.6$), 3.79-3.74 (1H, m), 3.75 (3H, m), 3.57-3.42 (4H, m), 3.14 (1H, dd, $J=14.5, 10.4$), 2.59-2.49 (2H, m), 2.00 (3H, s). MS (FAB) 311 (MH^+).

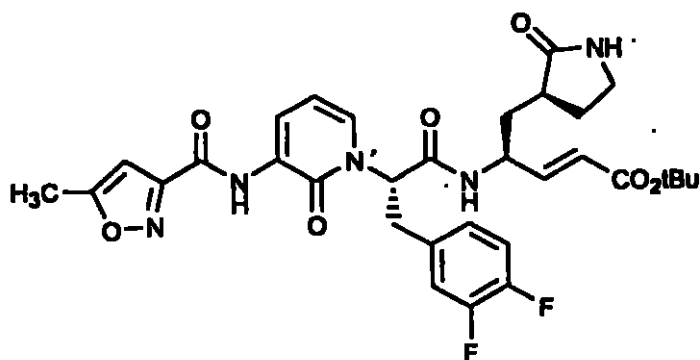
Éster metílico de ácido 2S-(3-metil-7-oxo-1,4,5,7-tetrahydro-pirrol[2,3-c]piridin-6-il)-3-fenil propiónico (0.07 mmol, 21 mg) en 1:1 dioxano-agua (3 mL) se trató con hidróxido de litio (0.2 mmol, 5 mg), luego se calentó a reflujo durante 30 minutos. La solución se acidificó con ácido cítrico acuoso saturado (3 mL), a continuación se extrajo con acetato de etilo (15 mL), se lavó con salmuera (5 mL) y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 15 mg (75 %) ácido 2S-(3-metil-7-oxo-1,4,5,7-tetrahydro-pirrol [2,3-c]piridin-6-il)-3-fenil propiónico. Este material (15

mg, 0.05 mmol) se acopló con éster etílico de ácido 4S-amino-5-(2-oxo-pirrolidin-3S-il)-pent 2(trans)-enoico (11 mg, 0.05 mmol) en DMF (1 mL) mediante tratamiento con diisopropiletilamina (0.02 mL, 0.01 mmol) y HATU (19 mg, 0.05 mmol) a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución resultante se lavó con salmuera (10 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL). Los orgánicos se concentraron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía preparatoria de fase inversa (CH₃CN-H₂O) para proporcionar 10mg (40 %) de éster etílico de ácido 4S-[2S-(3-metil-7-oxo-1,4,5,7-tetrahidro-pirrol[2,3-c]piridin-6-il)-3-fenil propionilamino]-5-(2-oxo-pirrolidin-3-il)pent-2(trans)-enoico. ¹H NMR

(CDCl₃) δ 10.21 (1H, br s), 7.54 (1H, d, *J*=7.7), 7.26-7.11 (4H, m), 6.80 (1H, d, *J*=15.6), 6.62 (1H, br s), 5.82 (1H, dd, *J*=15.5,5.4), 5.28 (1H, t, *J*=8.0), 4.68-4.50 (1H, m), 4.19 (2H, q, *J*=7.1), 3.67-2.96 (6H, m), 2.56-2.51 (3H, m), 2.21-2.09 (2H, m), 1.96 (3H, s), 1.75-1.64 (1H, m), 1.53-1.43 (3H, m), 1.29 (3H, t, *J*=7.1). HRMS (FAB) 639.1577 (MCs⁺, calc. 639.1584).

EJEMPLO 44

Preparación de Compuesto 46: éster *tert*-butílico de ácido *trans*-(2'S,3''''S,4S)-4-[3'-(3'',4''-difluorofenil)-2'-(3'''-{[1'''-(5'''-metilisoxazol-3'''-il)metanoil]amino}-2'''-oxo-2'''*H*-piridino-1'''-il)propanoilamino]-5-(2''''-oxopirrolidino-3''''-il)pent-2-enoico

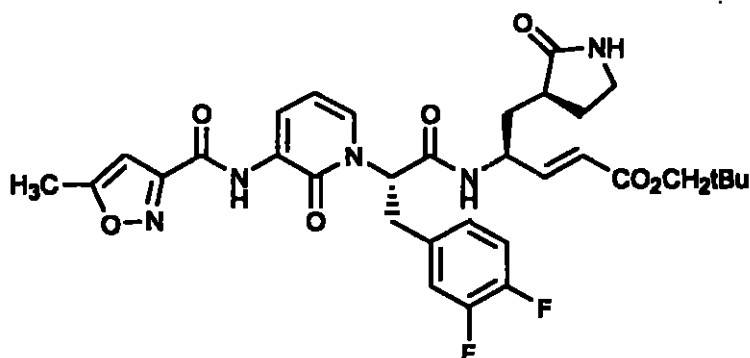


El compuesto del título se preparó a partir de D-(3,4)-difluorofenilalanina mediante un proceso análogo al descrito en Ejemplo 22

para la conversión de D-(4-difluorofenilalanina) en producto R2 y Ejemplo 19 para la conversión de intermedio L1 en producto R1 utilizando dietilfosfonoacetato de *tert*-butilo según lo apropiado: IR (cm⁻¹) 3337, 1693, 1649, 1531, 1286, 1155; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.51 (s, 9H), 1.70-1.82 (m, 2H), 2.13-2.28 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 3.07-3.14 (m, 1H), 3.25-3.47 (m, 3H), 4.23 (m, 1H), 5.71 (d, 1H, *J*=15.9), 5.89-5.98 (m, 1H), 6.33 (t, 1H, *J*=7.2), 6.48 (s, 1H), 6.66 (dd, 1H, *J*=15.6, 5.7), 6.87 (m, 2H), 7.01-7.10 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.58 (d, 1H, *J*=5.7), 8.40 (dd, 1H, *J*=7.5, 1.8), 8.55 (d, 1H, *J*=6.9), 9.48 (s, 1); anal. C₃₂H₃₅F₂N₅O₇·H₂O: C, H, N.

EJEMPLO 45

Preparación de Compuesto 47: éster 2,2-dimetilpropílico de ácido *trans*-(2'S,3''''S,4S)-4-[3'-(3'',4''-difluorofenil)-2'-(3'''-{[1'''-(5'''-metilisoxazol-3'''-il)metanoil]amino}-2'''-oxo-2''H-piridin-1'''-il)propanoilamino]-5-(2''''-oxopirrolidin-3''''-il)pent-2-enoico

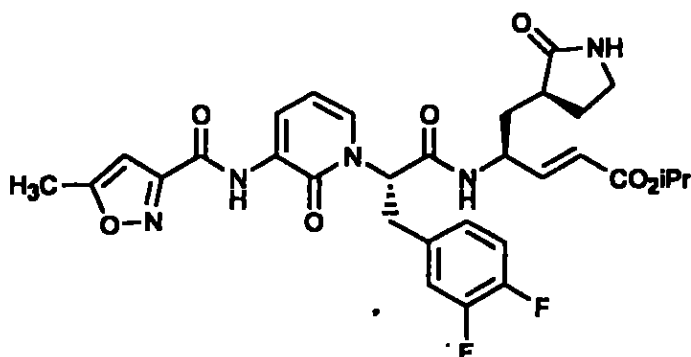


El compuesto del título se preparó a partir de D-(3,4)-difluorofenilalanina por un proceso análogo al descrito en Ejemplo 22 para la conversión de D-(4-fluorofenilalanina) en producto R2 y éster 2,2-dimetilpropílico de ácido *trans*-(3'S,4S)-4-*tert*-butoxicarbonilamino-5-(2'-oxopirrolidin-3'-il)pent-2-enoico ácido (preparado de K1 en una forma similar a la descrita para la preparación de X4 en Ejemplo 27) utilizando intermedio F2 según lo apropiado: IR (cm⁻¹) 3335, 1693, 1531, 1248; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.99 (s, 9H), 1.72-1.83 (m, 2H), 2.11-2.29 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 3.09-3.16 (m, 1H), 3.26-3.48 (m, 3H), 3.82-3.92 (m, 2H), 4.48 (m,

1H), 5.86 (d, 1H, $J=15.6$), 5.91-5.94 (m, 1H), 6.33 (t, 1H, $J=8.1$), 6.48 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H, $J=15.6, 6.0$), 6.85 (m, 2H), 7.00-7.09 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.55 (d, 1H, $J=6.9$), 8.41 (d, 1H, $J=7.5$), 8.60 (d, 1H, $J=6.9$), 9.48 (s, 1); anal. $C_{33}H_{37}F_2N_5O_7 \cdot 0.5H_2O$: C, H, N.

EJEMPLO 46

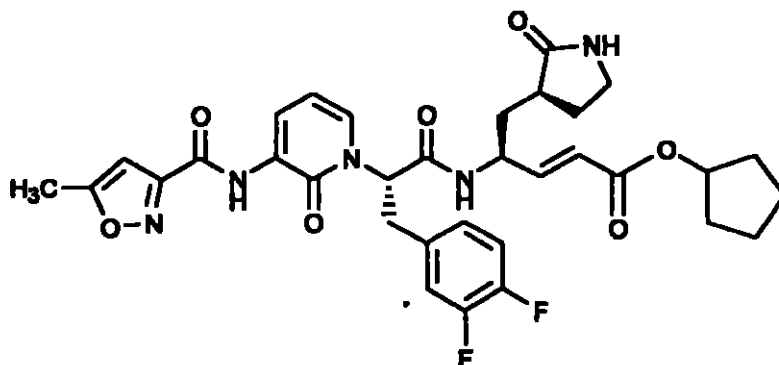
Preparación de Compuesto 48: éster isopropílico de ácido *trans*-(2'S,3'''S,4S)-4-[3'-(3'',4''-difluorofenil)-2'-(3'''-{[1'''-(5'''-metilisoxazol-3'''-il)metanoil]amino}-2'''-oxo-2'''H-piridin-1'''-il)propanoilamino]-5-(2'''-oxopirrolidin-3'''-il)pent-2-enoico



El compuesto del título se preparó a partir de D-(3,4)-difluorofenilalanina mediante un proceso análogo al descrito en Ejemplo 22 para la conversión de D-(4-fluorofenilalanina) e producto R2 y éster isopropílico de ácido *trans*-(3'S,4S)-4-*tert*-butoxicarbonilamino-5-(2'-oxopirrolidin-3'-il)pent-2-enoico (preparado de K1 en una forma similar a la descrita para la preparación de X4 en Ejemplo 27) utilizando intermedio F2 según lo apropiado: ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.279 (d, 3H, $J=6.2$), 1.28 (d, 3H, $J=6.2$), 1.45-1.56 (m, 1H), 1.62-1.78 (m, 1H), 2.08-2.29 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.06 (dd, 1H, $J=13.8, 7.8$), 3.21-3.44 (m, 3H), 4.36-4.47 (m, 1H), 4.99-5.12 (m, 1H), 5.66 (dd, 1H, $J=15.6, 1.5$), 5.96-6.04 (m, 1H), 6.32 (t, 1H, $J=7.3$), 6.45 (s, 1H), 6.71 (dd, 1H, $J=15.6, 5.6$), 6.84-6.91 (m, 1H), 6.98-7.17 (m, 3H), 7.66 (dd, 1H, $J=7.3, 1.6$), 8.39 (dd, 1H, $J=7.3, 1.6$), 8.64 (d, 1H, $J=6.6$), 9.45 (s, 1).

EJEMPLO 47

Preparación de Compuesto 49: éster ciclopentílico de ácido *trans*-(2'S,3''''S,4S)-4-[3'-(3'',4''-difluorofenil)-2'-(3'''-{[1'''-(5'''-metilisoxazol-3'''-il)metanoil]amino}-2'''-oxo-2'''H-piridin-1'''-il)propanoilamino]-5-(2'''-oxopirrolidin-3'''-il)pent-2-enoico

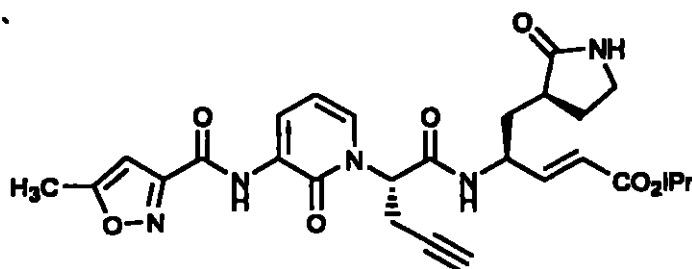


El compuesto del título se preparó a partir de D-(3,4)-difluorofenilalanina por un proceso similar al descrito en Ejemplo 22 para la conversión de D-(4-fluorofenilalanina) en R2 utilizando intermedios Y3 (Ejemplo 27) y F2 según lo apropiado: ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.45-1.98 (m, 10H), 2.08-2.30 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.07 (dd, 1H, $J=13.7, 8.1$), 3.20-3.44 (m, 3H), 4.35-4.47 (m, 1H), 5.18-5.23 (m, 1H), 5.71 (d, 1H, $J=15.7$), 5.93-6.02 (m, 1H), 6.31 (t, 1H, $J=7.2$), 6.45 (s, 1H), 6.70 (dd, 1H, $J=15.7, 5.8$), 6.83-6.89 (m, 1H), 6.97-7.10 (m, 3H), 7.63 (dd, 1H, $J=7.2, 1.6$), 8.38 (dd, 1H, $J=7.2, 1.6$), 8.62 (d, 1H, $J=6.8$), 9.45 (s, 1H).

EJEMPLO 48

Preparación de Compuesto 50: éster isopropílico de ácido *trans*-(2'S,3''''S,4S)-4-[2'-(3''-{[1'''-(5'''-metilisoxazol-3'''-il)metanoil]amino}-2'''-oxo-2'''H-piridin-1'''-il)pent-4''-inoilamino]-5-(2'''-oxopirrolidino-3'''-il)pent-2-enoico

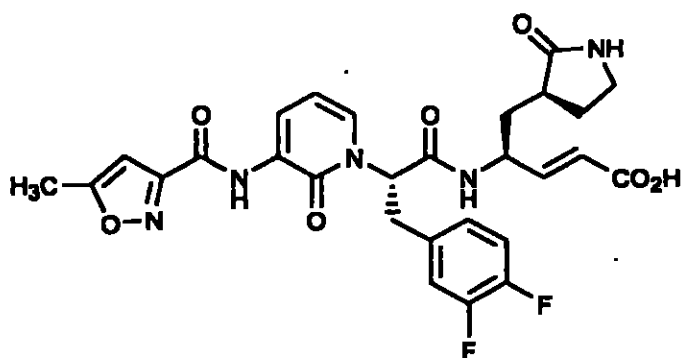
201 200



El compuesto del título se preparó a partir de D-propargilalanina por un proceso análogo al descrito en Ejemplo 22 para la conversión de D-(4-fluorofenilalanina) en producto R2 utilizando intermedios F2 y éster isopropílico de ácido trans-(3'S,4S)4-*tert*-butoxicarbonilamino-2-metil-5-(2'-oxopirrolidin-3'-il)pent-2-enoico (preparado de K1 en una manera similar a la descrita para la preparación de X4 en Ejemplo 27) según lo apropiado: IR (cm⁻¹) 3304, 1692, 1650; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (d, 6H, J=6.2), 1.54-1.78 (m, 2H), 2.03 (t, 1H, J=2.5), 2.06-2.33 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.88-3.07 (m, 2H), 3.21-3.35 (m, 2H), 4.47-4.49 (m, 1H), 5.00-5.08 (m, 1H), 5.66-5.71 (m, 1H), 6.00 (t, 1H, J=15.7,1.4), 6.33 (dd, 1H, J=7.2), 6.46 (s, 1H), 6.73 (br s, 1H), 6.83 (dd, 1H, J=15.7,5.4), 7.48(d, 1H, J=7.2,1.7), 8.41 (dd, 1H, J=7.2,1.7), 8.65 (d, 1h, J=6.6), 9.53 (s,1); anal. (C₂₇H₃₁F₂N₅O₇·0.50H₂O) C, H, N.

EJEMPLO 49

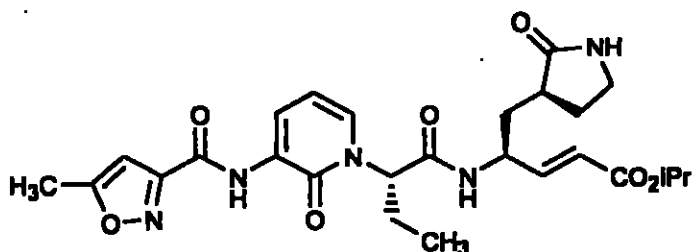
Preparación de Compuesto 51: ácido trans-(2'S,3'''S,4S)-4-[3'-(3'',4''-difluorofenil)-2'-(3'''-[[1'''-(5'''-metilisoxazol-3'''-il)metanoil]amino}-2'''-oxo-2'''H-piridin-1'''-il)propanoilamino]-5-(2'''-oxopirrolidin-3'''-il)pent-2-enoico



El compuesto del título se preparó por desprotección del éster tert-butílico presente en compuesto 46 (Ejemplo 44) bajo condiciones ácidas utilizando procedimientos estándar de literatura: IR (cm^{-1}) 3413, 1684, 1590, 1519; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.42-1.54 (m, 1H), 1.59-1.68 (m, 1H), 1.84-1.94 (m, 1H), 2.10-2.16 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 3.05-3.13 (m, 1H), 3.32-3.45 (m, 3H), 4.52 (m, 1H), 5.74 (d, 1H, $J=15.9$), 5.80-5.82 (m, 1H), 6.36 (t, 1H, $J=7.2$), 6.71 (s, 1H), 7.77 (dd, 1H, $J=15.6, 5.4$), 7.04 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 3H), 7.06-7.77 (m, 2H), 8.23 (d, 1H, $J=7.5$), 8.61 (d, 1H, $J=7.2$), 9.42 (s, 1H); anal. ($\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

EJEMPLO 50

Preparación de Compuesto 52: éster isopropílico de ácido *trans*-(2'S,3''''S,4S)-4-[2'-(3''-{[1''-(5'''-metilisoxazol-3'''-il)metanoil]amino}-2'''oxo-2''H-piridin-1''-il)butanoilamino]-5-(2'''-oxopirrolidin-3'''-il)pent-2-enoico



El compuesto del título se preparó por un proceso análogo al descrito en Ejemplo 25 para la conversión de intermedio V3 en producto R3 utilizando

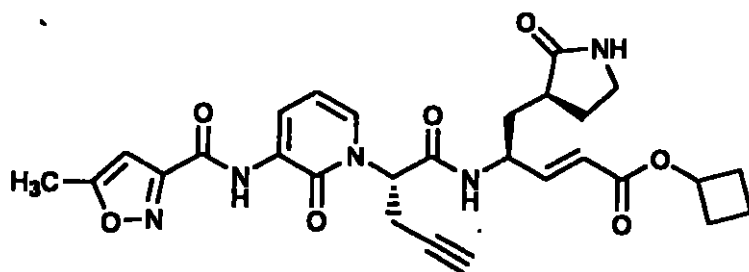
203 202

intermedios F2 y éster isopropílico de ácido (3'S,4S)-4-*tert*-butoxicarbonilamino-2-metil-5-(2'-oxopirrolidin-3'-il)pent-2-enoico

(preparado de K1 en una manera similar a la descrita para la preparación de X4 en Ejemplo 27) según lo apropiado:: IR (cm⁻¹) 3333, 1681, 1531, 1276; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.98 (t, 3H, J=7.2), 1.29 (d, 6H, J=6.6), 1.46-1.73 (m, 1H), 1.89-2.07 (m, 1H), 2.13-2.37 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 3.30-3.43 (m, 3H), 4.48 (m, 1H), 5.02-5.14 (m, 1H), 5.69 (t, 1H, J=6.9), 5.96 (d, 1H, J=15.6), 6.39 (t, 1H, J=7.5), 6.49 (s, 1H), 6.86 (dd, 1H, J=15.6,6.0), 6.91 (s, br. 1H), 7.56 (d, 1H, J=7.2), 8.44 (d, 1H, J=7.5), 8.53 (d, 1H, J=6.3), 9.59 (s,1); anal. (C₂₆H₃₃N₅O₇·0.5H₂O) C, H, N.

EJEMPLO 51

Preparación de Compuesto 53: éster ciclobutílico de ácido *trans*-(2' S,3'''S,4S)-4-[2'-(3''-{[1'''-(5'''-metilisoxazol-3'''-il)metanoil]amino}-2'''-oxo-2'''H-piridin-1'''-il)butanoilamino]-5-(2''''-oxopirrolidin-3'''-il)pent-2-enoico

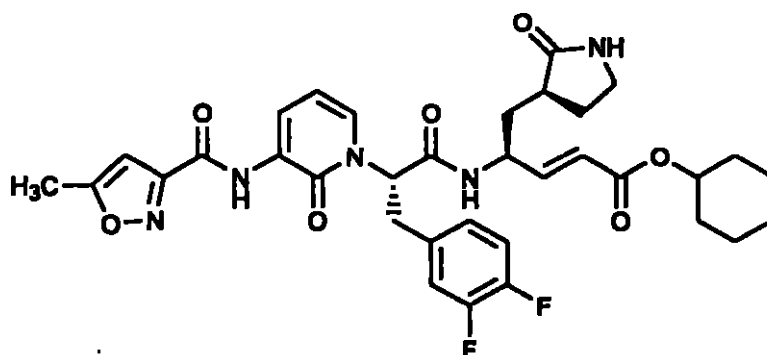


El compuesto del título se preparó a partir de D-propargilalanina por un proceso análogo al descrito en Ejemplo 22 para la conversión de D-(4-fluorofenilalanina) en producto R2 utilizando intermedios F2 y éster ciclobutílico de ácido *trans*-(3'S,4S)-4-*tert*-butoxicarbonilamino-2-metil-5-(2'-oxopirrolidin-3'-il)pent-2-enoico (preparado de K1 en una manera similar a la descrita para la preparación de X4 en Ejemplo 27) según lo apropiado: ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.52-1.87 (m, 4H), 2.01-2.41 (m, 8H), 2.50 (s, 3H), 2.92 (ddd, 1H, J=17.0,8.5,2.6), 3.02 (ddd, 1H; J=17.0,6.8,2.6),

3.21-3.37 (m, 2H), 4.43-4.54 (m, 1H), 4.96-5.08 (m, 1H), 5.68-5.76 (m, 1H), 6.00 (d, 1H, $J=15.7, 1.5$), 6.33 (t, 1H, $J=7.3$), 6.45-6.48 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.84 (dd, 1H, $J=15.7, 5.4$), 7.49 (dd, 1H, $J=7.3, 1.7$), 8.41 (dd, 1H, $J=7.3, 1.7$), 8.68 (d, 1H, $J=6.6$), 9.52 (s, 1H).

EJEMPLO 52

Preparación de Compuesto 54: éster ciclohexílico de ácido *trans*-(2'S,3''''S,4S)-4-[3'-(3'',4''-difluorofenil)-2'-(3''-{[1'''-(5'''-metilisoxazol-3''''-il)metanoil]amino}-2'''-oxo-2'''H-piridin-1'''-il)propanoilamino]-5-(2'''-oxopirrolidin-3''''-il)penta-2-enoico

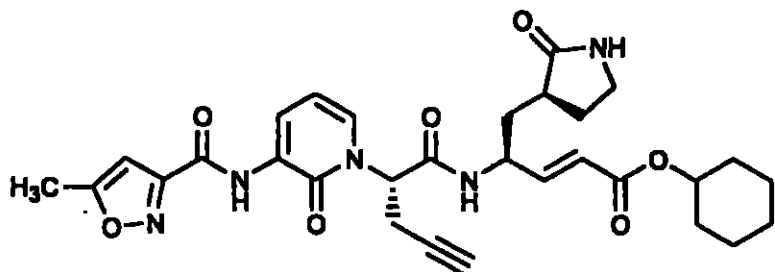


El compuesto del título se preparó a partir de D-(3,4)-difluorofenilalanina por un proceso análogo al descrito en Ejemplo para la conversión de D-(4-fluorofenilalanina) en producto R2 utilizando intermedios F2 y éster ciclohexílico de ácido *trans*-(3'S,4S)-4-tert-butoxicarbonilamino-2-metil-5-(2'-oxopirrolidin-3'-il)pent-2-enoico

(preparado de K1 en una manera similar a la descrita para la preparación de X4 en Ejemplo 27) según lo apropiado: ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.20-1.61 (m, 7H), 1.62-1.79 (m, 3H), 1.82-1.93 (m, 2H), 2.07-2.31 (m, 3H), 2.49 (d, 3H, $J=0.7$), 3.08 (dd, 1H, 13.8, 8.2), 3.20-3.45 (m, 3H), 4.36-4.48 (m, 1H), 4.75-4.85 (m, 1H), 5.71 (ddd, 1H, $J=15.6, 1.4$), 5.90-5.98 (m, 1H), 6.31 (t, 1H, $J=7.3$), 6.44-6.46 (m, 1H), 6.72 (dd, 1H, $J=15.6, 5.7$), 6.63-6.90 (m, 1H), 6.95-7.08 (m, 3H), 7.59 (dd, 1H, $J=7.3, 1.6$), 8.38 (dd, 1H, $J=7.3, 1.6$), 8.60 (d, 1H, $J=6.6$), 9.45 (s, 1H).

EJEMPLO 53

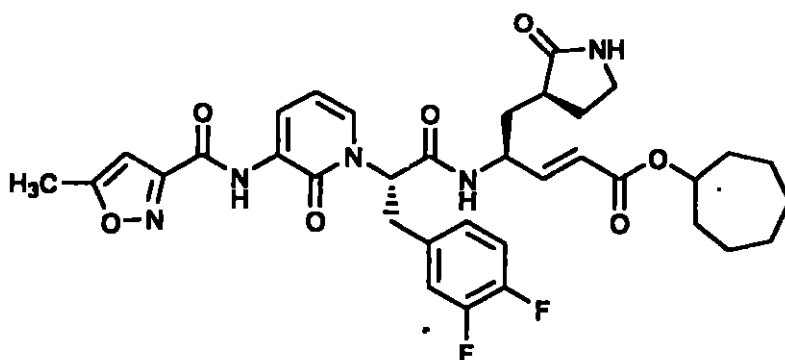
Preparación de Compuesto 55: éster ciclohexílico de ácido *trans*-(2'S,3'''S,4S)-4-[2'-(3''-{[1'''-(5'''-metilisoxazol-3'''-il)metanoil]amino}-2'''-oxo-2'''H-piridin-1'''-il)butanoilamino]-5-(2'''-oxopirrolidin-3'''-il)pent-2-enoico



El compuesto de título se preparó a partir de D-propargilalanina por un proceso análogo al descrito en Ejemplo 22 para la conversión de D-(4-fluorofenilalanina) en producto R2 utilizando intermedios F2 y éster ciclohexílico de ácido *trans*-(3'S,4S)-4-*tert*-butoxicarbonilamino-2-metil-5-(2'-oxopirrolidin-3'-il)pent-2-enoico (preparado de K1 en una manera similar a la descrita para la preparación de X4 en Ejemplo 27) según lo apropiado: IR (cm⁻¹) 3305, 1685, 1650, 1597, 1534; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.24-1.98 (m, 12H), 2.03 (t, 1H, J=2.5), 2.05-2.39 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.90-3.09 (m, 2H), 3.20-3.34 (m, 2H), 4.45-4.52 (m, 1H), 4.75-4.83 (m, 1H), 5.59-5.64 (m, 1H), 6.01 (dd, 1H, J=15.6,1.2), 6.33 (t, 1H, J=7.2), 6.46 (s, 1H), 6.54 (br s, 1H), 6.82 (dd, 1H, J=15.6,5.3), 7.44 (dd, 1H, J=7.2,1.7), 8.41 (d, 1H, J=7.2,1.7), 8.59 (d, 1H, J=6.6), 9.53 (s,1); anal. (C₃₀H₃₅N₅O₇·0.75H₂O) C, H, N.

EJEMPLO 54

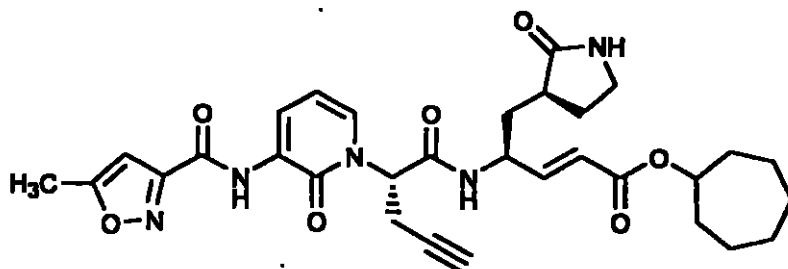
Preparación de Compuesto 56: éster cicloheptílico de ácido *trans*-(2'S,3'''S,4S)-4-[3'-(3'',4''-difluorofenil)-2'-(3'''-{[1'''-(5'''-metilisoxazol-3'''-il)metanoil]amino}-2'''-oxo-2'''H-piridin-1'''-il)propanoilamino]-5-(2'''-oxopirrolidin-3'''-il)pent-2-enoico



El compuesto del título se preparó a partir de D-(3,4)-difluorofenilalanina por un proceso análogo al descrito en Ejemplo 22 para la conversión de D-(4-fluorofenilalanina en producto) R2 utilizando intermedios F2 y éster cicloheptílico de ácido *trans*-(3'S,4S)-4-*tert*-butoxicarbonilamino-2-metil-5-(2'-oxopirrolidin-3'-il)pent-2-enoico (preparado de K1 en una manera similar a la descrita para la preparación de X4 en Ejemplo 27) según lo apropiado: ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.40-2.35 (m, 17H), 2.48 (s, 3H), 3.09 (m, 1H), 3.20-3.50 (m, 3H), 4.35-4.50 (m, 1H), 4.90-5.05 (m, 1H), 5.73 (d, 1H, $J=15.7$), 5.86 (t, 1H, $J=7.5$), 6.21 (t, 1H, $J=7.2$), 6.44 (s, 1H), 6.69 (dd, 1H, $J=15.6, 7.4$), 6.75-6.80 (m, 1H), 6.82-6.89 (m, 1H), 6.95-7.08 (m, 2H), 7.52 (d, 1H, $J=6.1$), 8.48 (d, 1H, $J=6.6$), 9.45 (s, 1); anal. ($\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_7\text{F}_3 \cdot 0.30\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

EJEMPLO 55

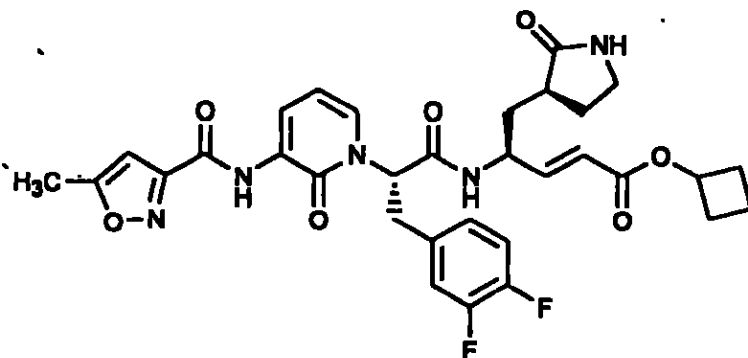
Preparación de Compuesto 57: éster cicloheptílico de ácido *trans*-(2'S,3'''S,4S)-4-[2'-(3''-{[1'''-(5'''-metilisoxazol-3'''-il)metanoil]amino}-2''oxo-2''H-piridin-1'''-il)pent-4'-inoilamino]-5-(2'''-oxopirrolidin-3'''-il)pent-2-enoico



El compuesto del título se preparó de D-propargilalanina por un proceso análogo al descrito en Ejemplo 22 para la conversión de D-(4-fluorofenilalanina) en producto R2 utilizando intermedios F2 y éster cicloheptílico de ácido *trans*-(3'S,4S)-4-*tert*-butoxicarbonilamino-2-metil-5-(2'-oxopirrolidin-3'il)pent-2-enoico (preparado de K1 en una manera similar a la descrita para la preparación de X4 en Ejemplo 27) según lo apropiado: ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.40-2.00 (m, 15H), 2.00 (s, 1H), 2.19-2.42 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.90-3.13 (m, 2H), 3.14-3.33 (m, 2H), 4.43-4.58 (m, 1H), 4.90-5.05 (m, 1H), 5.48 (t, 1H, *J*=6.6), 5.98 (d, 1H, *J*=15.6), 6.21 (s, 1H), 6.33 (t, 1H, *J*=7.3), 6.46 (s, 1H), 6.80 (dd, 1H, *J*=15.6, 5.4), 7.36 (d, 1H, *J*=6.1), 8.35-8.50 (m, 2H), 9.52 (s, 1H); anal. (C₃₁H₃₇N₅O₇), C, H, N.

EJEMPLO 56

Preparación de Compuesto 58: éster ciclobutílico de ácido *trans*-(2'S,3^{'''}S,4S)-4-[3'-(3'',4''-difluorofenil)-2'-(3^{'''}-{[1^{'''}-(5^{'''}-metilisoxazol-3^{'''}-il)metanoil]amino}-2^{'''}-oxo-2^{'''}*H*-piridin-1^{'''}-il)propanoilamino]-5-(2^{'''}-oxopirrolidino-3^{'''}-il)pent-2-enoico

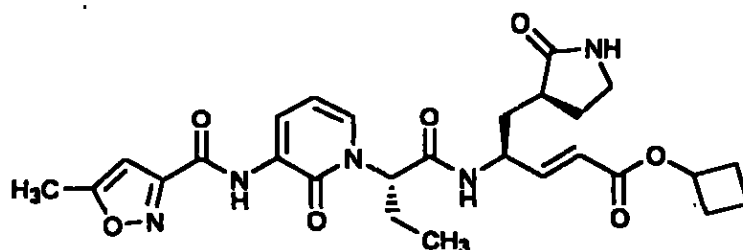


El compuesto del título se preparó a partir de D-(3,4)-difluorofenilalanina por un proceso análogo al descrito en Ejemplo 22 para la conversión de D-(4-fluorofenilalanina) en producto R2 utilizando intermedios F2 y éster ciclobutílico de ácido *trans*-(3'S,4S)-4-*tert*-butoxicarbonilamino-2-metil-5-(2'-oxopirrolidin-3'-il)pent-2-enoico (preparado de K1 en una manera similar a la descrita para la preparación X4

en Ejemplo 27) según lo apropiado: IR (cm^{-1}) 3322, 1682, 1531, 1284; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.50-1.89 (m, 5H), 2.04-2.18 (m, 3H), 2.21-2.31 (m, 2H), 2.34-2.44 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 3.07-3.14 (m, 1H), 3.26-3.46 (m, 3H), 4.43 (m, 1H), 5.00-5.11 (m, 1H), 5.68 (dd, 1H, $J=15.9, 1.2$), 5.91 (t, 1H, $J=7.8$), 6.33 (t, 1H, $J=7.2$), 6.47 (s, 1H), 6.74 (dd, 1H, $J=15.6, 5.7$), 6.83 (s, br. 1H), 6.89-6.92 (m, 1H), 7.05 (t, 1H, $J=8.7$), 7.59 (d, 1H, $J=7.2$), 8.41 (dd, 1H, $J=7.5, 1.8$), 8.61 (dd, 1H, $J=6.6, 1.8$), 9.49 (s, 1); anal. ($\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_7\cdot\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

EJEMPLO 57

Preparación de Compuesto 59: éster ciclobutílico de ácido *trans*-(2'S,3'''S,4S)-4-[2'-(3''-{[1'''-(5'''-metilisoxazol-3'''-il)metanoil]amino}-2'''oxo-2''H-piridin-1'''-il)butanoilamino]-5-(2'''-oxopirrolidin-3'''-il)pent-2-enoico



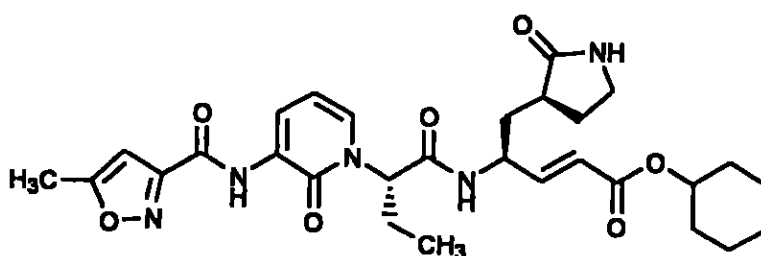
El compuesto del título se preparó por un proceso análogo al descrito en Ejemplo 25 para la conversión de intermedio V3 en producto R3 utilizando intermedios F2 y éster ciclobutílico de ácido *trans*-(3'S,4S)-4-*tert*-butoxicarbonilamino-2-metil-5-(2'-oxopirrolidin-3'-il)pent-2-enoico (preparado de K1 en una manera similar a la descrita para la preparación de X4 en Ejemplo 27) según lo apropiado: IR (cm^{-1}) 3334, 1690, 1632; ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.95 (t, 3H, $J=7.5$), 1.55-1.85 (m, 5H), 1.88-2.01 (m, 1H), 2.04-2.44 (m, 7H), 2.52 (s, 3H), 3.31-3.41 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 5.01-5.11 (m, 1H), 5.63-5.71 (m, 1H), 5.96 (dd, 1H, $J=15.0, 1.5$), 6.36 (t, 1H, $J=7.5$), 6.49 (s, 1H), 6.83-6.90 (m, 2H), 7.54 (d, 1H, $J=7.2$), 8.45 (dd, 1H,

207 208

$J=7.5, 1.8$), 8.53 (dd, 1H, $J=6.6, 1.8$), 9.59 (s, 1); anal. ($C_{27}H_{33}N_5O_7 \cdot 0.75H_2O$) C, H, N.

EJEMPLO 58

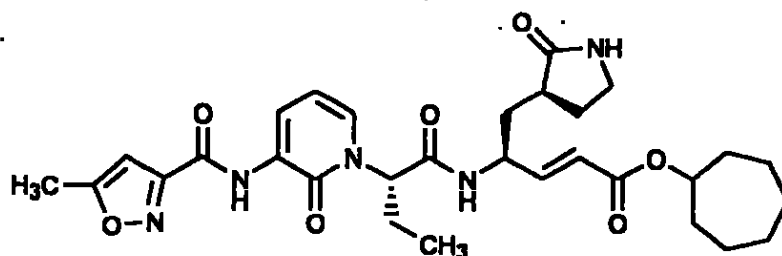
Preparación de Compuesto 60: éster ciclohexílico de ácido *trans*-(2'S,3'''S,4S)-4-[2'-(3''-{[1'''-(5'''-metilisoxazol-3'''-il)metanoil]amino}-2'''oxo-2''H-piridin-1'''-il)butanoilamino]-5-(2'''-oxopirrolidin-3'''-il)pent-2-enoico



El compuesto del título se preparó por un proceso análogo al descrito en Ejemplo 25 para la conversión de intermedio V3 en producto R3 utilizando intermedios F2 y éster ciclohexílico de ácido *trans*-(3'S,4S)-4-*tert*-butoxycarbonilamino-2-metil-5-(2'-oxopirrolidin-3'-il)pent-2-enoico (preparado de K1 en una manera similar a la descrita para la preparación de X4 en Ejemplo 27) según lo apropiado: IR (cm^{-1}) 3334, 1687, 1649, 1595, 1532; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 0.92 (t, 3H, $J=7.4$), 1.24-1.99 (m, 14H), 2.06-2.30 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.28-3.39 (m, 2H), 4.45-4.47 (m, 1H), 4.77-4.84 (m, 1H), 5.65-5.70 (m, 1H), 5.95 (dd, 1H, $J=15.7, 1.1$), 6.34 (t, 1H, $J=7.3$), 6.46 (s, 1H), 6.83 (d, 1H, $J=15.7, 5.8$), 6.93 (br. s, 1H), 7.54 (dd, 1H, $J=7.3, 1.7$), 8.42 (dd, 1H, $J=7.3, 1.7$), 8.49 (d, 1H, $J=6.8$) (s, 1H); anal. ($C_{29}H_{37}N_5O_7 \cdot 0.50H_2O$) C, H, N.

EJEMPLO 59

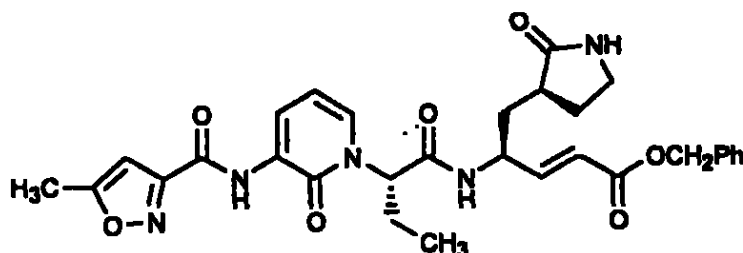
Preparación de Compuesto 61: éster cicloheptílico de ácido *trans*-(2'S,3''''S,4S)-4-[2'-(3''-{[1'''-(5'''-etilisoxazol-3'''-il)metanoil]amino}-2'''oxo-2''H-piridin-1'''-il)butanoilamino]-5-(2''''-oxopirrolidino-3'''-il)pent-2-enoico



El compuesto del título se preparó por un proceso análogo al descrito en Ejemplo 25 para la conversión de intermedio V3 en producto R3 utilizando intermedios F2 y éster ciclopentílico de ácido *trans*-(3'S,4S)-4-*tert*-butoxicarbonilamino-2-metil-5-(2'-oxopirrolidin-3'-il)pent-2-enoico (preparado de K1 en una manera similar a la descrita para la preparación de X4 en Ejemplo 27) según lo apropiado: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.85-2.35 (m, 22H), 2.49 (s, 3H), 3.23-3.38 (m, 2H), 4.46-4.57 (m, 1H), 4.93-5.03 (m, 1H), 5.44-5.52 (m, 1H), 5.93 (dd, 1H, $J=15.6, 1.2$), 6.12 (s, br, 1H), 6.32 (t, 1H, $J=7.2$), 6.46 (s, 1H), 6.80 (dd, 1H, $J=15.7, 5.7$), 7.35 (dd, 1H, $J=7.2, 1.7$), 8.15 (d, 1H, $J=6.8$), 8.41 (dd, 1H, $J=7.4, 1.6$), 9.58 (s, 1H); anal. ($\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_7 \cdot 0.80\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

EJEMPLO 60

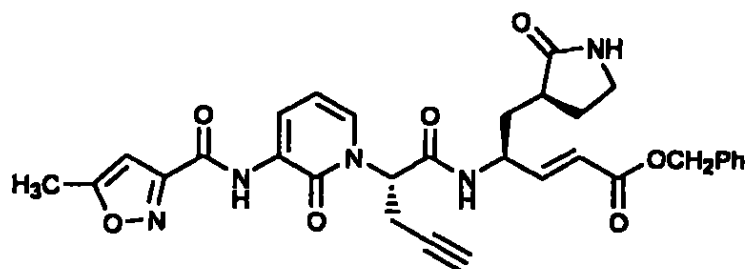
Preparación de Compuesto 62: éster bencílico de ácido *trans*-(2'S,3''''S,4S)-4-[2'-(3''-{[1'''-(5'''-metilisoxazol-3'''-il)metanoil]amino}-2'''oxo-2''H-piridin-1'''-il)butanoilamino]-5-(2''''-oxopirrolidino-3'''-il)pent-2-enoico



El compuesto del título se preparó por un proceso análogo al descrito en Ejemplo 25 para la conversión de intermedio V3 en producto R3 utilizando intermedios F2 y éster bencílico de ácido *trans*-(3'*S*,4*S*)-4-*tert*-butoxicarbonilamino-2-metil-5-(2'-oxopirrolidin-3'-il)pent-2-enoico (preparado de K1 en una manera similar a la descrita para la preparación de X4 en Ejemplo 27) según lo apropiado: IR (cm⁻¹) 3335, 1685, 1649, 1595, 1533; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.91 (t, 3H, *J*=7.2), 1.50-1.99 (m, 3H), 2.11-2.31 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 3.27-3.38 (m, 2H), 4.45-4.47 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.65-5.70 (m, 1H), 6.01 (dd, 1H, *J*=15.6,1.5), 6.33 (t, 1H, *J*=7.1), 6.46 (s, 1H), 6.90 (d, 1H, *J*=15.6,5.8), 7.00 (br. s, 1H), 7.30-7.39 (m, 5H), 7.54 (dd, 1H, *J*=7.1,1.8), 8.42 (dd, 1H, *J*=7.4,1.8), 8.56 (d, 1H, *J*=6.8) (s,1H); anal. (C₃₀H₃₃N₅O₇·0.50H₂O) C, H, N.

EJEMPLO 61

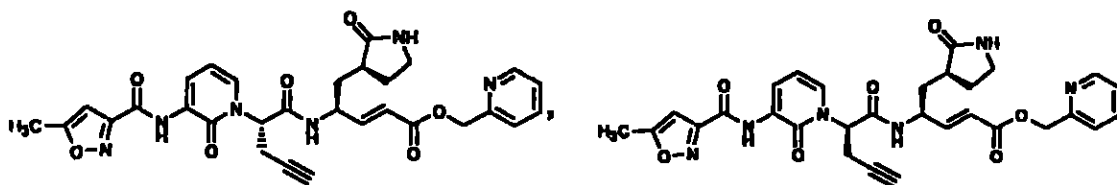
Preparación de Compuesto 63: éster bencílico de ácido *trans*-(2'*S*,3'''*S*,4*S*)-4-[2'-(3''-{[1'''-(5'''-metilisoxazol-3'''-il)metanoil]amino}-2'''oxo-2'''*H*-piridin-1'''-il)pent-4''-inoilamino]-5-(2'''-oxopirrolidin-3'''-il)pent-2-enoico



El compuesto del título se preparó de D-propargilalanina por un proceso análogo al descrito en Ejemplo 22 para la conversión de D-(4-fluorofenilalanina) en producto R2 utilizando intermedios F2 y éster bencílico de ácido *trans*-(3'S,4S)-4-*tert*-butoxicarbonilamino-2-metil-5-(2'-oxopirrolidin-3'-il)pent-2-enoico (preparado de K1 en una manera similar a la descrita para la preparación de X4 en Ejemplo 27) según lo apropiado: IR (cm⁻¹) 3298, 1685, 1650, 1596, 1534; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.55-1.74 (m, 2H), 1.97 (t, 1H, *J*=2.7), 2.01-2.19 (m, 1H), 2.22-2.39 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.88-3.07 (m, 2H), 3.19-3.32 (m, 2H), 4.45-4.52 (m, 1H), 5.55-5.60 (m, 1H), 6.07 (dd, 1H, *J*=15.7,1.5), 6.32 (t, 1H, *J*=7.2), 6.45 (s, 1H), 6.48 (br s, 1H), 6.89 (dd, 1H, *J*=15.7,5.3), 7.29-7.41 (m, 5H), 7.44 (dd, 1H, *J*=6.2,1.7), 8.40 (dd, 1H, *J*=7.5,1.7), 8.61 (d, 1H, *J*=6.6), 9.52 (s,1); anal. (C₃₁H₃₁N₅O₇·0.50H₂O) C, H, N.

EJEMPLO 62

Preparación de Compuestos 64 y 65: éster piridin-2-ilmetílico de *trans*-(2'S,3''''S,4S)-4-[2'-(3''-{[1''-(5''-metilisoxazol-3''-il)metanoil]amino}-2''oxo-2''H-piridin-1''-il)pent-4''-inoilamino]-5-(2''''-oxopirrolidin-3''''-il)pent-2-enoico y éster piridin-2-ilmetílico de ácido *trans*-(2'R,3''''S,4S)-4-[2'-(3''-{[1''-(5''-metilisoxazol-3''-il)metanoil]amino}-2''oxo-2''H-piridin-1''-il)pent-4''-inoilamino]-5-(2''''-oxopirrolidin-3''''-il)pent-2-enoico



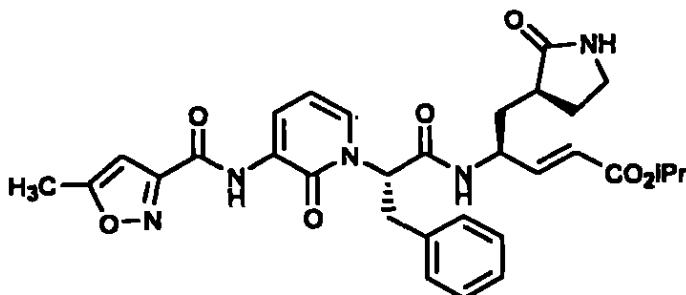
Los compuestos del título se prepararon a partir de D-propargilalanina por un proceso análogo al descrito en Ejemplo 22 para la conversión de D-(4-fluorofenilalanina) en producto R2 utilizando

intermedios F2 y éster piridin-2-ilmetílico de ácido *trans*-(3'S,4S)-4-*tert*-butoxicarbonilamino-2-metil-5-(2'-oxopirrolidin-3'-il)pent-2-enoico

(preparado de K1 en una manera similar a la descrita para la preparación de X4 en Ejemplo 27) según lo apropiado. Éstos se aislaron como una mezcla 2:1 de diastereómeros inseparables: IR (cm⁻¹) 3297, 1690, 1596, 1273; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.58-1.69 (m), 2.02-2.08 (m), 2.09-2.48 (m), 2.53 (s), 2.81-3.12 (m), 3.24-3.49 (m), 5.26 (s), 5.31 (s), 5.52 (t, *J*=7.5), 5.82 (t, *J*=7.5), 5.92 (d, *J*=15.6), 6.15 (d, *J*=15.6), 6.36 (t, *J*=7.2), 6.46 (s), 6.53 (s), 6.87-6.70 (m), 7.24-7.43 (m), 7.68-7.76 (m), 8.43-8.50 (m), 8.61-8.69 (m), 9.56 (s), 9.61 (s); anal. (C₃₀H₃₀N₆O₇·0.5H₂O) C, H, N.

EJEMPLO 63

Preparación de Compuesto 66: éster isopropílico de ácido *trans*-(2'S,3''''S,4S)-4-[2'-(3''-{[1'''-(5''''-metilisoxazol-3''''-il)metanoil]amino}-2''oxo-2''H-piridin-1'''-il)-3''-fenilpropanilamino]-5-(2''''-oxopirrolidin-3''''-il)pent-2-enoico

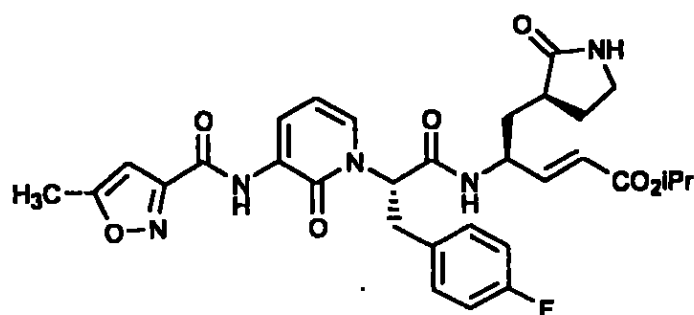


El compuesto del título se preparó de ácido (2*R*)-2-hidroxi-3-fenilpropiónico por un proceso análogo al descrito en Ejemplo 22 para la conversión de intermedio S1 en producto R2 utilizando intermedios F2 y éster isopropílico de ácido *trans*-(3'S,4S)-4-*tert*-butoxicarbonilamino-2-metil-5-(2'-oxopirrolidin-3'-il)pent-2-enoico (preparado de K1 en una manera similar a la descrita para la preparación de X4 en Ejemplo 27) según lo apropiado: ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.27 (d, 3H, *J*=6.2), 1.28 (d, 3H, *J*=6.2), 1.44-1.54 (m, 1H), 1.61-1.75 (m, 1H), 2.09-2.33 (m, 3H), 2.47 (d,

3H, $J=0.9$), 3.13 (dd, 1H, $J=13.7, 8.2$), 3.20-3.38 (m, 2H), 3.44 (dd, 1H, $J=13.7, 7.7$), 4.37-4.48 (m, 1H), 4.99-5.12 (m, 1H), 5.71 (dd, 1H, $J=15.6, 1.4$), 5.96-6.04 (m, 1H), 6.29 (t, 1H, $J=7.3$), 6.43-6.45 (m, 1H), 6.69 (dd, 1H, $J=15.6, 5.7$), 7.19-7.28 (m, 6H), 7.65-7.69 (m, 1H), 8.36 (dd, 1H, $J=7.3, 1.6$), 8.49 (d, 1H, $J=6.8$), 9.45 (s, 1H).

EJEMPLO 64

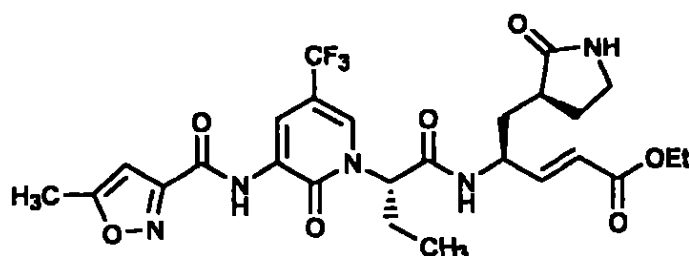
Preparación de Compuesto 67: éster isopropílico de ácido *trans*-(2'S,3''''S,4S)-4-[3'-(4''-fluorofenil)-2'-(3'''-{[1'''-(5'''-metilisoxazol-3'''-il)metanoil]amino}-2'''-oxo-2'''H-piridino-1'''-il)propanoilamino]-5-(2'''-oxopirrolidino-3'''-il)pent-2-enoico



El compuesto del título se preparó a partir del intermedio T1 por un proceso análogo al descrito en Ejemplo 22 para la conversión de T1 en producto R2 utilizando intermedios F2 y éster isopropílico de ácido *trans*-(3'S,4S)-4-*tert*-butoxicarbonilamino-2-metil-5-(2'-oxopirrolidin-3'-il)pent-2-enoico (preparado de K1 en una manera similar a la descrita para la preparación de X4 en Ejemplo 27) según lo apropiado: IR (cm⁻¹) 3335, 1693, 1649, 1596, 1533; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.27 (d, 3H, $J=2.6$), 1.29 (d, 3H, $J=2.6$), 1.59-1.78 (m, 2H), 1.81-1.99 (m, 1H), 2.20-2.29 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 3.13-3.29 (m, 3H), 3.42-3.49 (m, 1H), 4.50-4.52 (m, 1H), 5.02-5.09 (m, 1H), 5.67-5.75 (m, 2H), 6.24 (t, 1H, $J=7.3$), 6.41 (s, 1H), 6.67-6.74 (m, 2H), 6.92 (t, 2H, $J=8.5$), 7.10-7.14 (m, 2H), 7.41 (d, 1H, $J=7.3$), 8.15 (br s, 1H), 8.33 (d, 1H, $J=7.7$), 9.32 (s, 1H).

EJEMPLO 65

Preparación de Compuesto 68: éster etílico de ácido *trans*-(2'S,3'''S,4S)-4-[2'-(3''-{[1'''-(5'''-metilisoxazol-3'''-il)metanoil]amino}-oxotri fluorometil-2'''H-piridin-1'''-il)butanoilamino]-5-(2'''-oxopirrolidin-3'''-il)pent-2-enoico



El compuesto del título se preparó a partir de intermedio T3 y por un proceso análogo al descrito en Ejemplo 22 para la conversión de D-(4-fluorofenilalanina) en producto R2 utilizando nitrotrifluorometilpiridin-2-ol e intermedio X2 según lo apropiado: ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.93 (t, 3H, $J=7.7$), 1.28 (t, 3H, $J=7.2$), 2.60-2.33 (m, 7H), 2.45 (s, 3H), 3.20-3.38 (m, 2H), 4.18 (q, 2H, $J=7.0$), 4.42-4.53 (m, 1H), 4.68 (t, 1H, $J=7.9$), 5.98 (d, 1H, $J=16.0$), 6.40 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.84 (dd, 1H, $J=16.0, 5.8$), 7.92 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, $J=2.3$), 8.86 (d, 1H, $J=5.7$), 9.39 (s, 1H); anal. ($\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_7\text{F}_3 \cdot 0.70\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Los resultados de los ensayos realizados empleando compuestos ejemplares de la invención se describen a continuación.

EVALUACION BIOQUIMICA Y BIOLOGICA

Inhibición de Proteasa 3C de Rinovirus

Se prepararon soluciones patrón (50 mM, en DMSO) de varios compuestos; las diluciones tuvieron lugar en el mismo solvente. Proteasas 3C de rinovirus recombinante (véase Birch y colegas, "Purificación de proteasa 3C de rinovirus humano recombinante 14 expresado en *Escherichia coli*",

Protein Expr. Pur. (1995), vol. 6(5), 609-618) de serotipos 14, 16 y 2 se prepararon por los siguientes procedimientos cromatográficos estándar: (1) intercambio de iones usando Flujo Rápido de Sefarosa Q de Pharmacia; (2) cromatografía de afinidad utilizando Affi-Gel Blue de Biorad; y (3) dimensionamiento utilizando Sephadex G-100 de Pharmacia. Cada muestra de ensayo contenía 2% DMSO, 50mM tris pH 7.6, 1mM EDTA, un compuesto de ensayo en la concentración indicada, aproximadamente 1 μ M de sustrato y 50-100 nM proteasa. Los valores k_{obs}/I se obtuvieron de reacciones iniciadas por adición de enzimas más bien que sustrato. La actividad RVP se midió en el ensayo de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia. El sustrato fue (N-terminal) DABCIL- (Gly-Arg-Ala-Val-Phe-Gln-Gly-Pro-Val-Gly)-EDANS. En el péptido no escindido, la fluorescencia EDANS se mitigó por la mitad DABCIL proximal. Cuando el péptido se escindió, se alivió la mitigación y la actividad se midió como aumento en la señal de fluorescencia. Los datos se analizaron empleando programas de ajuste no lineal estándar (Enzfyt) y se muestran en la siguiente Tabla. Los datos tabulados en la columna designada $k_{obs}/[I]$ se midieron de curvas de avance en experimentos de iniciación de enzimas.

Ensayo de Cultivo de Células H1-HeLa Antirrinovirales

En este ensayo de protección de células, la capacidad de los compuestos para producir células contra infección HRV se midió por el método de reducción de tinte XTT, que se describe en Weislow y colegas, *J. Natl. Cancer Inst.* 81(1989), vol. 81, 577-586. Las células se infectaron con HRV-14 con una multiplicidad de infección (m.o.i) de 0.13 (partículas de virus/célula) o infectados mímicamente con medio únicamente. Las células infectadas o infectadas mímicamente se resuspendieron con 8×10^5 células por mL y se incubaron con concentraciones apropiadas de los compuestos a ensayarse. Dos días después, se agregó XTT/PMS a placas de prueba y la cantidad de formazan producido se cuantificó espectrofotométricamente a

450/650 nm. El valor EC_{50} se calculó como la concentración de compuesto que aumentó el porcentaje de producción de formazan en células infectadas con virus, tratadas con compuesto al 50% de las producidas por células mimicamente infectadas, libres de compuesto. La dosis citotóxica del 50% (CC_{50}) se calculó como la concentración de compuesto que disminuyó el porcentaje de formazan producido en células infectadas mimicamente, tratadas con compuesto al 50% de las producidas por células infectadas mimicamente libres de compuestos. El índice terapéutico (TI) se calculó dividiendo la (CC_{50}) por el valor EC_{50} .

Todas las cepas de rinovirus humano (HRV) para uso en este ensayo se adquirieron de American Type Culture Collection (ATCC), salvo para el serotipo-14 de HVR (producido de clon de cADN enfecioso construido por el Dr. Robert Rueckert, Institute for Molecular Virology, Universidad de Wisconsin, Madison, Wisconsin). Los patrones de HVR se propagaron y los ensayos virales se llevaron a cabo en células H1-HeLa (ATCC). Las células se cultivaron en un medio esencial mínimo con 10% de suero fetal bovino, disponible de Life Technologies (Gaithersburg, MD).

Ensayo de Cultivo de Células Anticoxsackievirales

Tipos de coxsackievirus A-21 (CAV-21) se adquirieron de American Type Culture Collection (ATCC, Rockville, MD). Los patrones de virus se propagaron y los ensayos antivirales se llevaron a cabo en células H1-HeLa (ATCC). Las células se cultivaron en medio esencial mínimo con 10% suero bobino fetal (Life Technologies, Gaithersburg, MD). La capacidad de los compuestos de esta invención para proteger las células contra infección CAV-21 ó CVB3 se midió por el método de reducción de tinte XTT. Este método se describe en Weislow y colegas, *J. Natl. Cancer Inst.* (1989), vol. 81, 577-586. Las células H1-HeLa se infectaron con CAV-21 ó CVB3 con una multiplicidad de infección (m.o.i.) de 0.025 ó 0.075, respectivamente. O infectadas mimicamente con medio únicamente. Las células H1-HeLa se esparcieron sobre placas con 4×10^4 células por celdilla en una placa de 96

celdillas y se incubaron con concentraciones apropiadas del compuesto de ensayo. Un día (CVB3) o dos días (CAV-21) después, se agregó XXT/PMS a las placas de ensayo y se cuantificó espectrofotométricamente con 450/650 nm la cantidad de formazan producido. El EC_{50} se calculó como la concentración de compuesto que aumentó la producción de formazan en células infectadas con virus, tratadas con compuesto al 50% de las producidas por células no infectadas, libres de compuesto. La dosis citotóxica del 50% (CC_{50}) se calculó como la concentración de compuesto que disminuyó la producción de formazan en células no infectadas, tratadas con compuesto, al 50% de las producidas en células no infectadas libres de compuesto. El índice terapéutico (TI) se calculó dividiendo la (CC_{50}) por el valor EC_{50} .

Ensayos de Cultivo de Células Anti-Echovirales y Anti-Enterovirales

Echovirus tipo 11 (ECHO 11) se adquirió de ATCC (Rockville, MD). Los patrones de virus se propagaron y se efectuaron ensayos antivirales en células MCR-5 (ATCC). Las células se cultivaron en medio esencial mínimo con suero fetal bovino 10% (Life Technologies, Gaithersburg, MD). La capacidad de los compuestos de esta invención para proteger células contra infección de virus ECHO 11 se midió por el método de reducción de tinte XTT (Weislow y colegas, *J. Natl. Cancer. Inst* (1989), vol. 81, 577-586). Células MRC-5 se infectaron con ECHO 11 con una de 0.003 ó 0.004, respectivamente, o infectadas miméticamente con medio únicamente. Células infectadas o no infectadas se añadieron a células 1×10^4 por celdilla y se incubaron con concentraciones apropiadas de compuesto. Cuatro días después, se añadió XTT/PMS a las placas de ensayo y se cuantificó espectrofotométricamente a 450/650 nm la cantidad de formazan producido. El EC_{50} se calculó como la concentración de compuesto que aumentó la producción de formazan en células infectadas con virus, tratadas con compuesto, al 50% de las producidas por células no infectadas, libres de compuesto. La dosis citotóxica del 50% (CC_{50}) se

calculó como la concentración de compuesto que disminuyó la producción de formazan en células no infectadas, tratadas con compuesto, al 50% de las producidas en células no infectadas libres de compuesto. El índice terapéutico (TI) se calculó dividiendo la (CC₅₀) por el valor EC₅₀. La actividad de los compuestos contra el enterovirus tipo 70 (EV 70) puede medirse por el mismo ensayo como se describe antes en esta sección. El enterovirus tipo 70 (EV 70) puede obtenerse de la American Type Culture Collection ATCC (Rockville, MD).

Los resultados obtenidos para los compuestos de la invención pueden compararse con los resultados obtenidos en la misma manera para compuestos de control WIN 51711, WIN 52084 y WIN 54954 (obtenidos de Janssen Pharmaceuticals) y Pleconaril (preparado de acuerdo con el método descrito en Diana y colegas, *J. Med. Chem.* (1995), vol. 38, 1355). Los datos antivirales obtenidos para los compuestos de ensayo se consignan en la siguiente Tabla “ND” indica que no se determinó un valor para el compuesto y la designación “NA” significa no aplicable.

TABLA

Compuesto*	Serotipo del Virus	K _{cat} /[I] (M ⁻¹ s ⁻¹) ^b	EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	TI
1+2 (1:1)	HRV-14 ^a	36,900	0.179	50.1	280
	HRV-1 ^a	ND	0.825	74.1	90
	HRV-10	ND	0.145	60.3	416
1	HRV-14	114,000	0.033	50.1	1518
	CAV-21 ^c	ND	1.48	> 10	> 7
	ECHO-11 ^d	ND	0.16	> 10	> 63
	CVB3 ^e	ND	0.539	> 10	> 19
	ENT-70 ^f	ND	0.012	> 10	> 833
	HRV-14	2,900	1.27	> 10	> 8
3	HRV-14	574	ND	ND	ND
4	HRV-14	329,000	0.016	> 10	> 625
	CAV-21	ND	1.39	> 10	> 7
	ECHO-11	ND	0.054	> 10	> 185
	CVB3	ND	0.577	> 10	> 17
	ENT-70	ND	0.018	> 10	> 556
	HRV-14	37,400	0.034	> 10	> 294
5	CAV-21	ND	4.68	> 10	> 2

Compuesto*	Serotipo del Virus	$K_{cat}/[I]$ ($M^{-1}s^{-1}$) ^b	$EC_{50}(\mu M)$	$CC_{50}(\mu M)$	TI
	ECHO-11	ND	0.346	> 10	> 29
	CVB3	ND	2.5	> 10	> 4
	ENT-70	ND	0.061	> 10	> 164
7	HRV-14	81,000	0.014	> 10	> 714
8	HRV-14	7,660	0.888	> 10	> 11
9	HRV-14	5,040	0.518	> 10	> 19
10	HRV-14	113,600	0.104	> 10	> 96
	HRV-1A	ND	1.182	> 10	> 9
	HRV-10	ND	1.406	> 10	> 7
11	HRV-14	193,000	< 0.0032	> 10	> 3125
12	HRV-14	25,800	0.075	> 10	> 133
13+14 (1:1)	HRV-14	31,000	ND	ND	ND
15	HRV-14	6,500	0.078	> 10	> 56
16	HRV-14	74,000	0.325	> 10	> 31
17	HRV-14	348	> 10	> 10	ND
18	HRV-14	116,000	0.125	> 10	> 80
19	HRV-14	380,000	0.003	> 1	> 333
20	HRV-14	600,000	0.015	> 10	> 667
21	HRV-14	6,340	0.469	> 10	> 21
22	HRV-14	18,500	1.0	> 10	> 10
23	HRV-14	385,000	0.064	> 10	> 156
24	HRV-14	8,800	ND	ND	ND
25	HRV-14	1.250.000	0.002	> 10	> 5000
	HRV-1A	ND	0.015	> 10	> 667
	HRV-10	ND	0.004	> 10	> 2500
	HRV-2	ND	0.004	> 10	> 2500
	HRV-16	ND	0.005	> 10	> 2000
	HRV-3	ND	0.004	> 10	> 2500
	HRV-25	ND	0.022	> 10	> 454
	HRV-9	ND	0.01	> 10	> 1000
	HRV-39	ND	0.009	> 10	> 1111
	HRV-87	ND	0.008	> 10	> 1250
	HRV-14	170,000	0.055	> 10	> 182
	HRV-1A	ND	0.014	> 10	> 714
	HRV-10	ND	0.027	> 10	> 370
	HRV-2	ND	0.016	> 10	> 625
	HRV-16	ND	0.050	> 10	> 200
	HRV-3	ND	0.029	> 10	> 344
	HRV-25	ND	0.102	> 10	> 98
	HRV-9	ND	0.045	> 10	> 222
	HRV-39	ND	0.047	> 10	> 212
	HRV-87	ND	0.021	> 10	> 476
	HRV-13	ND	0.058	> 10	> 172
	HRV-78	ND	0.057	> 10	> 175

Compuesto*	Serotipo del Virus	$K_{cat}/[I]$ ($M^{-1}s^{-1}$) ^b	EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	TI
27+28 (1:1) 29	HRV-11	ND	0.004	> 10	> 2500
	HRV-19	ND	0.065	> 10	> 153
	HRV-23	ND	0.040	> 10	> 250
	HRV-Hanks	ND	0.054	> 10	> 185
	CAV-21	ND	0.121	> 10	> 82
	ECHO-11	ND	0.036	> 10	> 277
	CVB3	ND	0.016	> 10	> 625
	CVB2 ^c	ND	0.055	> 10	> 181
	CVB5 ^d	ND	0.018	> 10	> 555
	ECHO-6'	ND	0.017	> 10	> 588
	ECHO-9'	ND	0.015	> 10	> 666
	HRV-14	3,750	1.78	> 10	> 7
	HRV-14	148,000	0.079	> 10	> 126
	HRV-1 ^a	ND	0.046	> 10	> 217
	HRV-10	ND	0.046	> 10	> 217
	HRV-14	133,500	0.024	> 10	> 416
	HRV-14	223,400	0.022	> 1	> 454
	HRV-1 ^a	ND	0.036	> 10	> 277
	HRV-10	ND	0.048	> 10	> 208
	HRV-2	ND	0.013	> 10	> 769
	HRV-16	ND	0.038	> 10	> 263
	HRV-3	ND	0.021	> 10	> 476
	HRV-25	ND	0.087	> 10	> 114
	HRV-9	ND	0.044	> 10	> 227
	HRV-39	ND	0.043	> 10	> 232
	HRV-87	ND	0.021	> 10	> 476
	HRV-13	ND	0.060	> 10	> 166
HRV-78	ND	0.061	> 10	> 163	
HRV-11	ND	0.005	> 10	> 2000	
HRV-19	ND	0.050	> 10	> 200	
HRV-23	ND	0.042	> 10	> 238	
HRV-Hanks	ND	0.049	> 10	> 204	
CAV-21	ND	0.161	> 10	> 62	
ECHO-11	ND	0.013	> 10	> 769	
CVB3	ND	0.024	> 10	> 416	
CVB2	ND	0.057	> 10	> 175	
CVB5	ND	0.047	> 10	> 212	
ECHO-6	ND	0.021	> 10	> 476	
ECHO-9	127,500	0.012	> 10	> 833	
HRV-14	ND	0.126	> 10	> 79	
HRV-1 ^a	ND	0.179	> 10	> 55	
HRV-10	ND	0.156	> 10	> 64	
HRV-2	ND	0.105	> 10	> 95	
HRV-16	ND	0.184	> 10	> 54	

222 221

Compuesto*	Serotipo del Virus	$K_{obs}/[I]$ ($M^{-1}s^{-1}$) ^b	EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	TI
33	HRV-3	ND	0.059	> 10	> 169
	HRV-25	ND	0.547	> 10	> 18
	HRV-9	ND	0.500	> 10	> 20
	HRV-39	ND	0.410	> 10	> 24
	HRV-87	ND	0.033	> 10	> 303
	HRV-14	1,800,000	0.001	> 10	> 10000
	HRV-2	ND	0.003	> 10	> 3333
	HVR-16	ND	0.006	> 10	> 1666
	HRV-3	ND	0.003	> 10	> 3333
	HRV-25	ND	0.028	> 10	> 357
	HRV-9	ND	0.015	> 10	> 666
	HRV-39	ND	0.004	> 10	> 2500
	HRV-87	ND	0.005	> 10	> 2000
	HRV-13	ND	0.014	> 10	> 714
	HRV-78	ND	0.005	> 10	> 2000
	HRV-11	ND	0.003	> 10	> 3333
	HRV-19	ND	0.004	> 10	> 2500
	HRV-23	ND	0.003	> 1	> 3333
	HRV-Hanks	ND	0.005	> 10	> 2000
	CAV-21	ND	0.004	> 10	> 2500
	ECHO-11	ND	0.016	> 10	> 625
	CVB3	ND	0.003	> 10	> 3333
34	CVB2	ND	0.015	> 10	> 666
	CVB5	ND	0.025	> 10	> 400
	ECHO-6	ND	0.015	> 10	> 666
	ECHO-9	ND	0.003	> 10	> 3333
	HRV-14	45,100	0.122	> 10	> 81
	HRV-2	ND	0.154	> 10	> 64
	HRV-16	ND	0.543	> 10	> 18
	HRV-3	ND	0.061	> 10	> 163
	HRV-25	ND	0.923	> 10	> 10
	HRV-9	ND	0.593	> 10	> 16
	HRV-39	ND	0.441	> 10	> 22
	HVR-87	ND	0.033	> 10	> 303
35	HRV-14	220	> 10	> 10	NA
36	HRV-14	4,500	9.0	> 100	> 11
37	HRV-14	177,000	0.162	> 10	> 62
	HRV-1 ^a	ND	0.018	> 10	> 93
	HRV-10	ND	0.041	> 10	> 244
	HRV-2	ND	0.037	> 10	> 270
	HRV-16	ND	0.072	> 10	> 138
	HRV-3	ND	0.043	> 10	> 232
	HRV-25	ND	0.162	> 10	> 61
	HRV-9	ND	0.121	> 10	> 82

223 222

Compuesto ^a	Serotipo del Virus	$K_{cat}/[I]$ (M ⁻¹ s ⁻¹) ^b	EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	TI
38	HRV-39	ND	0.016	> 10	> 625
	HRV-87	ND	0.058	> 10	> 172
	HRV-14	0.08 ^t	16.8	> 100	> 6
	HRV-14	200,000	0.040	> 10	> 250
	HRV-1*	ND	0.042	> 10	> 238
	HRV-10	ND	0.088	> 10	> 113
	HRV-2	ND	0.016	> 10	> 625
	HVR-16	ND	0.057	> 10	> 175
	HRV-3	ND	0.039	> 10	> 256
	HRV-25	ND	0.107	> 10	> 93
40	HRV-9	ND	0.048	> 10	> 208
	HRV-39	ND	0.048	> 10	> 208
	HRV-87	ND	0.017	> 10	> 588
	HRV-14	186,000	0.027	> 10	> 370
	HRV-2	ND	0.052	> 10	> 192
	HRV-16	ND	0.177	> 10	> 56
	HRV-3	ND	0.056	> 1	> 178
	HRV-25	ND	0.490	> 10	> 20
	HRV-9	ND	0.219	> 10	> 46
	HRV-39	ND	0.163	> 10	> 61
	HRV-87	ND	0.083	> 10	> 120
	HRV-13	ND	0.148	> 10	> 67
	HRV-78	ND	0.123	> 10	> 81
	HRV-11	ND	0.006	> 10	> 1666
	HRV-19	ND	0.060	> 10	> 166
	HRV-23	ND	0.055	> 10	> 181
	HRV- Hanks	ND	0.115	> 10	> 86
	HRV-14	60,500	0.062	> 10	> 161
	HRV-2	ND	0.155	> 10	> 64
	HRV-16	ND	0.416	> 10	> 24
32	HRV-3	ND	0.054	> 10	> 185
	HRV-25	ND	0.829	> 10	> 12
	HVR-9	ND	0.562	> 10	> 17
	HVR-39	ND	0.445	> 10	> 22
	HVR-87	ND	0.060	> 10	> 166
	CAV21	ND	0.593	> 10	> 16
	ECHO-11	ND	0.186	> 10	> 53
	CVB3	ND	0.117	> 10	> 85
	CVB2	ND	0.213	> 10	> 46
	CVB5	ND	0.199	> 10	> 50
	ECHO-6	ND	0.147	> 10	> 68
	ECHO-9	ND	0.106	> 10	> 94
	HRV-14	38,200	0.168	> 10	> 59
	HRV-2	ND	0.161	> 10	> 62

224 223

Compuesto*	Serotipo del Virus	$K_{obs}/[I]$ ($M^{-1}s^{-1}$) ^b	EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	TI
43	HRV-16	ND	0.402	> 10	> 24
	HRV-3	ND	0.152	> 10	> 65
	HRV-25	ND	0.611	> 10	> 16
	HRV-9	ND	0.521	> 10	> 19
	HRV-39	ND	0.158	> 10	> 63
44	HRV-14	382	> 10	> 10	NA
	HRV-14	12,500	1.46	> 10	> 6
	HRV-2	ND	1.18	> 10	> 8
45	HRV-10	ND	0.562	> 10	> 17
	HRV-16	ND	1.09	> 10	> 9
	HRV-25	ND	1.22	> 10	> 8
	HRV-39	31,000	> 1	> 10	ND
	HRV-14	673	ND	ND	ND
	HRV-14	350,000	0.006	> 10	> 1666
	HRV-1A	ND	0.182	> 10	> 54
	HRV-2	ND	0.145	> 10	> 68
	HRV-3	ND	0.045	> 10	> 222
	HRV-9	ND	0.151	> 10	> 66
	HRV-10	ND	0.135	> 10	> 74
	HRV-16	ND	0.160	> 10	> 62
	HRV-25	ND	0.188	> 10	> 53
	HRV-39	ND	0.227	> 10	> 44
	HRV-13	ND	0.078	> 10	> 128
	HRV-78	ND	0.025	> 10	> 400
	HRV-11	ND	0.003	> 10	> 3333
	HRV-19	ND	0.020	> 10	> 500
	HRV-23	ND	0.011	> 10	> 909
	HRV-Hanks	ND	0.005	> 10	> 2000
46	HRV-14	1,400,000	0.040	> 10	> 250
	HRV-1 ^a	ND	0.148	> 10	> 67
	HRV-2	ND	0.133	> 10	> 75
	HRV-3	ND	0.018	> 10	> 555
	HRV-9	ND	0.121	> 10	> 82
	HRV-10	ND	0.114	> 10	> 87
	HRV-16	ND	0.049	> 10	> 204
	HRV-25	ND	0.193	> 10	> 51
	HRV-39	ND	0.168	> 10	> 59
	HRV-14	548,000	0.003	> 10	> 3333
	HRV-1 ^a	ND	0.132	> 10	> 75
	HRV-2	ND	0.048	> 10	> 208
	HRV-3	ND	0.033	> 10	> 333
	HRV-9	ND	0.109	> 10	> 91
	HRV-10	ND	0.085	> 10	> 117
	HRV-16	ND	0.036	> 10	> 277

Compuesto*	Serotipo del Virus	$K_{cat}/[I]$ ($M^{-1}s^{-1}$) ^b	EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	TI
49	HRV-25	ND	0.100	> 10	> 100
	HRV-39	ND	0.044	> 10	> 227
	HRV-13	ND	0.044	> 10	> 227
	HRV-78	ND	0.012	> 10	> 833
	HRV-11	ND	0.003	> 10	> 3333
	HRV-19	ND	0.009	> 10	> 1111
	HRV-23	ND	0.010	> 10	> 1000
	HRV-Hanks	ND	0.033	> 10	> 3333
	CAV21	ND	1.120	> 10	> 8
	CVB2	ND	0.162	> 10	> 62
	CVB3	ND	0.187	> 10	> 53
	CVB5	ND	0.178	> 10	> 56
	ECHO9	ND	0.057	> 10	> 175
	HRV-14	1,200,000	0.004	> 10	> 2500
	HRV-1A	ND	0.131	> 10	> 76
	HRV-2	ND	0.083	> 10	> 120
	HRV-3	ND	0.041	> 10	> 243
	HRV-9	ND	0.095	> 10	> 105
	HRV-10	ND	0.076	> 10	> 131
	HRV-16	ND	0.032	> 10	> 312
50	HRV-25	ND	0.371	> 10	> 26
	HRV-39	ND	0.145	> 10	> 68
	HRV-14	100,000	0.068	> 10	> 147
	HRV-1A	ND	0.200	> 10	> 50
	HRV-2	ND	0.105	> 10	> 95
	HRV-3	ND	0.117	> 10	> 85
	HRV-9	ND	0.122	> 10	> 81
	HRV-10	ND	0.750	> 10	> 13
	HRV-16	ND	0.185	> 10	> 54
	HRV-25	ND	0.371	> 10	> 26
51	HRV-39	ND	> 1	> 10	ND
	HRV-14	ND	> 10	> 10	ND
	HRV-9	ND	> 1	> 10	ND
	HRV-16	ND	> 10	> 10	ND
	HRV-25	ND	> 10	> 10	ND
52	HRV-14	36,000	0.181	> 10	> 55
	HRV-9	ND	0.473	> 10	> 21
	HRV-10	ND	0.176	> 10	> 56
	HRV-16	ND	0.280	> 10	> 35
	HRV-25	ND	0.109	> 10	> 91
53	HRV-39	ND	0.337	> 10	> 29
	HRV-14	207,100	0.040	> 10	> 250
	HRV-1 ^a	ND	0.184	> 10	> 54
	HRV-2	ND	0.078	> 10	> 128

Compuesto*	Serotipo del Virus	$K_{cat}/[I]$ ($M^{-1}s^{-1}$) ^b	EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	TI
54	HRV-3	ND	0.044	> 10	> 227
	HRV-9	ND	0.133	> 10	> 75
	HRV-10	ND	0.037	> 10	> 270
	HRV-16	ND	0.102	> 10	> 98
	HRV-25	ND	0.066	> 10	> 151
	HRV-39	ND	0.125	> 10	> 80
	HRV-13	ND	0.157	> 10	> 63
	HRV-78	ND	0.040	> 10	> 250
	HRV-11	ND	0.020	> 10	> 500
	HRV-19	ND	0.053	> 10	> 188
	HRV-23	ND	0.045	> 10	> 222
	HRV-Hanks	ND	0.137	> 10	> 72
	CAV21	ND	0.476	> 10	> 21
	CVB2	ND	0.154	> 10	> 64
	CVB3	ND	0.156	> 10	> 64
	CVB5	ND	0.157	> 10	> 63
	ECHO9	ND	0.026	> 10	> 384
	HRV-14	244,000	0.045	> 10	> 222
	HRV-1A	ND	0.490	> 10	> 20
	HRV-2	ND	0.148	> 10	> 67
	HRV-9	ND	0.517	> 10	> 19
	HRV-10	ND	0.131	> 10	> 76
	HRV-16	ND	0.142	> 10	> 70
	HRV-25	ND	0.215	> 10	> 46
	HRV-39	ND	0.346	> 10	> 28
55	HRV-14	34,000	0.173	> 10	> 57
	HRV-1A	ND	0.520	> 10	> 19
	HRV-9	ND	0.531	> 10	> 18
	HRV-10	ND	0.195	> 10	> 51
	HRV-25	ND	0.515	> 10	> 19
56	HRV-14	99,000	0.163	> 10	> 61
	HRV-1A	ND	0.504	> 10	> 19
	HRV-9	ND	0.546	> 10	> 18
	HRV-10	ND	0.158	> 10	> 63
	HRV-25	ND	0.400	> 10	> 25
57	HRV-14	47,000	0.422	> 10	> 23
	HRV-1A	ND	1.61	> 10	> 6
	HRV-9	ND	1.50	> 10	> 6
58	HRV-10	ND	0.482	> 10	> 20
	HRV-25	ND	0.511	> 10	> 1
	HRV-14	2,200,000	0.003	> 10	> 3333
	HRV-1A	ND	0.014	> 10	> 714
	HRV-2	ND	0.013	> 10	> 769
	HRV-3	ND	0.005	> 10	> 2000

227 226

Compuesto*	Serotipo del Virus	$K_{cat}/[I]$ ($M^{-1}s^{-1}$) ^b	EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	TI
59	HRV-9	ND	0.047	> 10	> 212
	HRV-10	ND	0.011	> 10	> 909
	HRV-16	ND	0.014	> 10	> 714
	HRV-25	ND	0.016	> 10	> 625
	HRV-39	ND	0.020	> 10	> 500
	HRV-13	ND	0.024	> 10	> 416
	HRV-78	ND	0.014	> 10	> 714
	HRV-11	ND	0.005	> 10	> 2000
	HRV-19	ND	0.017	> 10	> 588
	HRV-23	ND	0.008	> 10	> 1250
	HRV-Hanks	ND	0.021	> 10	> 476
	HRV-14	170,000	0.020	> 10	> 500
	HRV-1A	ND	0.084	> 10	> 119
	HRV-2	ND	0.049	> 10	> 204
	HRV-3	ND	0.033	> 10	> 303
	HRV-9	ND	0.070	> 10	> 142
	HRV-10	ND	0.058	> 10	> 172
	HRV-16	ND	0.105	> 10	> 95
	HRV-25	ND	0.042	> 10	> 238
	HRV-39	ND	0.122	> 10	> 81
	HRV-13	ND	0.012	> 10	> 833
	HRV-78	ND	0.073	> 10	> 136
	HRV-11	ND	0.014	> 10	> 714
	HRV-19	ND	0.044	> 10	> 227
	HRV-23	ND	0.037	> 10	> 270
	HRV-Hanks	ND	0.083	> 10	> 120
	CVB2	ND	0.050	> 10	> 200
	CVB5	ND	0.040	> 10	> 250
	ECHO9	ND	0.040	> 10	> 250
60	HRV-14	23,000	0.173	> 10	> 57
	HRV-1A	ND	0.558	> 10	> 17
	HRV-9	ND	0.516	> 10	> 19
	HRV-10	ND	0.368	> 10	> 27
	HRV-25	ND	0.251	> 10	> 39
61	HRV-14	15,000	ND	ND	ND
62	HRV-14	210,000	0.061	> 10	> 163
	HRV-1A	ND	0.017	> 10	> 588
	HRV-2	ND	0.045	> 10	> 222
	HRV-3	ND	0.052	> 10	> 192
	HRV-9	ND	0.130	> 10	> 76
	HRV-10	ND	0.052	> 10	> 192
	HRV-16	ND	0.053	> 10	> 188
	HRV-25	ND	0.018	> 10	> 555
	HRV-39	ND	0.043	> 10	> 232

228 227

Compuesto*	Serotipo del Virus	$K_{obs}/[I]$ ($M^{-1}s^{-1}$) ^b	EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	TI
63	HRV-13	ND	0.004	> 10	> 2500
	HRV-78	ND	0.057	> 10	> 175
	HRV-11	ND	0.010	> 10	> 1000
	HRV-19	ND	0.021	> 10	> 476
	HRV-23	ND	0.032	> 10	> 312
	HRV-Hanks	ND	0.052	> 10	> 192
	CAV21	ND	0.298	> 10	> 33
	CVB2	ND	0.016	> 10	> 625
	CVB3	ND	0.015	> 10	> 666
	CVB5	ND	0.020	> 10	> 500
	ECHO9	ND	0.004	> 10	> 2500
	HRV-14	300,000	0.051	> 10	> 196
	HRV-1A	ND	0.012	> 10	> 833
	HRV-2	ND	0.024	> 10	> 416
	HRV-3	ND	0.027	> 10	> 370
	HRV-9	ND	0.065	> 10	> 153
	HRV-10	ND	0.046	> 10	> 217
	HRV-16	ND	0.046	> 10	> 217
	HRV-25	ND	0.007	> 10	> 1428
	HRV-39	ND	0.035	> 10	> 285
	HRV-13	ND	0.045	> 10	> 222
	HRV-78	ND	0.034	> 10	> 294
	HRV-11	ND	0.017	> 10	> 588
	HRV-19	ND	0.014	> 10	> 714
	HRV-23	ND	0.037	> 10	> 270
	HRV-Hanks	ND	0.40	> 10	> 25
	CAV21	ND	0.153	> 10	> 65
	CVB2	ND	0.012	> 10	> 833
	CVB3	ND	0.014	> 10	> 714
	CVB5	ND	0.010	> 10	> 1000
	ECHO9	ND	0.002	> 10	> 5000
64+65 (2:1)	HRV-14	147,500	0.572	> 10	> 17
	HRV-3	ND	0.455	> 10	> 21
	HRV-9	ND	0.550	> 10	> 18
	HRV-10	ND	0.458	> 10	> 21
	HRV-14	480,000	0.155	> 10	> 64
66	HRV-3	ND	0.056	> 10	> 178
	HRV-9	ND	0.196	> 10	> 51
	HRV-16	ND	0.011	> 10	> 909
	HRV-39	ND	0.022	> 10	> 454
	HRV-13	ND	0.057	> 10	> 175
67	HRV-78	ND	0.015	> 10	> 666
	HRV-14	462,500	0.057	> 10	> 175
	HRV-3	ND	0.019	> 10	> 526

229 228

Compuesto*	Serotipo del Virus	$K_{cat}/[I]$ ($M^{-1}s^{-1}$) ^b	EC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	TI
68 WIN 51711 WIN 52084 WIN 54954	HRV-9	ND	0.162	> 10	> 61
	HRV-16	ND	0.033	> 10	> 303
	HRV-39	ND	0.038	> 10	> 263
	HRV-13	ND	0.162	> 10	> 61
	HRV-78	ND	0.048	> 10	> 208
	HRV-14	39,500	ND	ND	ND
	HRV-14	ND	0.78	> 60	> 77
	HRV-14	ND	0.07	> 10	> 143
	HRV-14	ND	2.13	> 63	> 30
	CAV-21	ND	> 100	> 100	NA
Pirodavisir	CVB3	ND	> 100	> 100	NA
	HRV-14	ND	0.03	> 10	> 300
	CAV-21	ND	> 100	> 100	NA
	CVB3	ND	> 100	> 100	NA
	EV-11	ND	3.7	> 10	> 3
Pleconaril	ENT-70	ND	0.06	> 10	> 167
	HRV-14	ND	0.01	> 10	> 1000
	CAV-21	ND	0.09	> 10	> 107
	CVB3	ND	> 10	> 10	> 107
	ECHO-11	ND	0.16	> 10	> 62

Notas:

^aHRV = rinovirus humano de serotipo designado

^b3C = actividad de inhibición de proteasa

^cCAV-21 = coxsackievirus A21

^dECHO-11 = echovirus 11.

^eCVB3 = coxsackievirus B3.

^fENT-70 = enterovirus 70.

^gCVB2 = coxsackievirus B2.

^hCVB5 = coxsackievirus B5.

ⁱECHO-6 = echovirus 6.

^jECHO-9 = echovirus 9.

Valor ^kK_i

Aunque la invención se ha descrito en términos de incorporaciones preferidas y ejemplos específicos, aquellas personas con habilidades en el

230 229

arte reconocerán mediante experimentación de rutina que pueden hacerse varios cambios y modificaciones sin desviarse del espíritu y órbita de la invención. De este modo, la invención debe entenderse como no limitada por la descripción detallada anterior, sino como definida por las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.