OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

World Trade Center - Torre A
Calle 100 No. 8A-37, Piso 10
Bogotá D.C., Colombia
Tel +57 1 601-7700
Fax +57 1 601-7799
officc@olarteraisbeck.com
www.olarteraisbeck.com

001613

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 03-003340- -00007-0000
Fecha: 2005-04-27 16:49:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 588

Expediente No. 03.003.340

Solicitud de patente titulada: "NUEVOS PEPTIDOS COMO INHIBIDORES DE PROTEASA SERINA-NS3 DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C".

Solicitante: SCHERING CORPORATION Y DENDREON CORPORATION

PETICION Y CORRECCIONES

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente:

1. Al momento de presentar esta solicitud, pasó inadvertido para nosotros, el hecho de que la traducción al español de sus Capítulos Reivindicatorio y Descriptivo contenía un error material en la Fórmula I, de manera que resultaba reclamándose una estructura química incorrecta, y distinta de la reivindicada durante la fase internacional de la presente solicitud. En efecto, de la simple revisión de la primera página del Capítulo Reivindicatorio de la solicitud internacional PCT con número WO 02/08244, de la cual adjunto copia al presente memorial para inmediata referencia del Despacho, puede apreciarse que se trata de fórmulas químicas diferentes, **siendo la correcta, aquella de la solicitud internacional PCT**.

Por lo anterior, y en ejercicio de la facultad prevista en el artículo 34 de la Decisión andina 486, le solicito al Despacho proceda a la corrección del error material anunciado y que consecuentemente, ordene una nueva publicación de la solicitud, en la que se deje consignada la rectificación de la formula I, que se persigue con esta petición. Se solicita una nueva publicación, con el fin de que, en cumplimiento del artículo 3 del Código Contencioso Administrativo, se de aplicación a los principios de publicidad y contradicción, para que terceros tengan la oportunidad de presentar sus observaciones, basándose en el verdadero compuesto que se reivindica en la presente solicitud.

Para tales efectos, adjunto al presente memorial:

- un recibo con la tasa de publicación de la solicitud en trámite,
- el Capítulo Descriptivo con la corrección correspondiente de la Fórmula I,
- el Capítulo Reivindicatorio Modificado, y
- un recibo correspondiente a la tasa de modificación de la solicitud en trámite.

2. Por otro lado, me permito realizar las siguientes modificaciones voluntarias al Capítulo Reivindicatorio, con base en el Artículo 34 de la Decisión 486 y con el fin de reflejar los cambios que se han venido realizando en las contrapartes a esta solicitud en otras jurisdicciones:

a- Me permito **eliminar** de la Reivindicación 1, los términos "racematos" y "una prodroga".

b- Me permito **añadir** a la Reivindicación 1, dos condiciones finales que limitan el concepto reclamado originalmente.

c- Me permito **corregir** un error presente en la Reivindicación 1, eliminando la frase "o un enlace" de la definición de "A", y añadiendo la palabra "o" después del grupo "SO_2".

3

3. Por último, se señala al Despacho que ninguna de las correcciones y modificaciones solicitadas en el presente memorial añade materia nueva a la solicitud de la referencia y por lo tanto, no constituyen ampliación del concepto inventivo originalmente presentado.

001815

Atentamente,

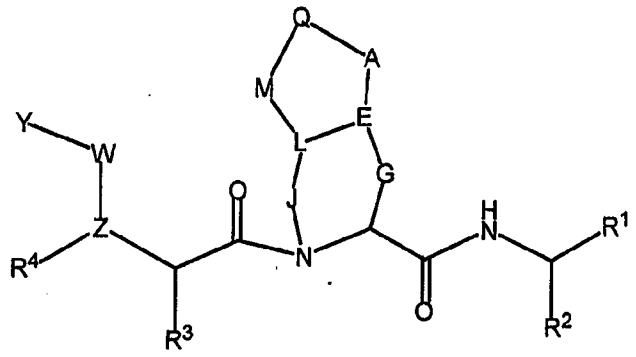
CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexos: Recibo de Pago para la re-publicación
Copia simple de la primera página del Capítulo Reivindicatorio de la solicitud internacional WO 02/08244
Capítulo Descriptivo corregido.
Capítulo Reivindicatorio Modificado.
Recibo de Pago (modificación).

Claims

What is claimed is:

1. A compound, including enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers, racemates and prodrug of said compound, and pharmaceutically acceptable salts or solvates of said compound, or of said prodrug, said compound having the general structure shown in Formula I:



Formula I

wherein:

Y is selected from the group consisting of the following moieties: alkyl, alkyl-aryl, heteroalkyl, heteroaryl, aryl-heteroaryl, alkyl-heteroaryl, cycloalkyl, alkyloxy, alkyl-aryloxy, aryloxy, heteroaryloxy, heterocycloalkyloxy, cycloalkyloxy, , alkylamino, arylamino, alkyl-arylamino, arylamino, heteroarylamino, cycloalkylamino and heterocycloalkylamino, with the proviso that Y maybe optionally substituted with X^{11} or X^{12};

X^{11} is alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkyl-alkyl, heterocyclyl, heterocyclylalkyl, aryl, alkylaryl, arylalkyl, heteroaryl, alkylheteroaryl, or heteroarylalkyl, with the proviso that X^{11} may be additionally optionally substituted with X^{12};

X^{12} is hydroxy, alkoxy, aryloxy, thio, alkylthio, arylthio, amino, alkylamino, arylamino, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, alkylsulfonamido, arylsulfonamido, carboxy, carbalkoxy, carboxamido, alkoxycarbonylamino, alkoxycarbonyloxy, alkylureido,

7

NUEVOS PÉPTIDOS COMO INHIBIDORES DE PROTEASA SERINA-NS3 DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

001617

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a novedosos inhibidores de proteasa del virus de la hepatitis C ("HCV"), composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de dichos inhibidores, métodos para preparar dichos inhibidores y métodos para usar dichos inhibidores en el tratamiento de la hepatitis C y trastornos relacionados. Esta invención describe en forma específica nuevos compuestos péptidos como inhibidores de la proteasa serina HCV NS3/NS4a.

Antecedentes de la Invención

El virus de la Hepatitis C es un virus de ARN (+)-sentido, de hebra simple que se ha implicado como el agente causante más importante en la hepatitis no A, no B (NANBH), en particular NANBH asociada con la sangre (BB-NANBH) (Ver, Publicación de la Solicitud de Patente Internacional No. WO 89/04669 y la Publicación de Solicitud de Patente Europea No. EP 381 216). La NANBH debe distinguirse de otros tipos de enfermedades hepáticas inducidas por virus, como el virus de la hepatitis A (HAV), el virus de la hepatitis B (HBV), el virus de la hepatitis delta (HDV), citomegalovirus (CMV) y virus de Epstein-Barr (EBV), como también otras formas de enfermedades hepáticas como la cirrosis biliar primaria y el alcoholismo.

Recientemente, se ha identificado, clonado y expresado una proteasa de HCV para el procesamiento de los polipéptidos y la replicación viral; (ver, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos No. 5.712.145). Esta poliproteína de 3000 amino ácidos contiene, desde la terminal amino a la terminal carboxi, una proteína nucleocápsida (C), proteínas de envoltura (E1 y E2) y varias proteínas no estructurales (NS1, 2, 3, 4a, 5a y 5b). NS3 es una proteína de

8
001518

aproximadamente 68 kda, codificada por, aproximadamente, 1893 nucleótidos del genoma de HCV, y tiene dos dominios distintivos (a) un dominio de proteasa serina que consiste de aproximadamente 200 de los amino ácidos N-terminales; y (b) un dominio de ATPasa dependiente del ARN en la terminal C de la proteína. La proteasa NS3 se considera un miembro de la familia de quimiotripsina de similitudes en la secuencia de proteína, estructura tridimensional general y mecanismo de catálisis. Otras enzimas similares a la quimiotripsina son la elactasa, factor Xa, trombina, tripsina, plasmina, urocinasa, tPA y PSA. La proteasa serina HCV NS3 es responsable de la proteólisis del polipéptido (poliproteína) en las uniones NS3/NS4a, NS4a/NS4b, NS4b/NS5a y NS5a/NS5b y es, por tanto, responsable de generar cuatro proteínas virales durante la replicación viral. Esto puede convertir a la proteasa serina HCV NS3 en un objetivo atractivo para la quimioterapia antiviral.

Se ha determinado que la proteína NS4a, un polipéptido de aproximadamente 6 kda, es un co-factor de la actividad de proteasa serina de NS3. La auto disociación de la unión NS3/NS4a mediante la proteasa serina NS3/NS4a ocurre dentro de la molécula (es decir, *cis*) mientras que otros sitios de disociación se procesan dentro de la molécula (por ejemplo, *trans*).

El análisis de los sitios de disociación natural para la proteasa HCV reveló la presencia de cisteína en P1 y serina en P1' y que estos residuos se conservan en forma estricta en las juntas NS4a/NS4b, NS4b/NS5a y NS5a/NS5b. La unión NS3/NS4a contiene una treonina en P1 y una serina en P1'. La sustitución Cys → Thr en NS3/NS4a se postula para explicar el requerimiento de un procesamiento *cis* en lugar de *trans* en esta unión. Ver, por ejemplo, Pizzi, y sus colaboradores, (1994) Proc. Natl. Acad. Sci (USA) 91: 888-892, Failla, y sus colaboradores, (1996) Folding & Design 1: 35-42. El sitio de disociación NS3/NS4a también es más tolerante de mutagénesis que los otros sitios. Ver,

9

001619

112. Estos tratamientos sufren de una baja tasa de respuesta prolongada y efectos colaterales frecuentes. Ver, por ejemplo, Hoofnagle y sus colaboradores, (1997) N. Engl. J. Med. 336: 347. Actualmente no se encuentra disponible ninguna vacuna para HCV.

Las solicitudes de Patentes de los Estados Unidos pendientes y co-pendientes, No de serie: 60/194.607, presentada el 5 de abril de 2000, y No. de Serie 60/198.204, presentada el 19 de abril de 2000, No. de Serie 60/220.110, presentada el 21 de julio de 2000, No. de Serie 60/220.109, presentada el 21 de julio de 2000, No de Serie 60/220.107, presentada el 21 de julio de 2000, No. de Serie 60/254.869, presentada el 12 de diciembre de 2000 y No. de Serie 60/220.101, presentada el 21 de julio de 2000, describen varios tipos de péptidos y/u otros compuestos como inhibidores de proteasa serina NS-3 del virus de la hepatitis C.

Existe una necesidad de nuevos tratamientos y terapias para la infección de HCV. Es, por lo tanto, uno de los objetivos de esta invención, suministrar compuestos útiles en el tratamiento o la prevención o el alivio de uno o más síntomas de la hepatitis C.

Un objetivo adicional es suministrar métodos de tratamiento o prevención o alivio de uno o más síntomas de la hepatitis C.

Un objetivo adicional de la presente invención es suministrar métodos para modular la actividad de las proteasas serina, en particular la proteasa serina NS3/NS4a de HCV, mediante el uso de los compuestos que se suministran aquí.

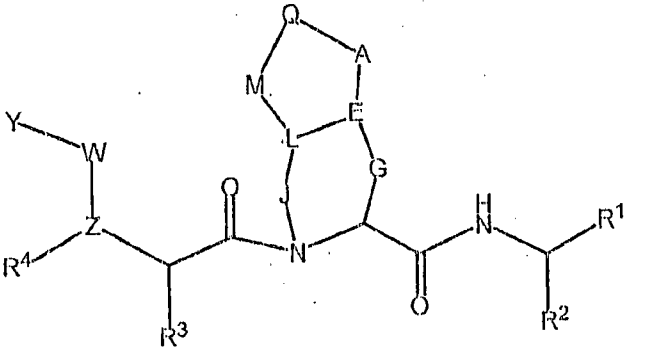
Otro objetivo de la invención es suministrar métodos para modular el procesamiento del polipéptido de HCV con el uso de los compuestos provistos aquí.

001620

Breve Descripción de la Invención

En sus muchas realizaciones, la presente invención suministra una nueva clase de inhibidores de la proteasa de HCV, composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos, métodos para preparar formulaciones farmacéuticas que comprenden uno o más de dichos compuestos, y métodos para el tratamiento, la prevención o el alivio de uno o más de los síntomas de la hepatitis C. También se suministran métodos para modular la interacción de un polipéptido de HCV con la proteasa de HCV. Entre los compuestos que se suministran aquí, los compuestos que inhiben la proteasa serina NS3/NS4a de HCV son los preferidos. La presente solicitud describe un compuesto, que incluye enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos, y prodrogas de dicho compuesto, y las sales y solvatos aceptables para uso

farmacéutico de dicho compuesto o dicha prodroga, dicho compuesto tiene la estructura general que se observa en la Fórmula I:



Fórmula I

en la cual:

Y se selecciona del grupo que consiste de los siguientes grupos funcionales: alquilo, alquil-arilo, heteroalquilo, heteroarilo, aril-heteroarilo, alquil-heteroarilo, cicloalquilo, alquiloxi, alquil-ariloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, alquilamino, arilamino, alquil-arilamino, arilamino, heteroarilamino, cicloalquilamino y heterocicloalquilamino, con la condición de que Y puede ser sustituido en forma opcional con X^{11} o X^{12};

X^{11} es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, o heteroarilalquilo, con la condición de que X^{11} puede sustituirse en forma opcional con X^{12};

X^{12} es hidroxi, alcoxi, ariloxi, tio, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, arilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, carboxi, carbalcoxi, carboxamido, alcoxicarbonilamino, alcoxicarboniloxi, alquilureido, arilureído, halógeno, ciano, o nitro, con la condición de que dicho alquilo, alcoxi, y arilo pueden sustituirse en forma opcional con grupos funcionales seleccionados en forma independiente de X^{12};

R^1 es COR^5 o $B(OR)_2$, en los cuales R^5 es H, OH, OR^8, NR^9R^{10}, CF_3, C_2F_5, C_3F_7, CF_2R^6, R^6, o COR^7 en el cual R^7 es H, OH, ORB, CHR^9R^{10}, o NR^9R^{10}, en el cual R^6, R^8, R^9 y R^{10} se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste de H, alquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, $[CH(R^{1'})]_pCOOR^{11}$, $[CH(R^{1'})]pCONR^{12}R^{13}$, $[CH(R^{1'})]_pSO_2R^{11}$, $[CH(R^{1'})]_pCOR^{11}$, $[CH(R^{1'})]_pCH(OH)R^{11}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})COO\ R^{11}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONR^{12}R^{13}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})R'$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})COO\ R^{11}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})CONR^{12}R^{13}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})CONHCH(R^{4'})COO\ R^{11}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})CONHCH(R^{4'})CONR^{12}R^{13}$,

12

001622

$CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})CONHCH(R^{4'})CONHCH(R^{5'})COO\ R^{11}$ y $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})CONHCH(R^{4'})CONHCH(R^{5'})\ CONR^{12}R^{13}$, en las cuales $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, $R^{5'}$, R^{11}, R^{12}, R^{13}, y R', se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste de H, alquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquil-arilo, alquil-heteroarilo, aril-alquilo y heteroaralquilo;

Z se selecciona de O, N, CH o CR;

W puede estar presente o ausente; y si W está presente, W se selecciona de C=O, C=S, C(=N-CN), o SO_2;

Q puede estar presente o ausente, y cuando Q está presente, Q es CH, N, P, $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, $(CRR')_p$, O, NR, S, o SO_2; y cuando Q está ausente, M puede estar presente o ausente; cuando Q y M están ausentes, A se enlaza directamente a L;

A es O, CH_2, $(CHR)_p$, $(CHR\text{-}CHR')_p$, $(CRR')_p$, NR, S, SO_2 o un enlace;

E es CH, N, CR, o un enlace doble hacia A, L o G;

G puede estar presente o ausente, y cuando G está presente, G es $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, o $(CRR')_p$; y cuando G está ausente, J está presente y E está conectado directamente al átomo de carbono en la Fórmula 1 como G está enlazado a;

J puede estar presente o ausente, y cuando J está presente, J es $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, o $(CRR')_p$, SO_2, NH, NR u O; y cuando J está ausente, G está presente y E está enlazado directamente a N que se muestra en la Fórmula I enlazado a J;

L puede estar presente o ausente, y cuando L está presente, L es CH, CR, O, S o NR; y cuando L está ausente, entonces M puede estar presente o ausente; y si M está presente cuando L está ausente, entonces M se enlaza en

001623

forma directa e independiente a E, y J se enlaza directa e independientemente a E;

M puede estar presente o ausente, y cuando M está presente, M es O, NR, S, SO_2, $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$ $(CHR\text{-}CHR')_p$, o $(CRR')_p$; p es un número de 0 a 6; y

R, R', R^2, R^3 y R^4 se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste de H; alquilo de C_1-C_{10}; alquenilo de C_2-C_{10}; cicloalquilo de C_3-C_8; heterocicloaiquilo de C_3-C_4, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, amido, éster, ácido carboxílico, carbamato, urea, cetona, aldehído, ciano, nitro, halógeno; (cicloalquil)alquilo y (heterocicloalquil)alquilo, donde dicho cicloalquilo está formado por tres a ocho átomos de carbono, y de cero a seis átomos de oxígeno, nitrógeno, sulfuro o fósforo, y dicho alquilo es de uno a seis átomos de carbono; arilo; heteroarilo; alquil-arilo; y alquil-heteroarilo; donde dichos grupos funcionales alquilo, heteroalquilo, alquenilo, heteroalquenilo, arilo; heteroarilo, cicloalquil y heterocicloalquilo pueden sustituirse en forma apropiada para la química, donde dicho término "substituido" se refiere a una sustitución opcional y apropiada para la química de uno o más grupos funcionales seleccionados del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, heterocíclico, halógeno, hidroxi, tio, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, amido, éster, ácido carboxílico, carbamato, urea, cetona, aldehído, ciano, nitro, sulfonamido, sulfóxido, sulfona, sulfonil urea, hidrazida, e hidroxamato; además donde dicha unidad N-C-G-E-L-J-N representa una estructura de anillo cíclico de cinco o seis elementos con la condición de que cuando dicha unidad N-C-G-E-L-J-N representa una estructura de anillo cíclico de cinco elementos, o cuando la estructura de anillo bicíclico de la Fórmula I comprende N, C, G, E, L, J, N, A, Q, y M representa una estructura de anillo cíclico de cinco elementos, entonces la estructura de anillo cíclico de cinco elementos carece de un grupo carbonilo como parte del anillo cíclico.

001624

Entre las definiciones detalladas anteriormente para los diferentes grupos funcionales de la Fórmula I, los grupos preferidos para los diferentes grupos funcionales son de la siguiente manera: La definición preferida para R^1 es COR^5 donde R^5 es H, OH, $COOR^8$ o $CONR^9R^{10}$, donde R^8, R^9 y R^{10} son como se definieron anteriormente. Aún el grupo funcional preferido para R^1 es $COCONR^9R^{10}$, donde R^9 es H; and R^{10} es H, R^{14}, $[CH(R^{1'})]_pCOOR^{11}$, $[CH(R^{1'})]_pCONR^{12}R^{13}$, $[CH(R^{1'})]_pSO_2R^{11}$, $[CH(R^{1'})]_pSO_2N\ R^{12}R^{13}$, $[CH(R^{1'})]_pCOR^{11}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})COOR^{11}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})\ CONR^{12}R^{13}$, o $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})(R')$, donde R^{14} es H, alquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquil-arilo, alquil-heteroarilo, aril-alquilo, alquenilo, alquinil o heteroaralquil.

Entre los anteriores, para R^{10}, los grupos funcionales para R^1 are: H, R^{14}, $CH(R^{1'})COOR^{11}$, $CH(R^{1'})CH(R^{1'})COOR^{11}$, $CH(R^{1'})CONR^{12}R^{13}$, $CH(R^{1'})CH(R^{1'})CONR^{12}R^{13}$, $CH(R^{1'})CH(R^{1'})SO_2R^{11}$, $CH(R^{1'})CH(R^{1'})SO_2N\ R^{12}R^{13}$, $CH(R^{1'})CH(R^{1'})COR^{11}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})COOR^{11}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})\ CONR^{12}R^{13}$, o $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})(R')$, donde $R^{1'}$ es H o alquilo, y $R^{2'}$ es fenilo, fenilo sustituido, fenilo sustituido por un heteroátomo, tiofenilo, cicloalquilo, piperidilo o piridilo.

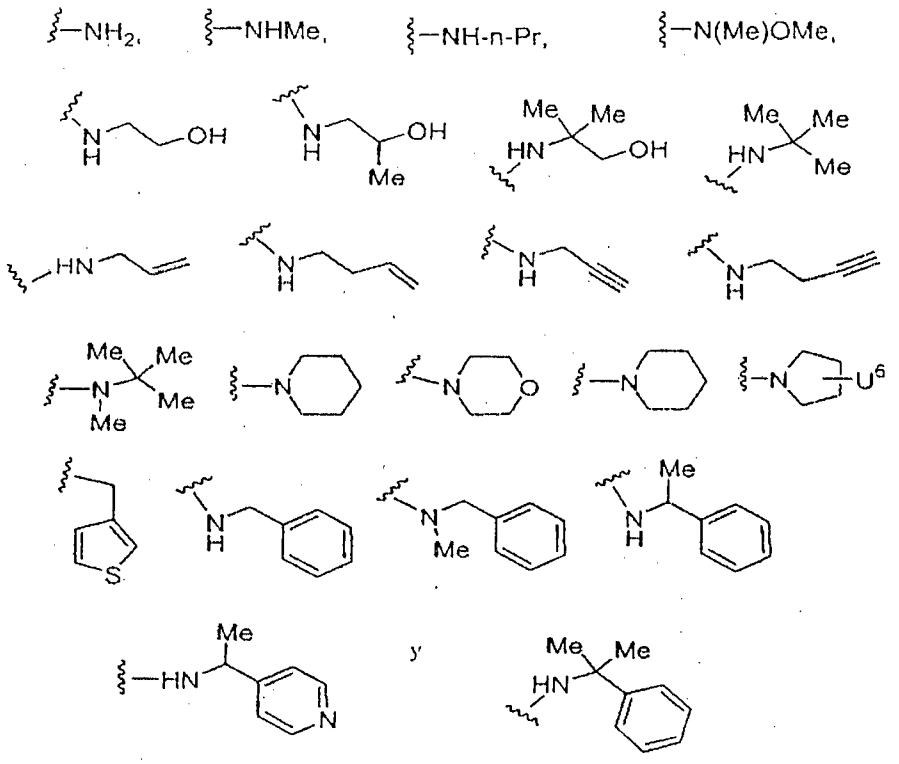
Los grupos funcionales más preferidos son: para $R^{1'}$ es H, para R^{11} es H, metilo, etilo, alilo, terbutilo, bencilo, α-metilbencilo, α,α-dimetilbencilo, 1-metilciclopropilo o 1-metilciclopentilo; para

R' es hidroximetilo o $CH_2CONR^{12}R^{13}$

donde $NR^{12}R^{13}$ se selecciona del grupo que consiste de:

15

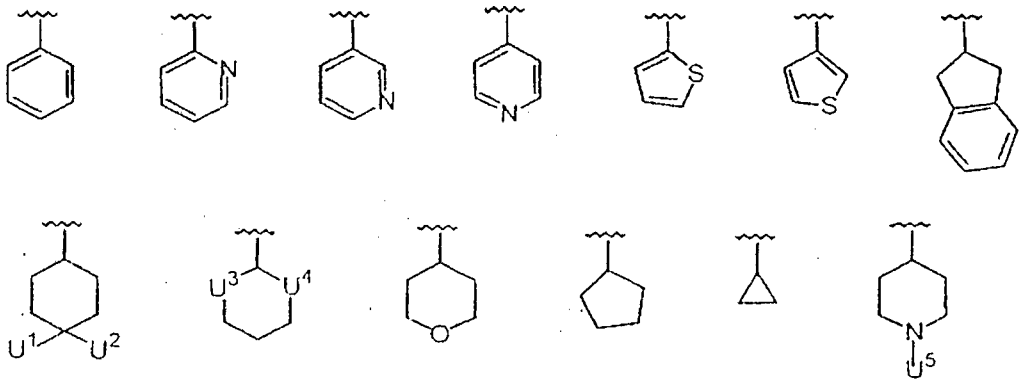
001625



donde U^6 es H, OH o CH_2OH;

R^{14} se selecciona, con preferencia, del grupo que consiste de: H, Me, Et, *n*-propilo, metoxi, ciclopropilo, *n*-butilo, 1-but-3-inilo, bencilo, α-metilbencilo, fenetilo, alilo, 1-but-3-enilo, OMe, ciclopropilmetilo;

y $R^{2'}$ se selecciona, con preferencia, en forma independiente del grupo que consiste de:



en el cual

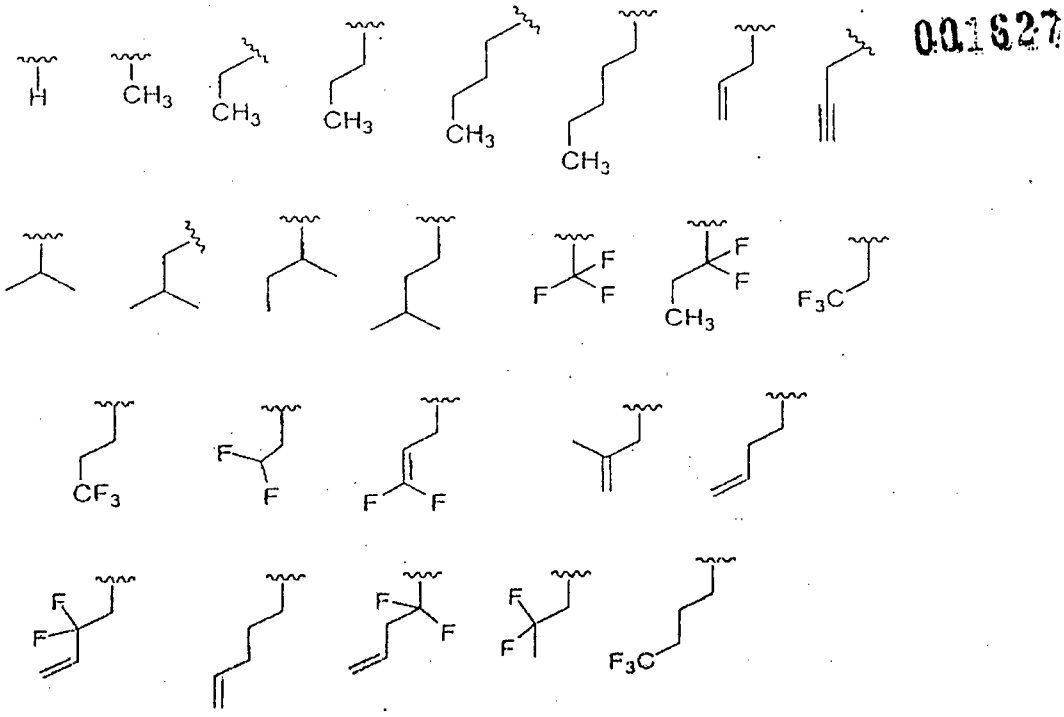
U^1 y U^2 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de H, F, CH_2COOH, CH_2COOMe, CH_2CONH_2, $CH_2CONHMe$, CH_2CONMe_2, azido, amino, hidroxilo, amino sustituido, hidroxilo sustituido;

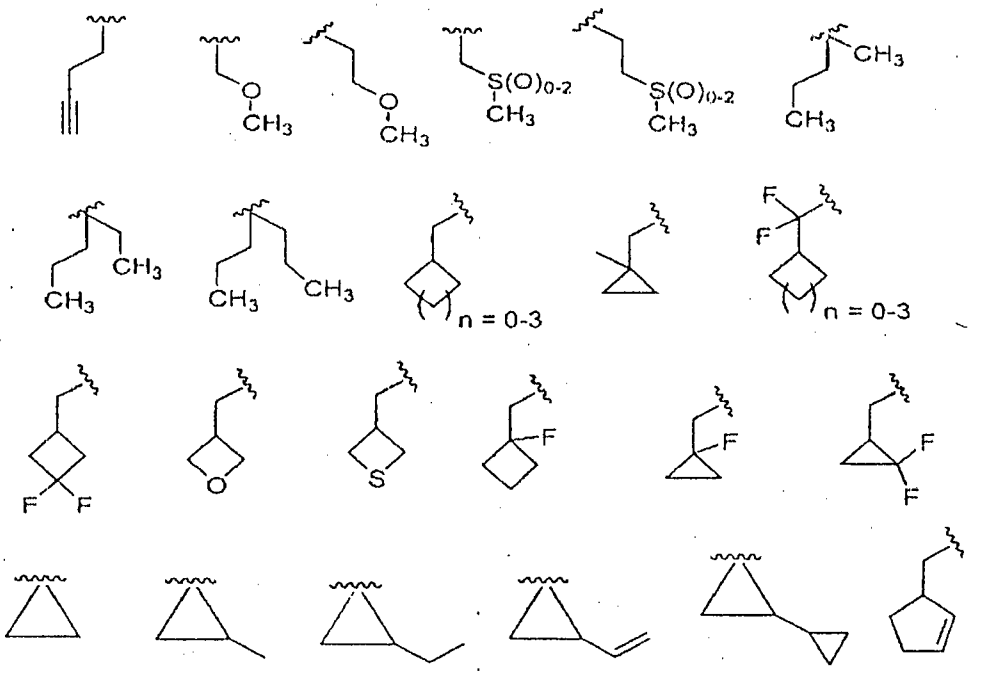
U^3 y U^4 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O y S;

U^5 se selecciona de los grupos funcionales que consisten de alquilo, sulfonilo, aril-sulfonilo, heteroalquil sulfonilo, heteroaril sulfonilo, alquil carbonilo, aril carbonilo, heteroalquil carbonilo, heteroaril carbonilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, o una combinación de estos.

Los grupos funcionales preferidos para R^2 son:

001627

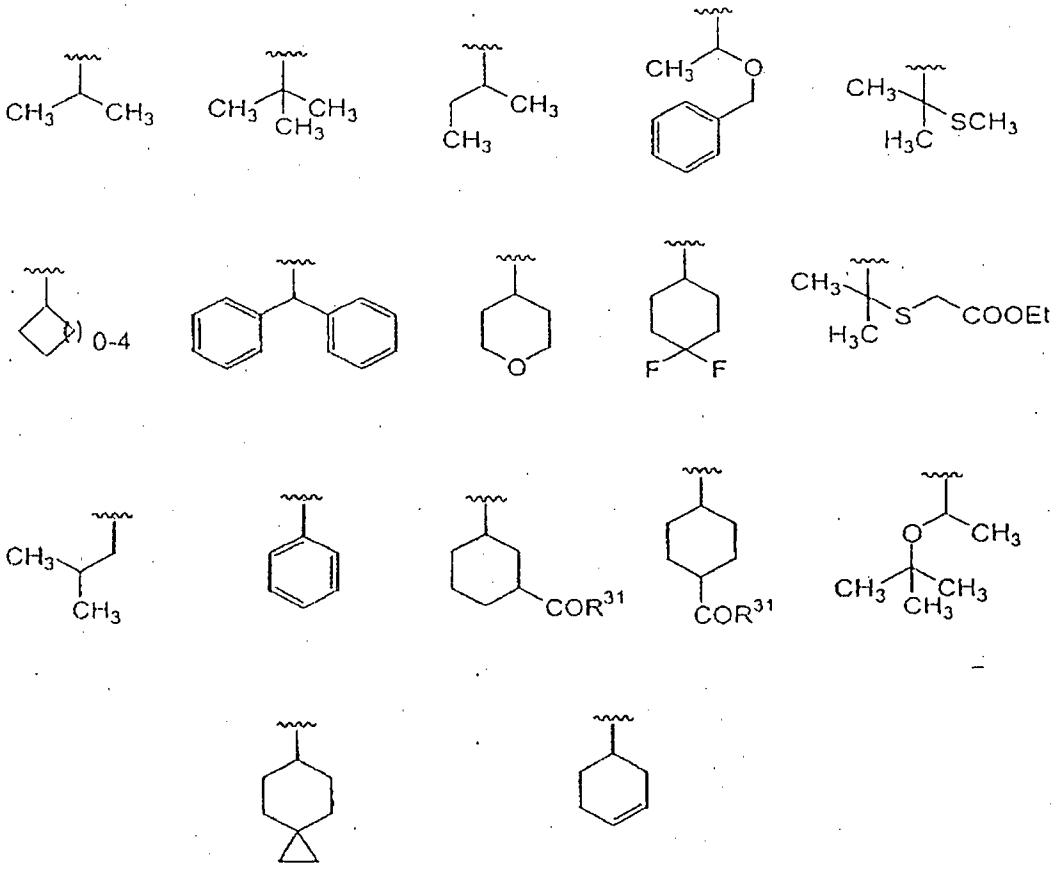


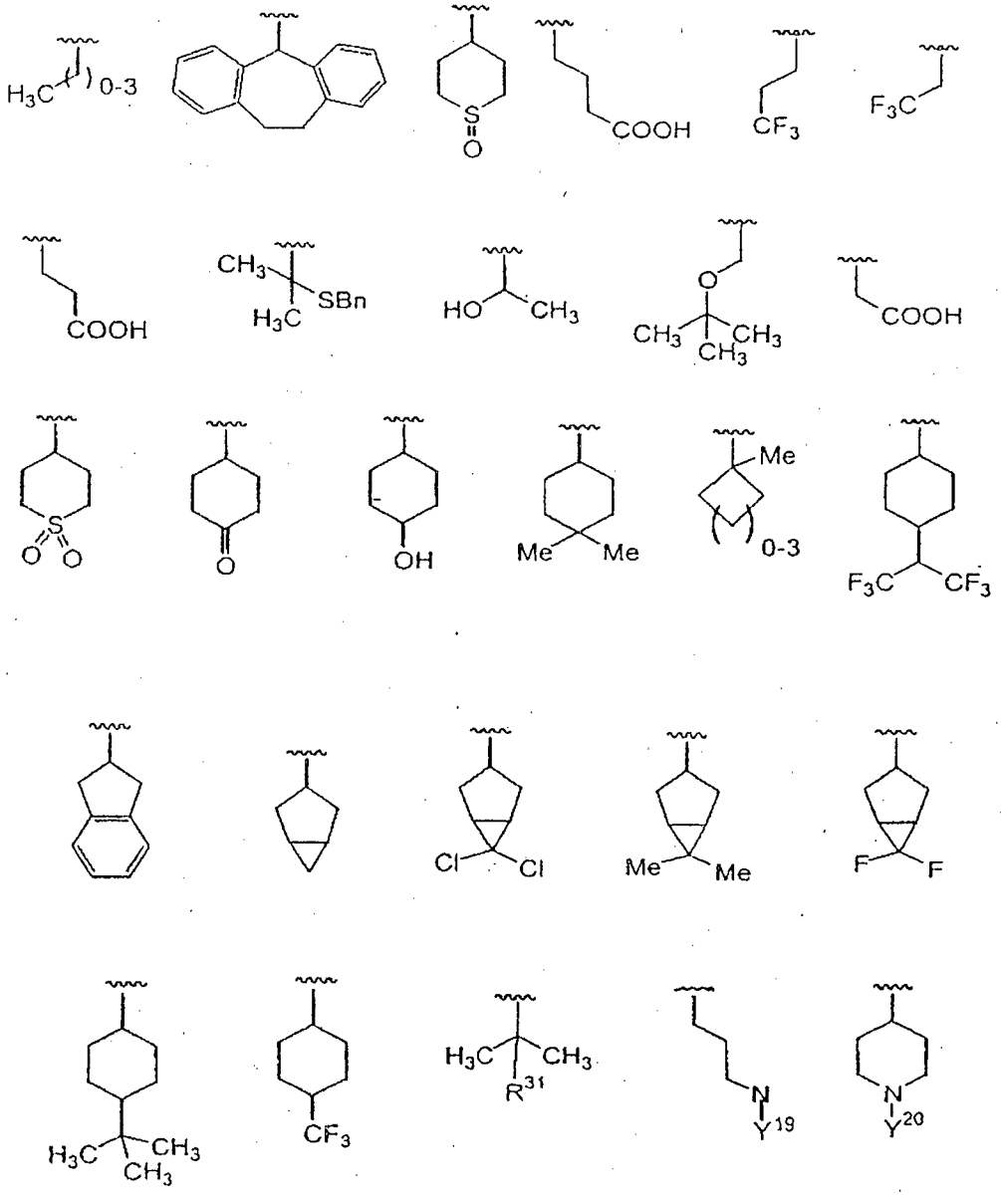

CH3
S(O)0-2
n = 0-3
F
O
S

4

Los grupos funcionales preferidos para R^3 son:

001629

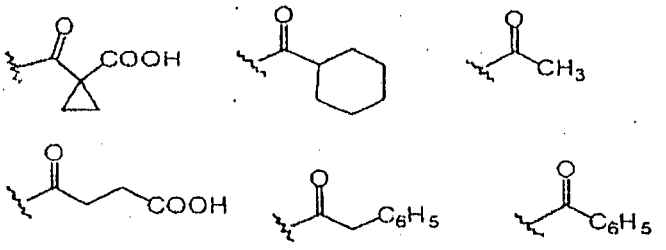




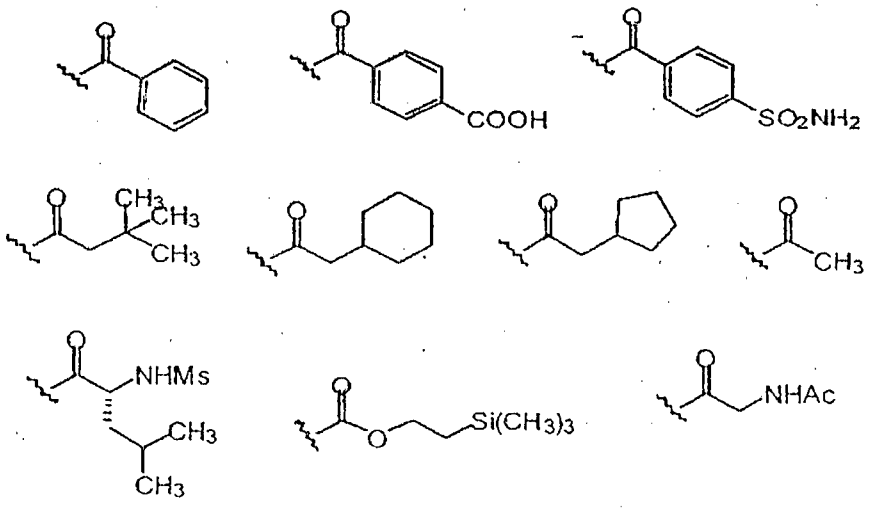
en los cuales R^{31}= OH u O-alquilo;

Y^{19} se selecciona de los siguientes grupos funcionales:

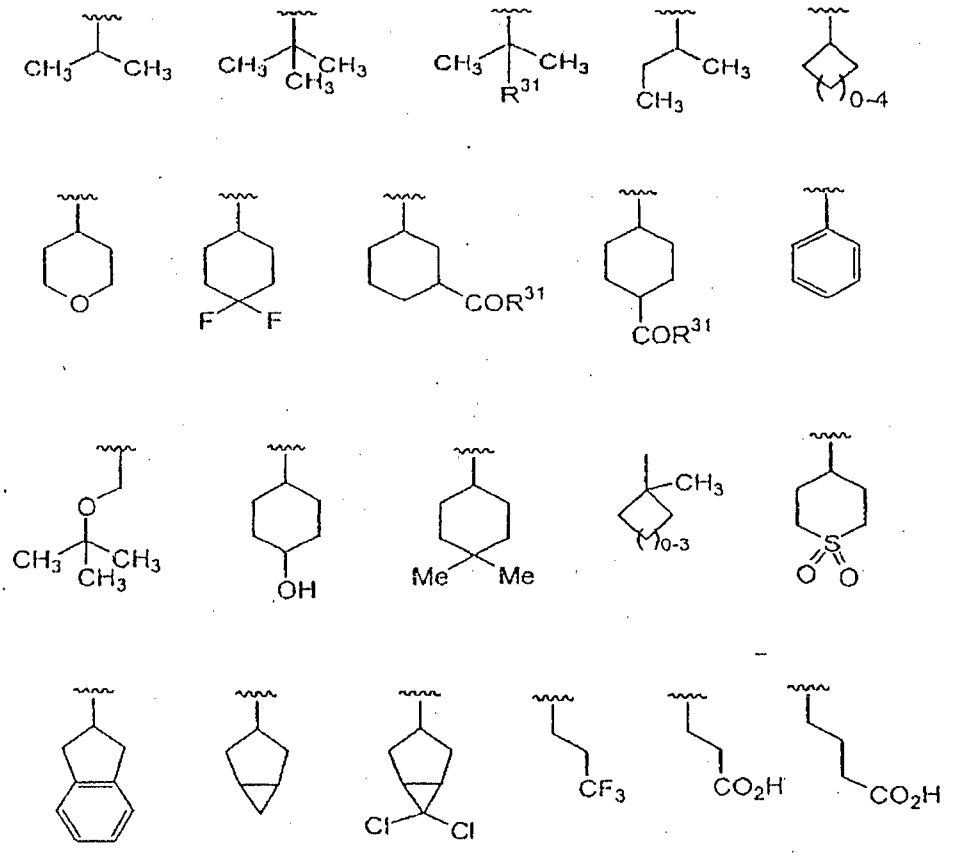
001631



e Y^{20} se selecciona de los siguientes grupos funcionales:



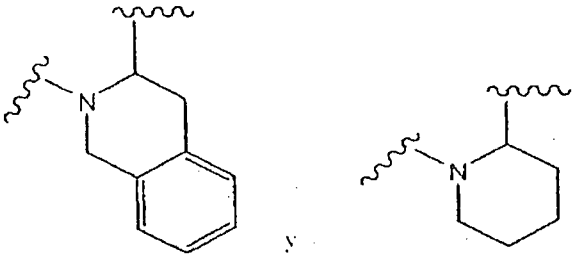
Los grupos funcionales más preferidos para R^3 son:



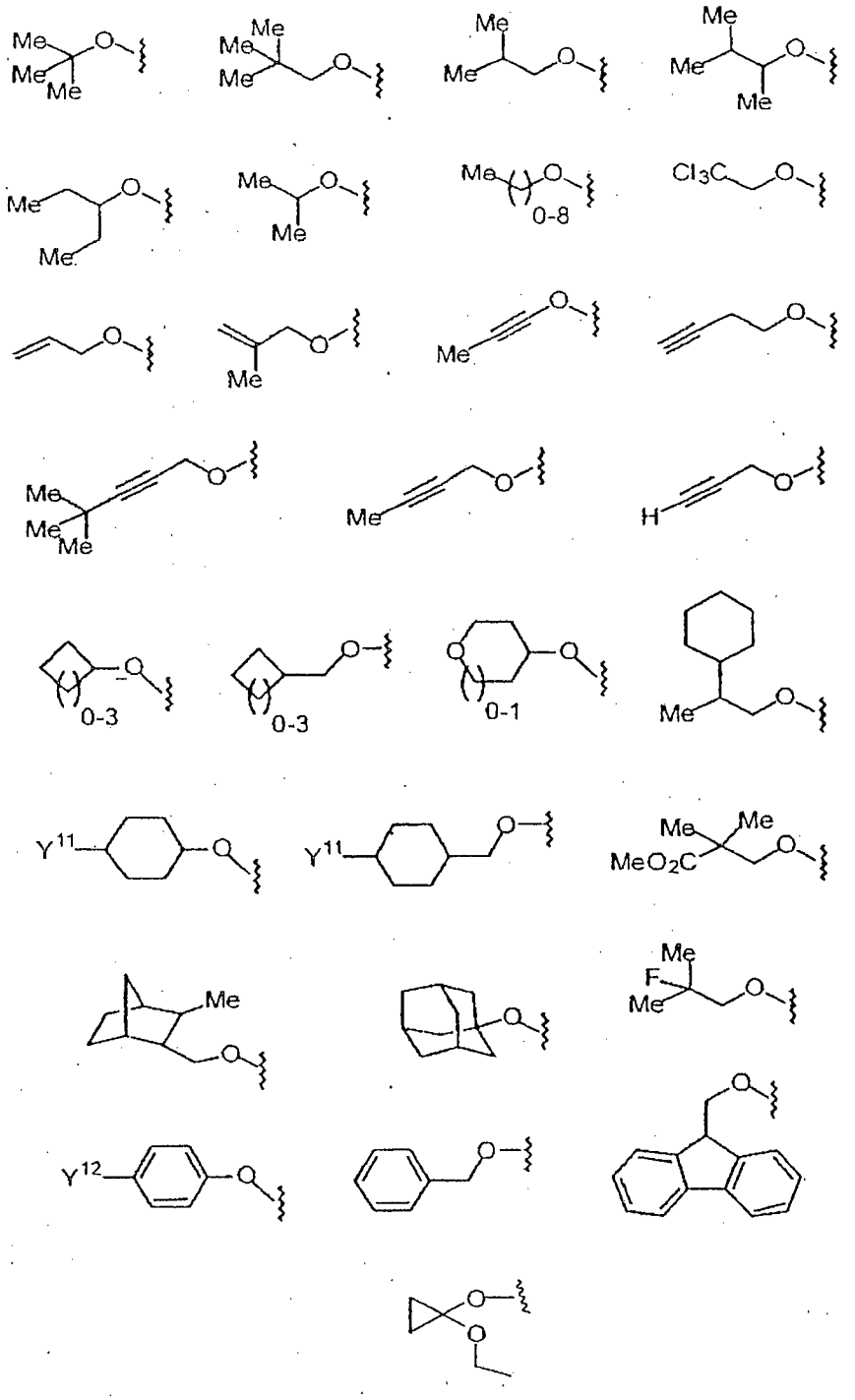
Algunos grupos funcionales preferidos adicionales son: para Z es N, para R^4 es H, y para W es C=O.

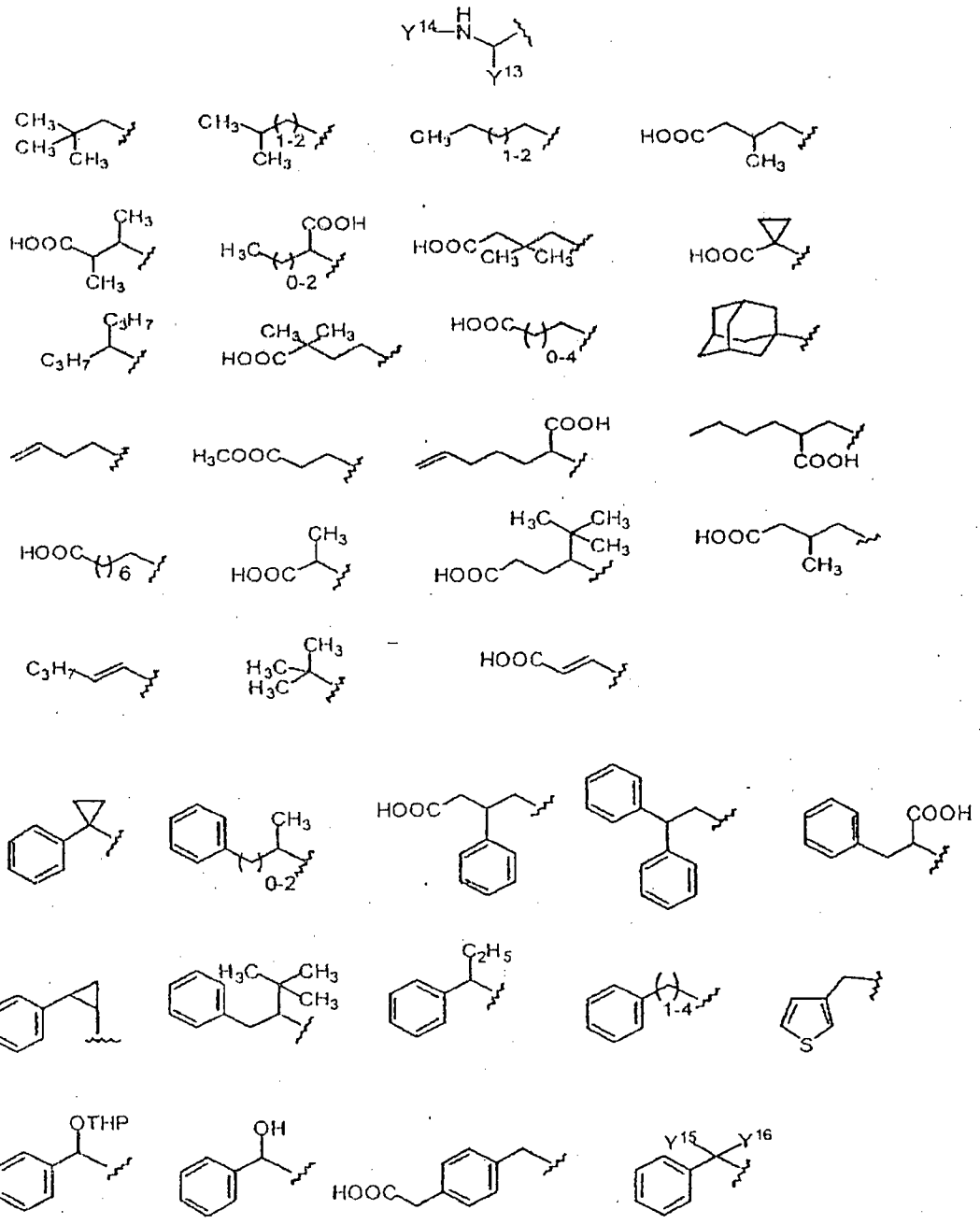
En forma adicional, el grupo funcional Z-C-R^3 en la Fórmula I, donde R^4 está ausente, puede representarse por las siguientes estructuras:

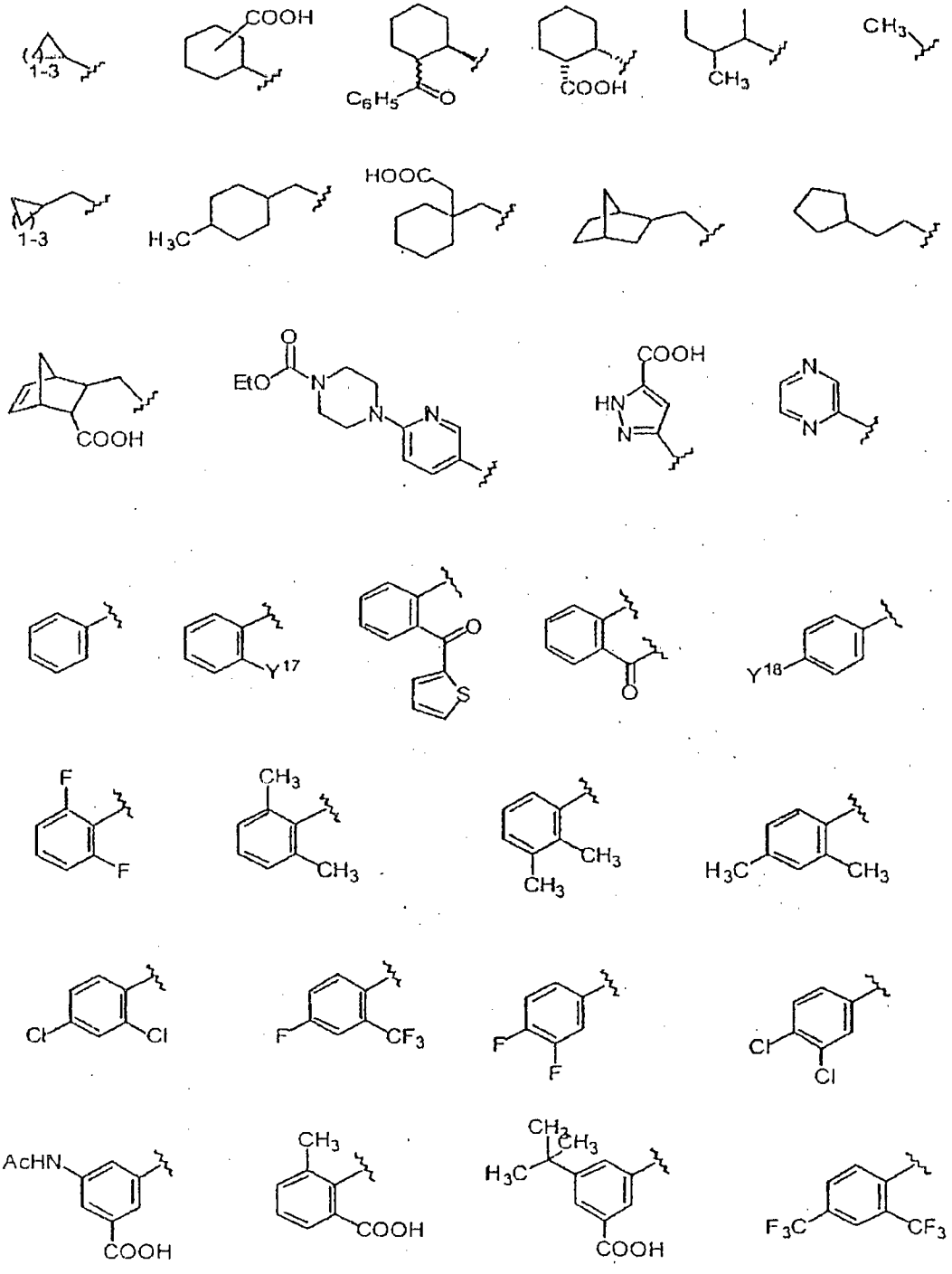
001633



Los grupos funcionales preferidos para Y son:

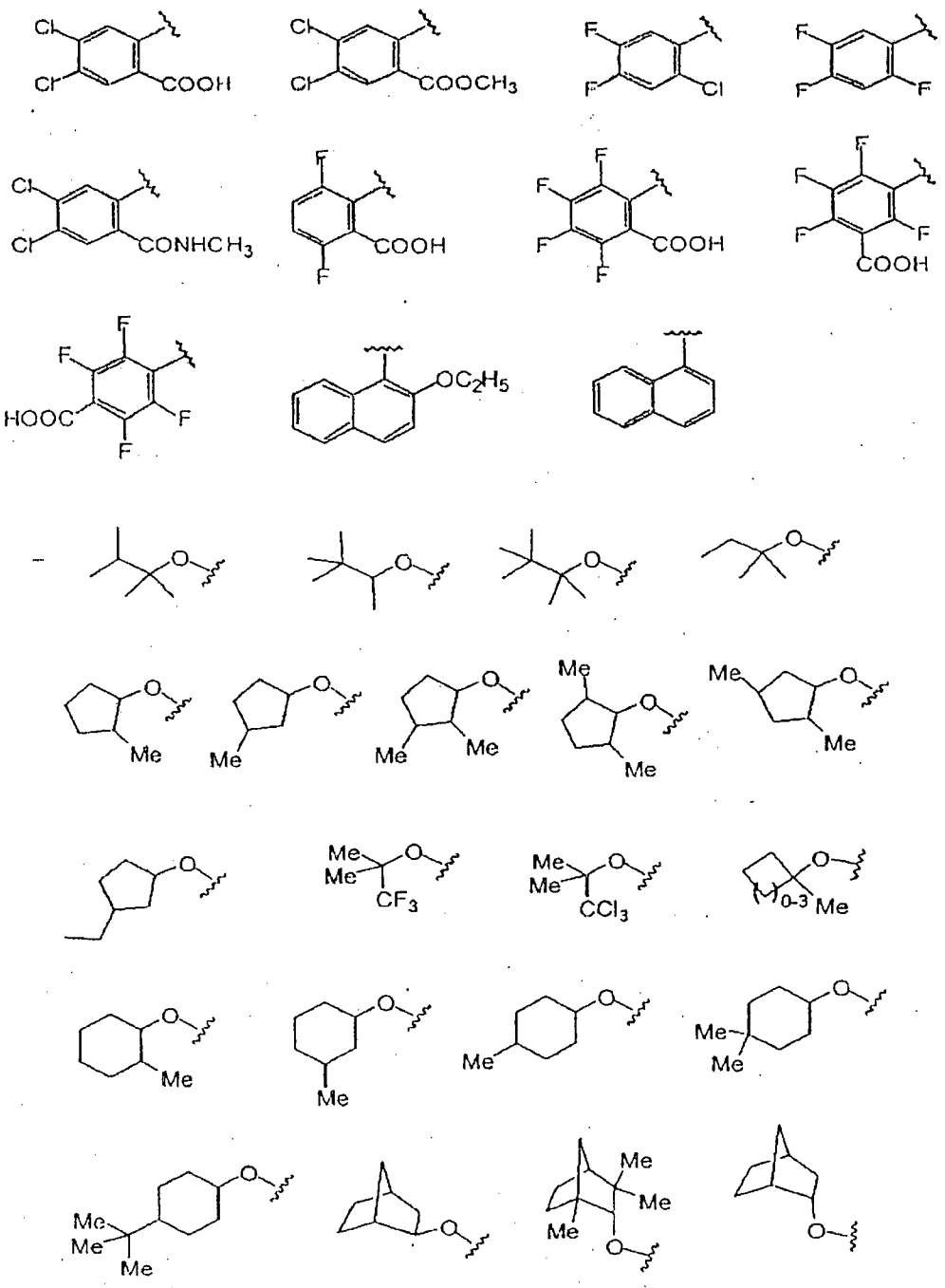


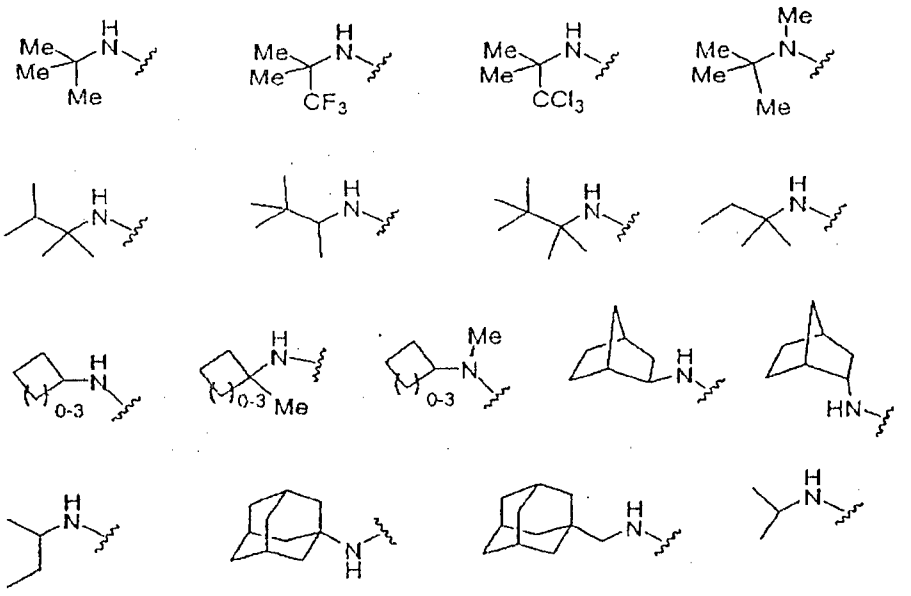

Y14
H
N
Y13
CH3
CH3
CH3
1-2
HOOC
0-2
COOH
0-4
C3H7
H3COOC
OTHP
OH
Y15
Y16
C2H5
S


1-3
COOH
C6H5
O
COOH
CH3
CH3
1-3
H3C
HOOC
COOH
EtO
N
N
N
HN
N
N
N
Y17
O
S
O
Y18
F
F
CH3
CH3
CH3
CH3
H3C
CH3
Cl
Cl
F
CF3
F
F
Cl
Cl
AcHN
COOH
CH3
COOH
CH3
CH3
H3C
COOH
F3C
CF3

27

001637





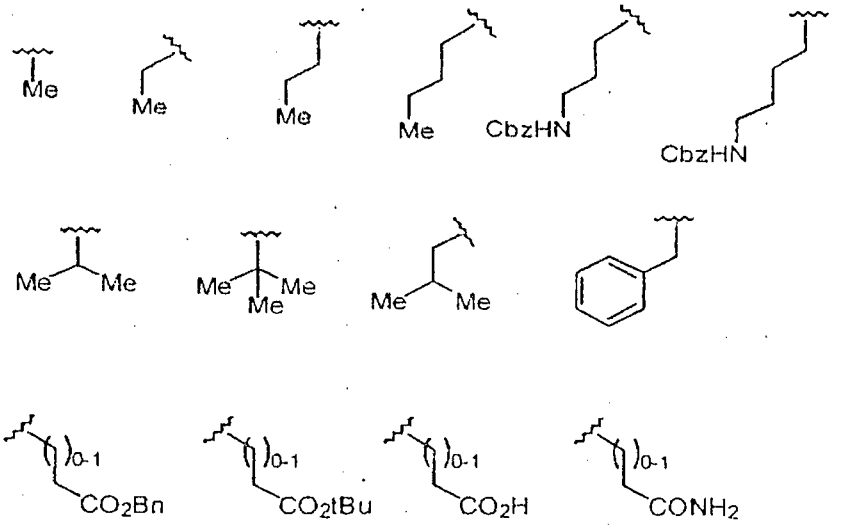
en los cuales:

Y^{11} se selecciona de H, COOH, COOEt, OMe, Ph, OPh, NHMe, NHAc, NHPh, $CH(Me)_2$, 1-triazolilo, 1-imidazolilo, y $NHCH_2COOH$;

Y^{12} se selecciona de H, COOH, COOMe, OMe, F, Cl, o Br;

Y^{13} se selecciona de los siguientes grupos funcionales.

001639



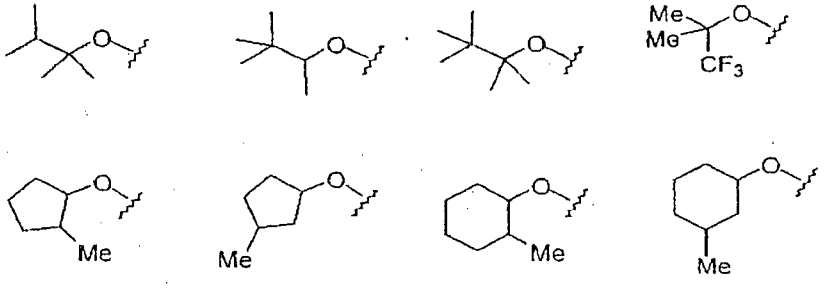
Y^{14} se selecciona de $MeSO_2$, Ac, Boc, iBoc, Cbz, o Alloc;

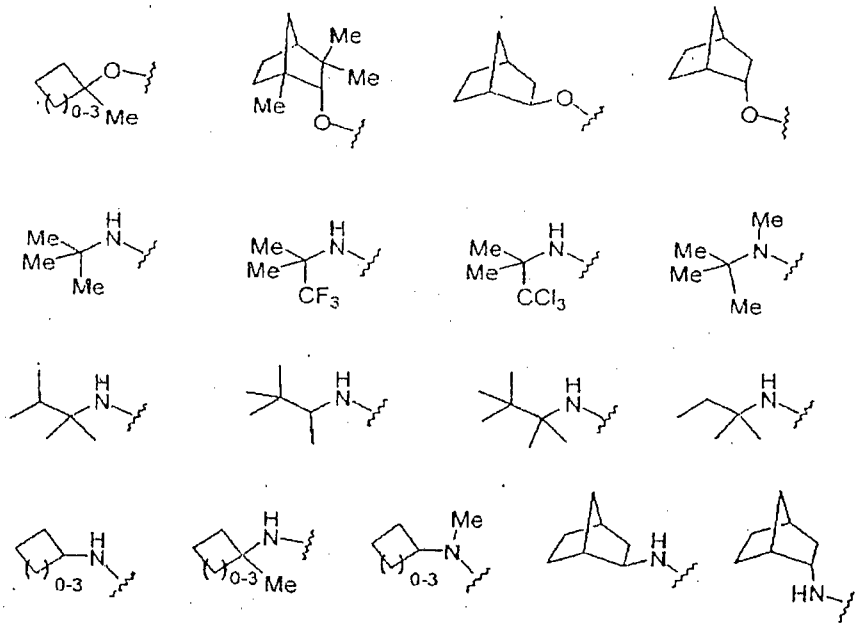
Y^{15} e Y^{16} se seleccionan en forma independiente de alquilo, arilo, heteroalquilo, y heteroarilo;

Y^{17} es CF_3, NO_2, $CONH_2$, OH, $COOCH_3$, OCH_3, OC_6H_5, C_6H_5, COC_6H_5, NH_2, o COOH; y

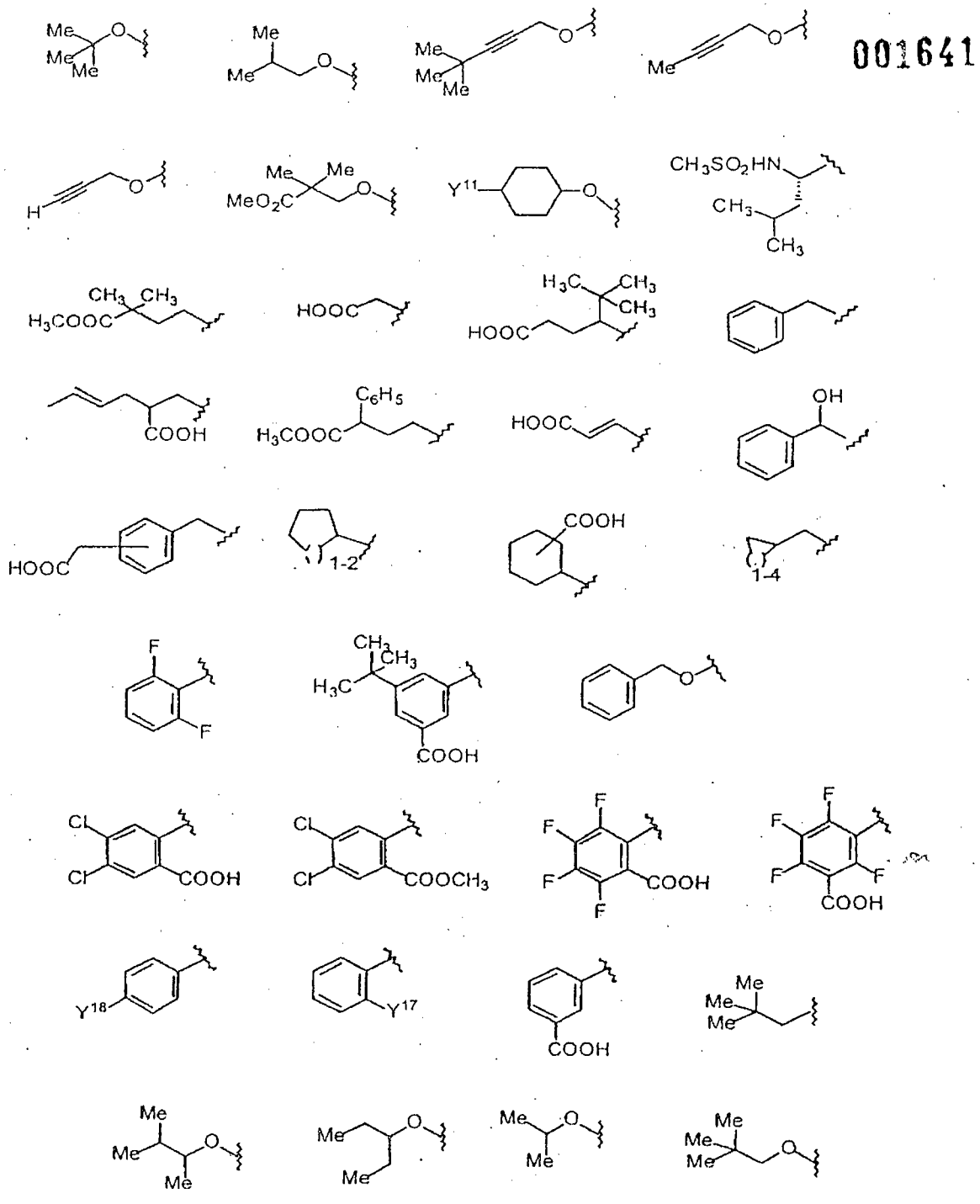
Y^{18} es $COOCH_3$, NO_2, $N(CH_3)_2$, F, OCH_3, CH_2COOH, COOH, SO_2NH_2, o $NHCOCH_3$.

Y puede representarse con mayor preferencia por:




O
0-3
Me
Me
Me
Me
O
O
O
H
N
Me
Me
Me
H
N
Me
Me
CF3
H
N
Me
Me
CCl3
Me
N
Me
Me
Me
H
N
H
N
H
N
H
N
H
N
0-3
H
N
0-3
Me
Me
N
0-3
H
N
H
N

001641



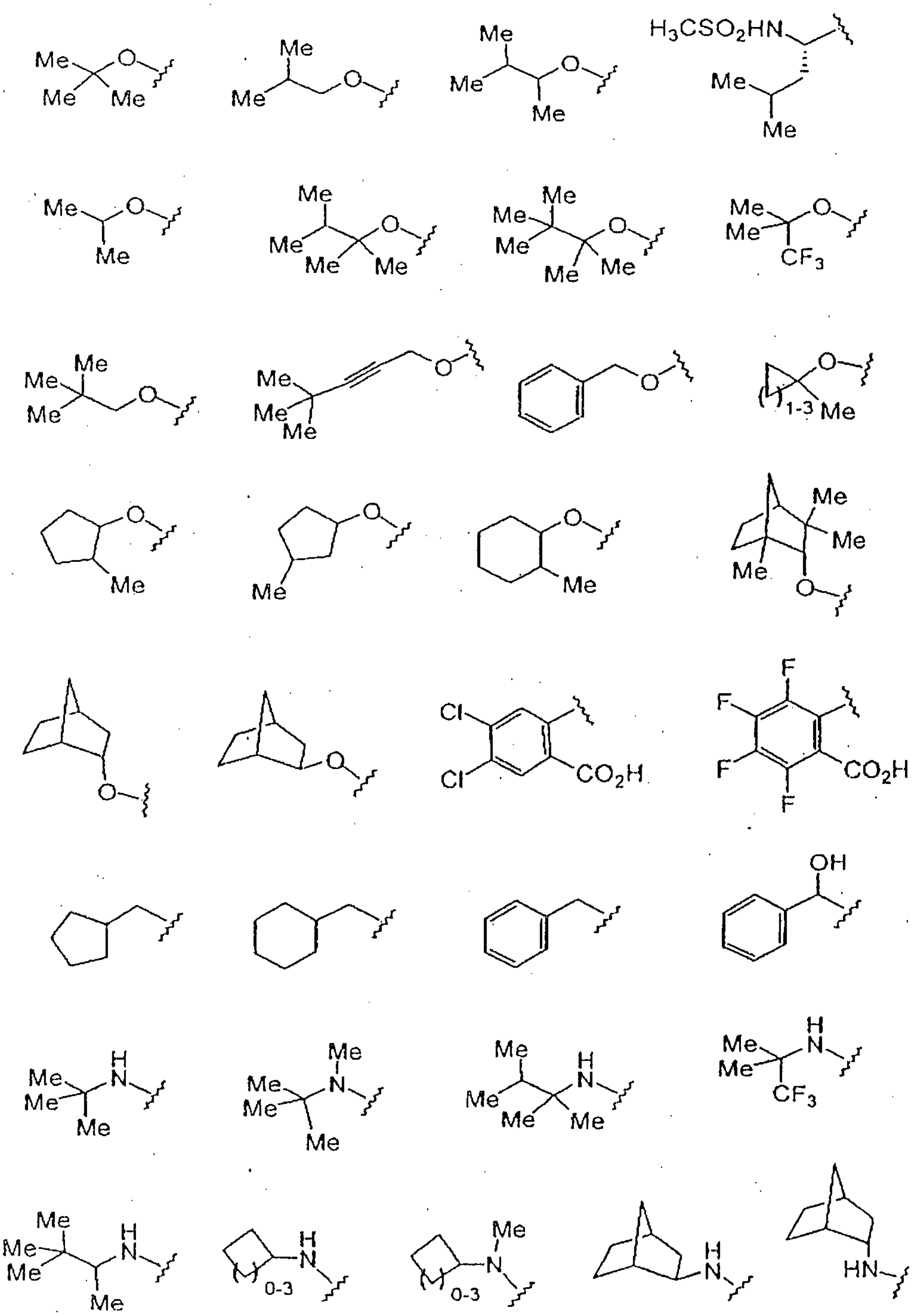
donde:

Y^{17} = CF_3, NO_2, $CONH_2$, OH, NH_2, o COOH;

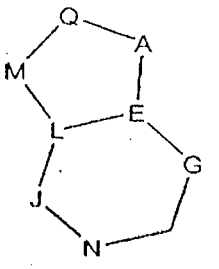
Y^{18} = F, COOH,

001642

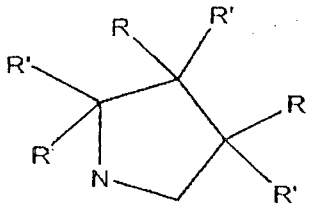
Los grupos funcionales aún más preferidos para Y son:



Como se muestra en la Fórmula I, la unidad:

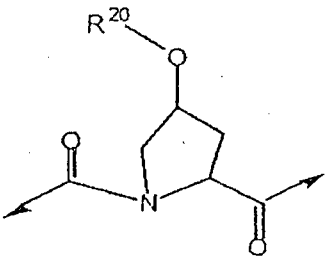


representa una estructura de anillo cíclico, que puede ser una estructura de anillo de cinco o seis elementos. Cuando ese anillo cíclico representa un anillo de cinco elementos, un requerimiento de esta invención es que el anillo cíclico de cinco elementos no contenga un grupo carboxilo como parte de la estructura cíclica. Con preferencia, ese anillo de cinco elementos tiene la estructura:

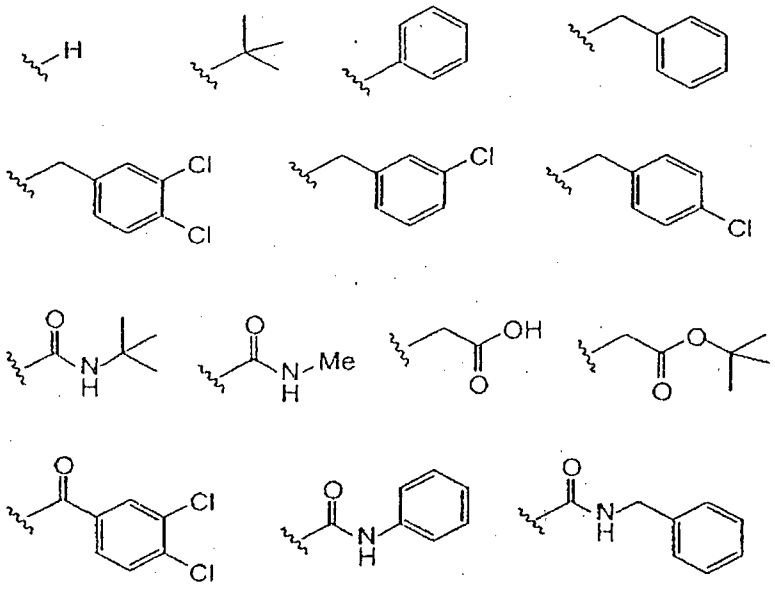


donde R y R' son como se los definió con anterioridad. Las representaciones preferidas para la estructura de anillo de cinco elementos es:

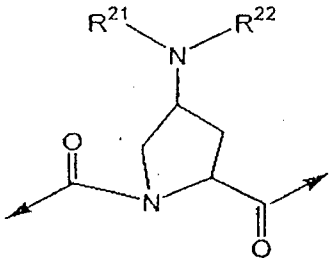
donde R^{20} se selecciona de los siguientes grupos funcionales:



001544

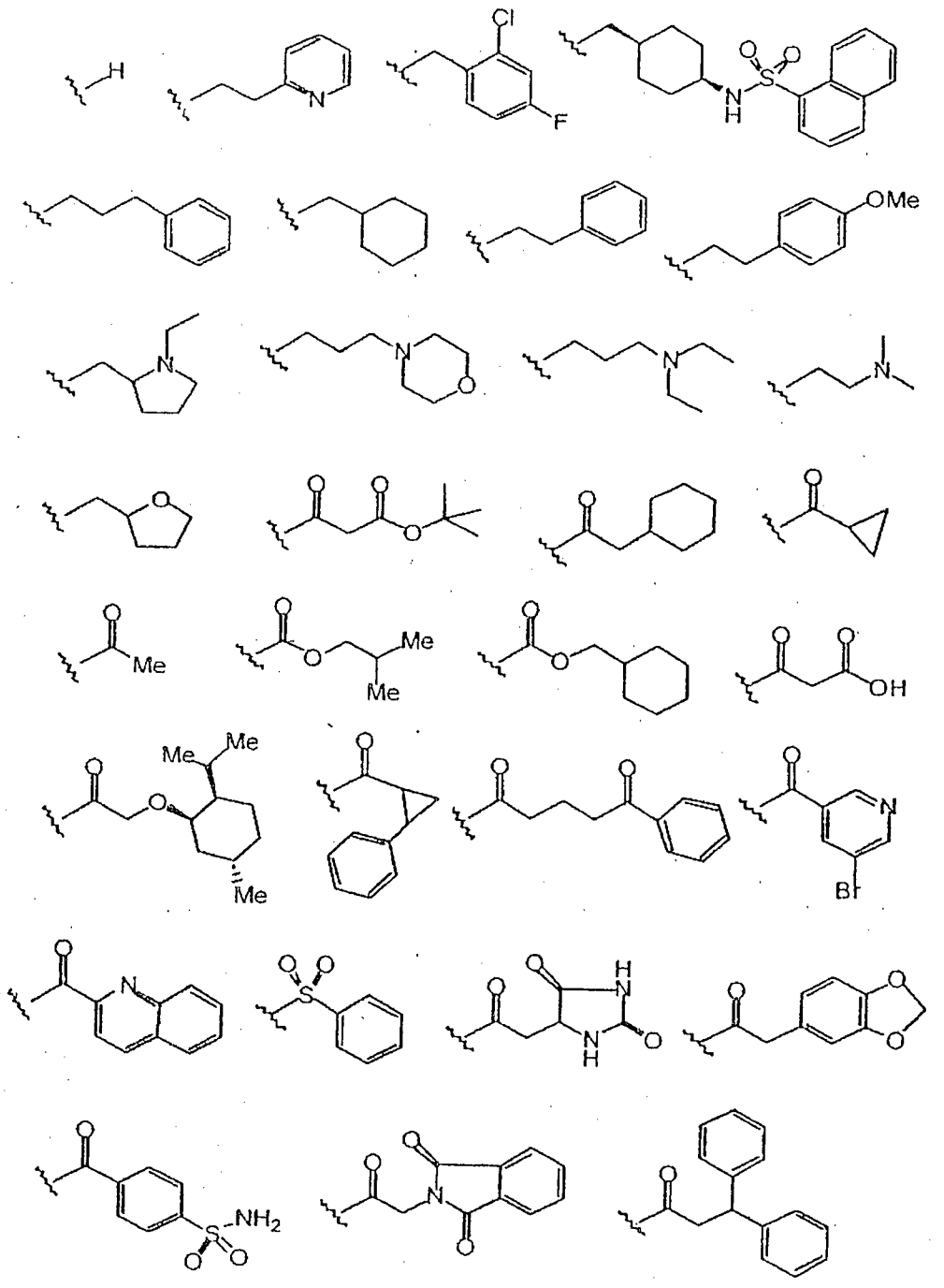


Además, ese anillo de cinco elementos, junto con sus dos carbonilos exocíclicos adyacentes, pueden representarse de la siguiente manera:



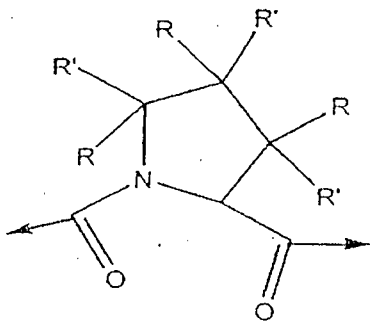
en cuyo caso, R^{21} y R^{22} pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan en forma independiente de los siguientes grupos funcionales:

001645



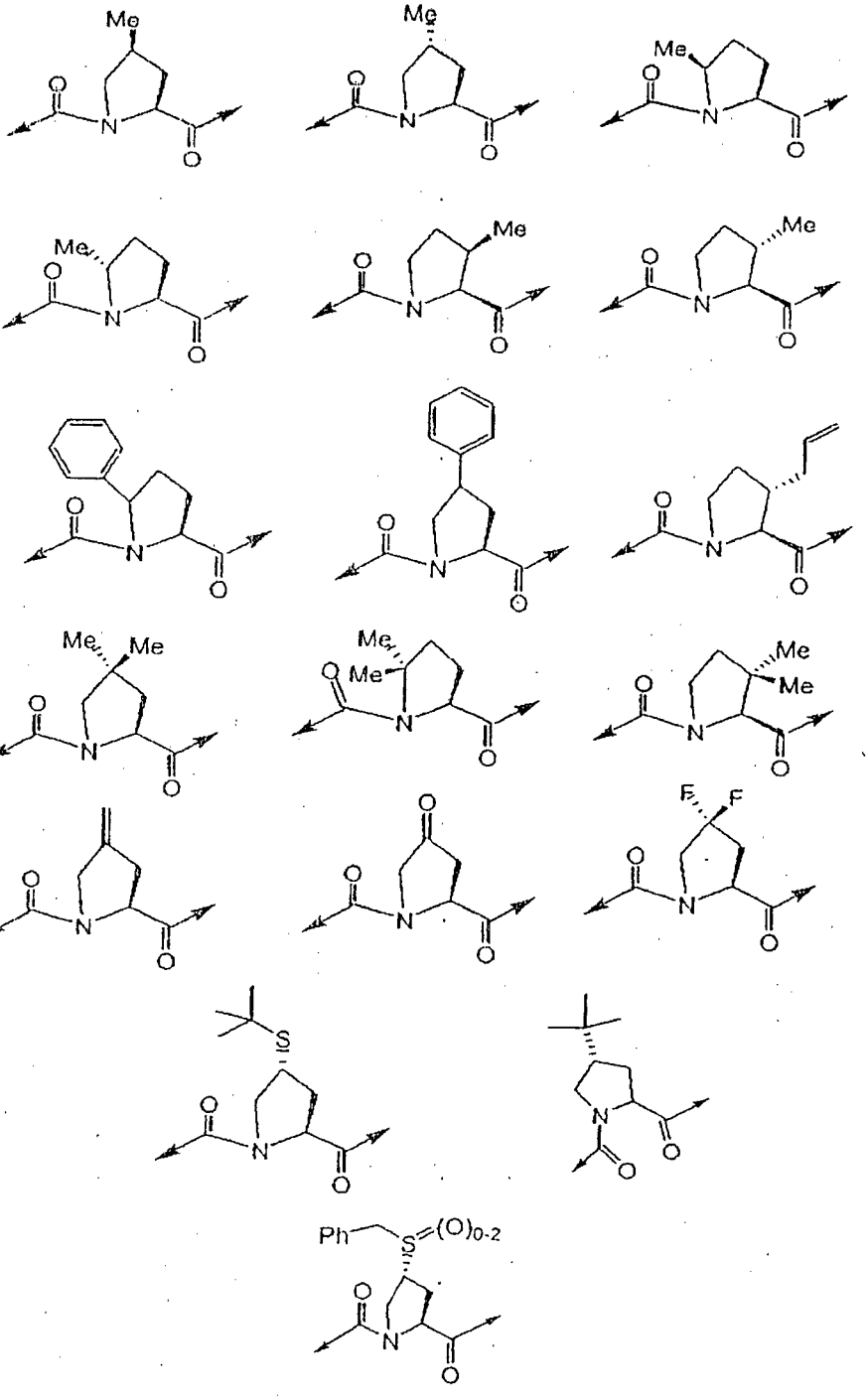
Algunas ilustraciones preferidas para la estructura de anillo de cinco elementos:

001646



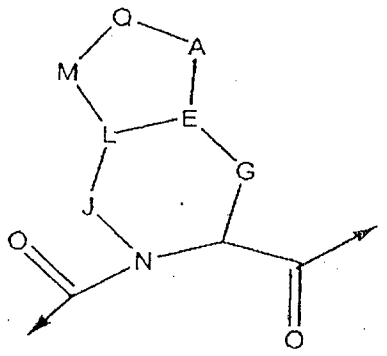
son de la siguiente manera:

001647

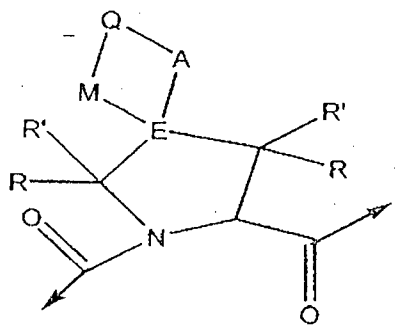


001648

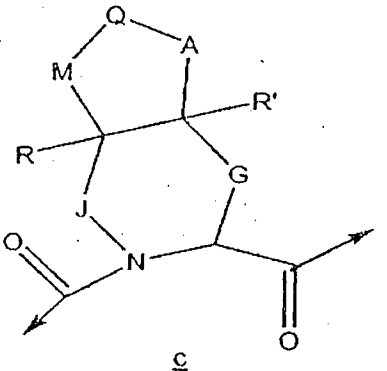
En forma adicional, la unidad:



en la Fórmula I puede representarse por las siguientes estructuras b y c:

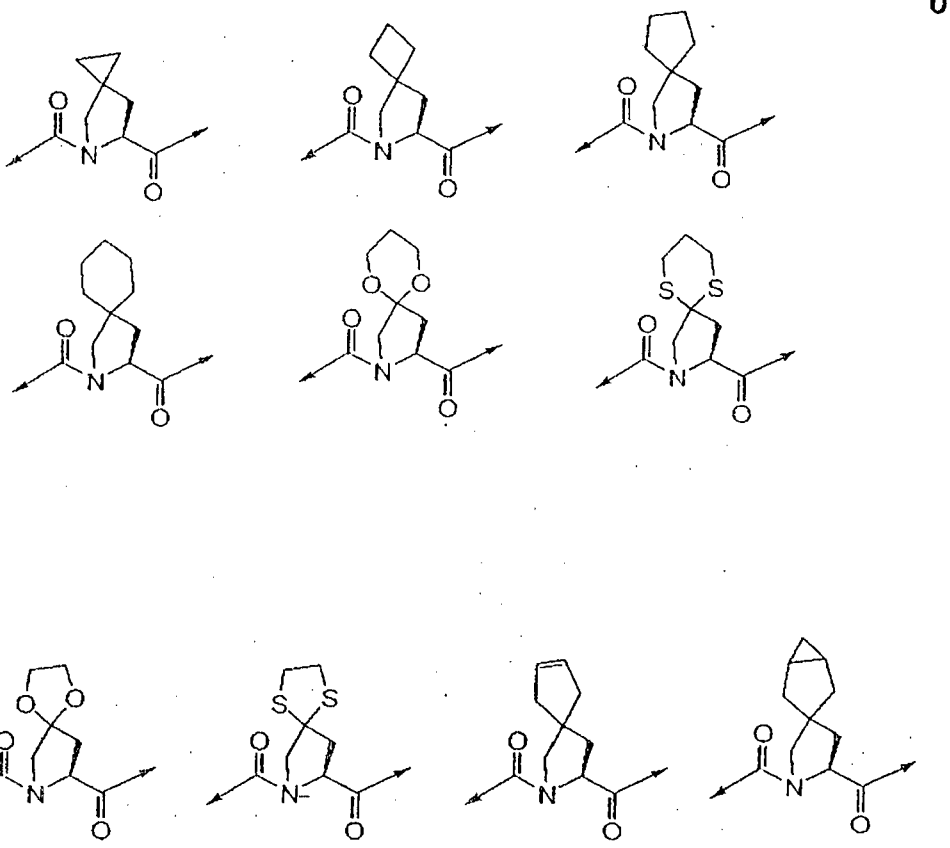


b



c

Las definiciones preferidas para b son:

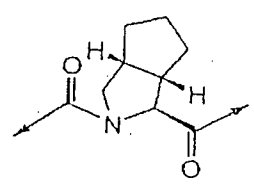


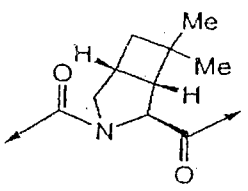
En c, G y J se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste de $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, $(CHR\text{-}CHR')_p$ y $(CRR')_p$; A y M se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste de O, S, SO_2, NR, $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, $(CHR\text{-}CHR')_p$ y $(CRR')_p$; y Q es CH_2, CHR, CRR', NH, NR, O, S, SO_2, NR; $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, y $(CRR')_p$.

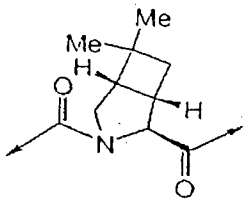
40

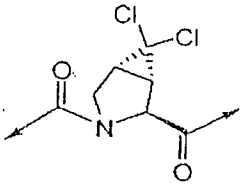
001650

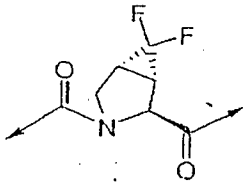
Las definiciones preferidas para c son:

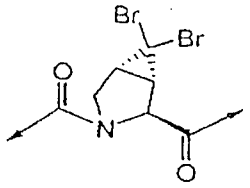


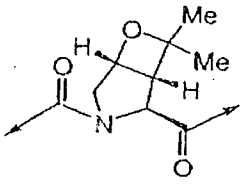


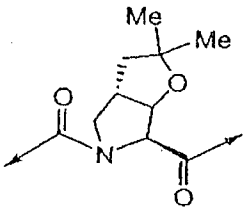


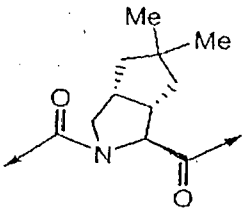


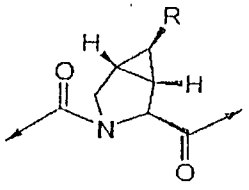


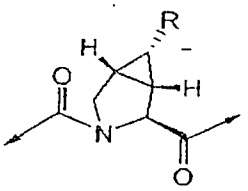


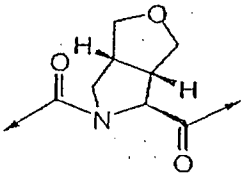


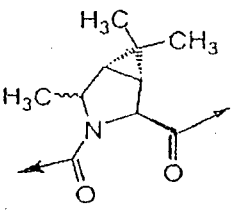


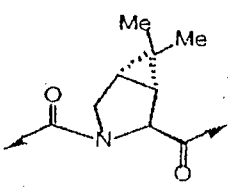


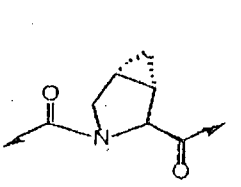


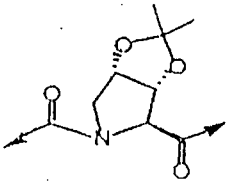


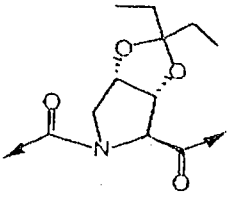


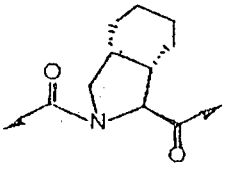


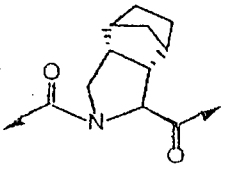


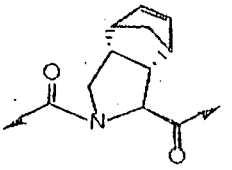


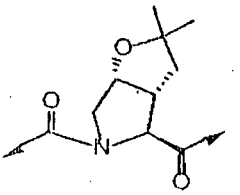


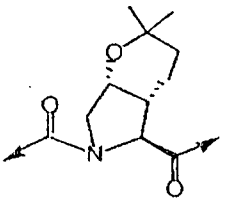


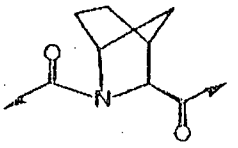


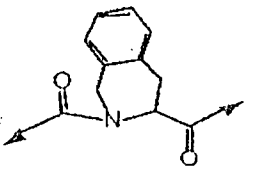


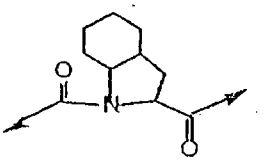


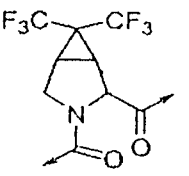






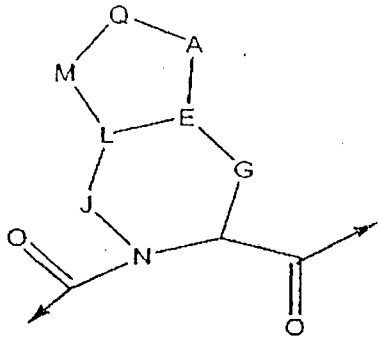






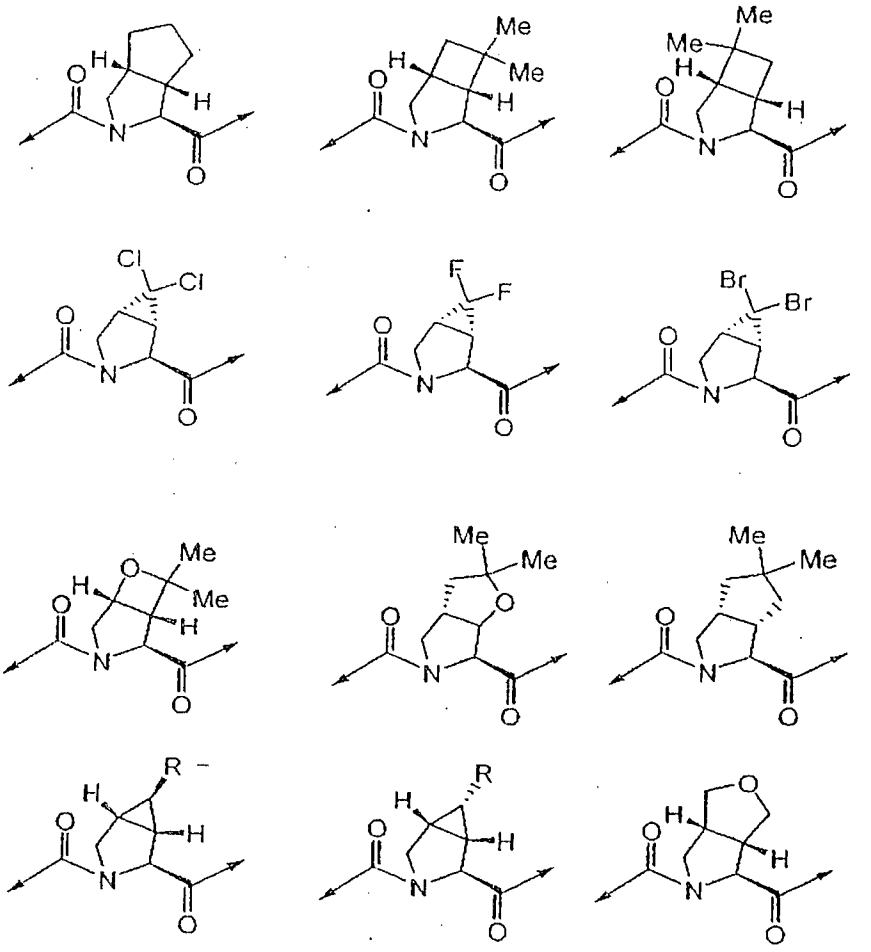
Cuando la estructura de anillo cíclico se muestra como:

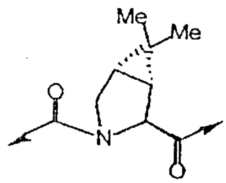
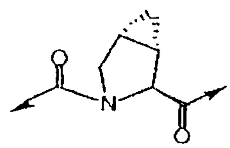
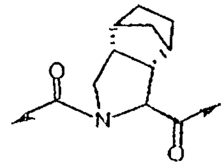
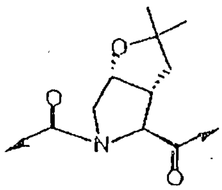
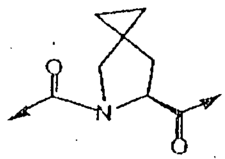
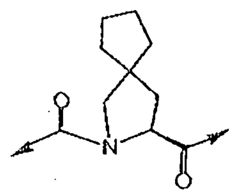
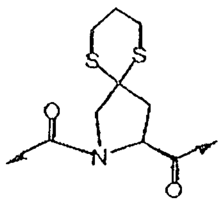
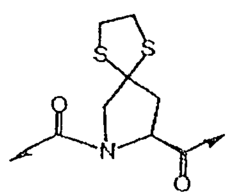
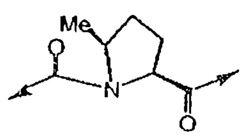
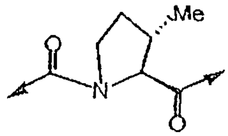
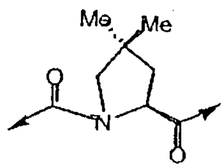
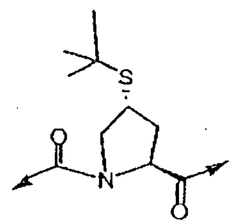
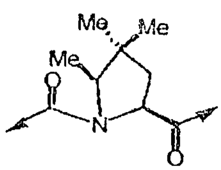
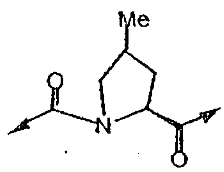
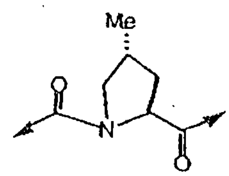
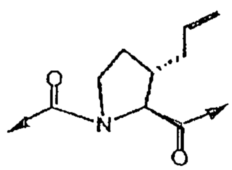
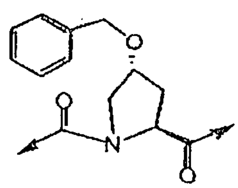
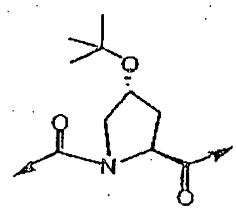
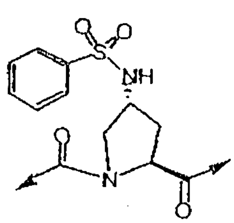
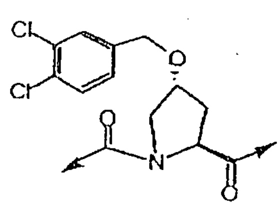
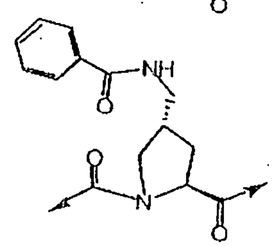
001652



Las ilustraciones más preferidas son las siguientes:

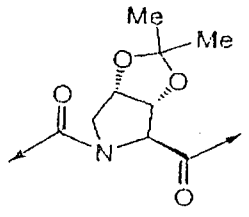
001653


H
O
N
O
H
Me
Me
H
O
N
O
Me
Me
H
H
O
N
O
Cl
Cl
O
N
O
F
F
O
N
O
Br
Br
O
N
O
H
O
Me
Me
H
O
N
O
Me
Me
O
O
N
O
Me
Me
O
N
O
H
R
H
O
N
O
H
R
H
O
N
O
O
H
H
O
N
O

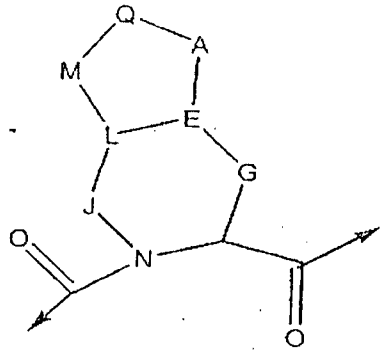






















45

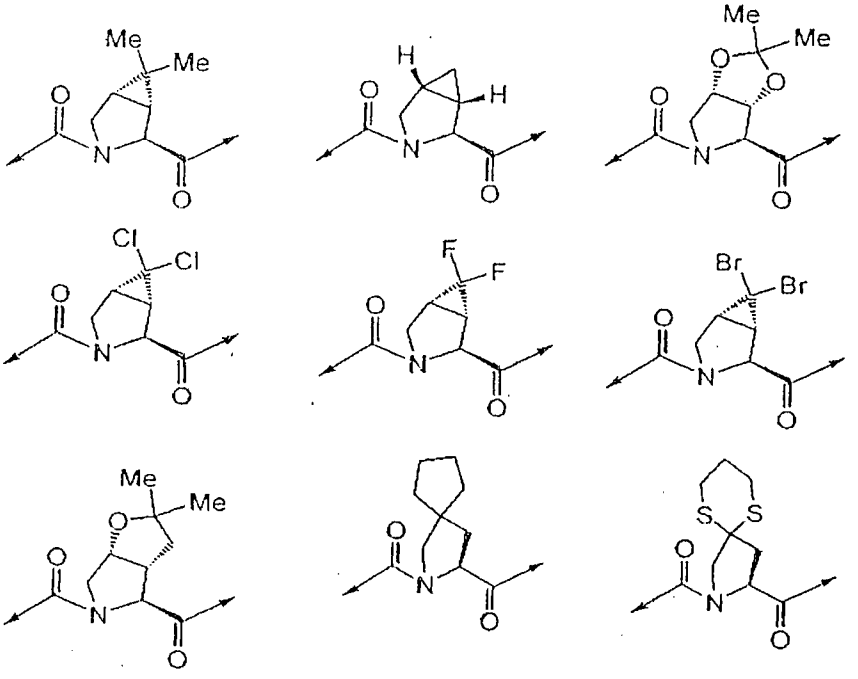
001655

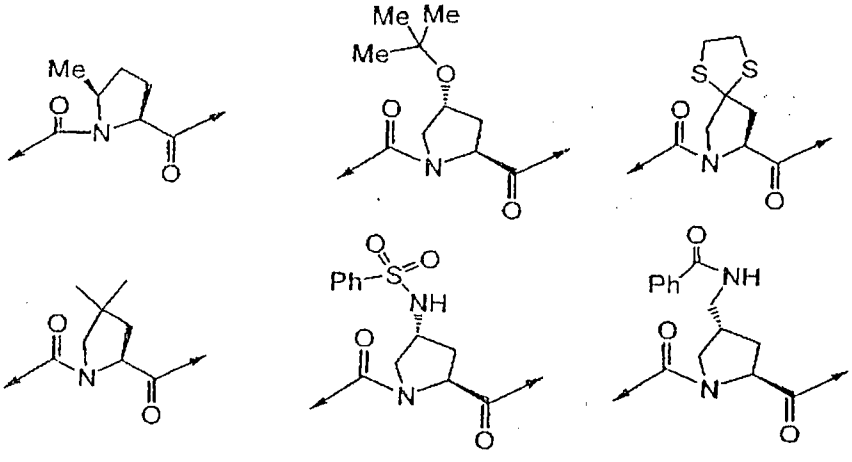


Algunos de los grupos funcionales aún preferidos para la unidad:



que se muestran anteriormente, son:





A menos que se indique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados aquí tienen el mismo significado comprendido normalmente

por un experto en el arte al cual pertenece la invención. Así, por ejemplo, el término alquilo (incluyendo las porciones alquilo del alcoxi) se refiere a un grupo monovalente derivado de un hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificada por medio de la eliminación de un solo átomo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, con preferencia 1 a 6;

arilo - representa un grupo carbocíclico que tiene 6 a 14 átomos de carbono y que tiene por lo menos un anillo bencenoide, donde todos los átomos de carbono aromático sustituibles que se encuentran disponibles del grupo carbocíclico son posibles puntos de unión. Los grupos arilo preferidos incluyen, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo e indanilo, y, en especial, fenilo y fenilo sustituido;

aralquilo - representa un grupo funcional que contiene un grupo arilo enlazado a través de un alquilo inferior;

aralquilo - representa un grupo funcional que contiene un alquilo inferior enlazado a través de un grupo alquilo;

cicloalquilo - representa un anillo carbocíclico saturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, con preferencia 5 ó 6, sustituidos en forma opcional.

heterocíclico - representa, además de los grupos heteroarilo definidos anteriormente, grupos orgánicos saturados o insaturados que tienen por lo menos un átomo O, S y/o N interrumpiendo la estructura de anillo carbocíclico que consiste de un anillo o dos anillos fusionados, en los cuales cada anillo tiene 5, 6 ó 7 elementos y puede, o no, tener enlaces dobles que carecen de electrones pi no localizados, en los cuales la estructura tiene de 2 a 8, con preferencia de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, 2- ó 3-piperidinilo, 2- ó 3-piperazinilo, 2- ó 3-morfolinilo, o 2- ó 3-tiomorfolinilo;

halógeno - representa flúor, cloro, bromo, y yodo;

heteroarilo - representa un grupo orgánico cíclico que tiene por lo menos un átomo O, S y/o N que interrumpe una estructura de anillo carbocíclico y que

tiene un número suficiente de electrones pi no localizados para suministrar carácter aromático, donde el grupo heterociclilo aromático tiene de 2 a 14, con preferencia 4 ó 5 átomos de carbono, por ejemplo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2- ó 3-furilo, 2- ó 3-tienilo, 2-, 4- ó 5-tiazolilo, 2- ó 4-imidazolilo, 2-, 4- ó 5- pirimidinilo, 2-pirazinilo, ó 3- ó 4-piridazinilo, etc. Los grupos heteroarilo preferidos son 2-, 3- y 4-piridilo; dichos grupos heteroarilo pueden, además, estar sustituidos en forma opcional. En forma adicional, a menos que se defina lo contrario, como se indicó anteriormente, el término "sustituido o insustituido", u "opcionalmente sustituido" se refiere al grupo funcional que se sustituye en forma opcional y químicamente estable con un grupo funcional que pertenece R^{12} o R^{13}. Según se lo utiliza aquí, el término "prodroga" se refiere a compuestos que son precursores de drogas, que, luego de la administración a un paciente, liberan la droga *in vivo* a través de algún proceso químico o fisiológico (por ejemplo, una prodroga llevada al pH fisiológico o a través de la acción enzimática se convierte en la forma de droga deseada).

También se incluyen en la invención los tautómeros, rotámeros, enantiómeros y otros isómeros ópticos, como también las prodrogas, de los compuestos de la Fórmula I, como también sales aceptables para uso farmacéutico, solvatos y sus derivados.

Una característica adicional de la invención son las composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, un compuesto de la Fórmula I (o su sal, solvato, o isómeros) junto con un vehículo o excipiente aceptable para uso farmacéutico.

La invención también suministra métodos para preparar compuestos de la Fórmula I, como también métodos para el tratamiento de enfermedades como, por ejemplo, HCV, SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida), y trastornos relacionados. Los métodos para el tratamiento comprenden la administración a

un paciente que sufre de dicha enfermedad o enfermedades de una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto de la Fórmula I, o composiciones que comprenden un compuesto de la Fórmula I.

También se describe el uso de un compuesto de la Fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de HCV, SIDA y trastornos relacionados.

También se describe un método para el tratamiento un trastorno asociado con el virus de la hepatitis C, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o más de los compuestos de la invención.

También se describe un método para modular la actividad de la proteasa del virus de la hepatitis C (HCV), que comprende el contacto de la proteasa de HCV con uno o más de los compuestos de la invención.

También se describe un método de tratamiento, prevención o alivio de uno o más síntomas de la hepatitis C, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la invención. La proteasa de HCV es la proteasa NS3 o NS4a. Los compuestos de la invención inhiben dicha proteasa. Además, modulan el procesamiento del polipéptido del virus de la hepatitis C (HCV).

Descripción Detallada de las Realizaciones Preferidas

En una realización, la presente invención describe compuestos de la Fórmula I como inhibidores de la proteasa HCV, en especial la proteasa serina NS3/NS4a de HCV, o uno de sus derivados aceptables para uso farmacéutico, de los cuales se suministraron las definiciones anteriormente.

Los compuestos representativos de la invención, que muestran excelente actividad de inhibición de la proteasa de HCV se describen a continuación en las **Tablas 1 a 5** junto con su actividad (rangos de valores Ki* en nanomolar, nM).

En las Reivindicaciones se describen en forma adicional varios compuestos, como también compuestos adicionales.

Tabla 1: Compuestos y resultados del ensayo continuo de la proteasa de HCV

Compuesto del Ejemplo No.	Rango de Ki*
1	C
2	C
3	C
4	C
5	C
6	C
7	C
8	C
9	C
10	C
11	C
12	C
13	C
14	C
15	C
16	C
17	C
18	C
19	C
20	C
21	C
22	C
23	C
24	C
25	C
26	C
27	C
28	C
29	C
30	C
31	C
32	C
33	C
34	C
35	C
36	C

57

001661

37	C
38	C
39	C
40	C
41	C
42	C
43	C
44	C
45	C
46	C
47	C
48	C
49	C
50	C
51	C
52	C
53	C
54	C
55	C
56	C
57	C
58_	C
59	C
60	C
61	C
62	C
63	C
64	C
65	C
66	C
67	C
68	B
69	C
70	C
71	B
72	C
73	B
74	C
75	C
76	A
77	B
78	A
79	C
80	A
81	C

001662

8	A
83	B
84	C
85	C
86	B
87	B
88	A
89	B
90	C
91	C
92	C
93	C
94	C
95	C
96	C
97	C
98	B
99	B
100	A
101	A
102	C
103	C
104	C
105	C
106	C
107	B
108	A
109	A
110	A
111	A
112	A
113	B
114	A
115	B
116	A
117	A
118	A
119	A
120	A
121	B
122	B
123	A
124	B
125	B
126	B

53

001683

127	A
128	A
129	A
130	B
131	A
132	A
133	A
134	B
135	A
136	A
137	A
138	A
139	A
140	B
141	A
142	A
143	B
144	B
145	C
146	A
147	A
148	B
149	A
150	A
151	A
152	A
153	A
154	A
155	B
156	B
157	B
158	C
159	B
160	A
161	A
162	A
163	C
164	A
165	C
166	B
167	A
168	C
169	B
170	B
171	A

001664

172	A
173	A
174	A
175	A
176	B
177	B
178	A
179	A
180	B
181	A
182	B
183	A
184	A
185	A
186	A
187	A
188	A
189	B
190	B
191	B
192	A
193	A
194	B
195	A
196	B
197	A
198	A
199	A
200	A
201	B
202	A
203	B
204	B
205	B
206	B
207	B
208	A
209	A
210	A
211	A
212	A
213	B
214	B
215	B
216	B

55

001655

217	C
218	A
219	A
220	A
221	A
222	A
223	B
224	C
225	C
226	A
227	A
228	C
229	A
230	A
231	A
232	C
233	C
234	C
235	C
236	B
237	C
-238	A
239	C
240	A
241	C
242	B
243	C
244	B
245	C
246	B
247	A
248	A
249	C
250	C
251	B
252	C
253	C
254	B
255	B
256	A
257	C
258	A
259	A
260	C
261	C

56

001666

262	A
263	B
264	B
265	C
266	B
267	A
268	C
269	A
270	C
271	A
272	C
273	C
274	C
275	C
276	A
277	B
278	A
279	B
280	A
281	C
282	C
283	C
284	C
285	C
286	C
287	C
288	B
289	B
290	C
291	C
292	C
293	C
294	C
295	C
296	B
297	C
298	C
299	B
300	B
301	C
302	C
303	B
304	C
305	C
306	C

001667

307	B
308	B
309	C
310	C
311	C
312	C
313	B
314	A
315	B
316	B
317	A
318	A
319	A
320	A
321	C
322	C
323	C
324	C
325	A
326	A
327	C
328	B
329	B
330	A
331	A
332	A
333	B
334	B
335	B
336	A
337	A
338	C
339	A
340	C
341	C
342	C
343	A
344	C
345	C
346	C
347	B
348	B
349	C
350	C
351	C

001668

352	C
353	C
354	C
355	C
356	A
357	A
358	C
359	A
360	B
361	B
362	C

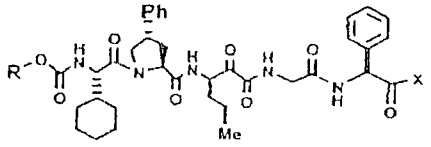
Rango Ki* del ensayo continuo de HCV:

Categoría A= 1-100 nM; Categoría B= 101-1.000 nM; Categoría C >1.000 nM

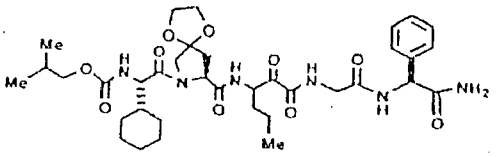
Algunos de los tipos de compuestos de la invención y los métodos de sintetizar varios tipos de los compuestos de la Fórmula I de la invención se describen a continuación, luego se describen en forma esquemática, seguidos de Ejemplos ilustrativos.

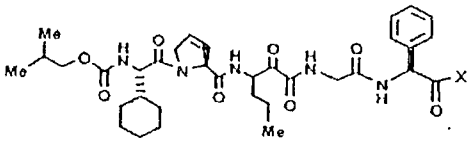
59

001669

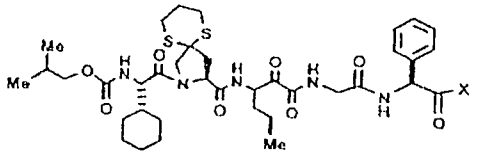


(R= t-butilo, X= NH_2)
(R=Isobutilo, X NH_2)
(R= t-butilo, X= OH)
(R= tricloroetilo, X= OH)

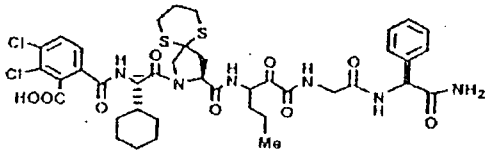


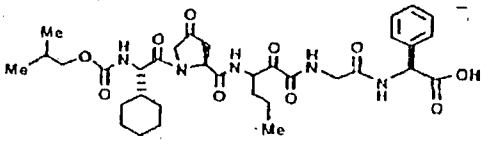


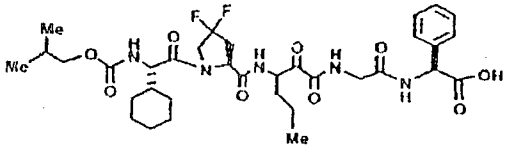
(X = O^{t}Bu)
(X = OH)

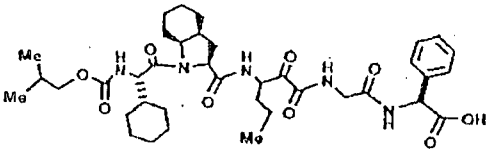


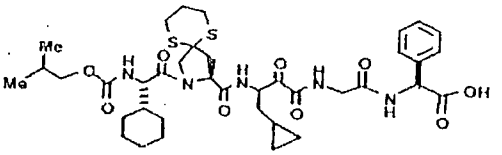
(X = OH)
(X = O^{t}Bu)
(X = NH_2)
(X = NHMe)
(X = NMe_2)

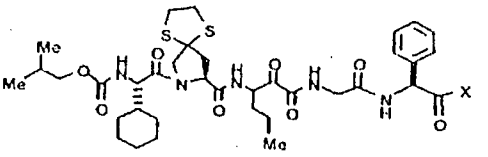




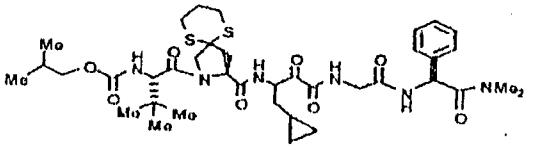


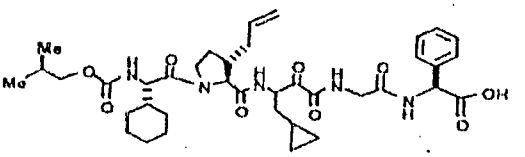


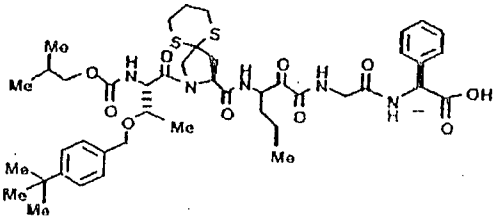


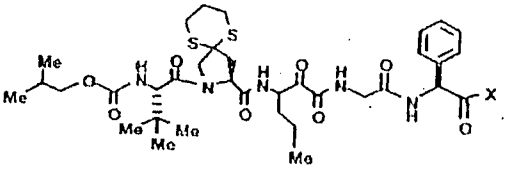


(X = NH_2)
(X = NMe_2)
(X = NHMe)
(X = OH)

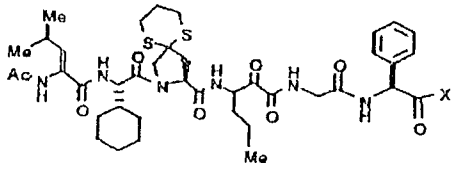




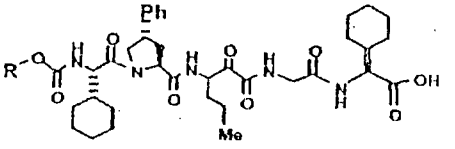




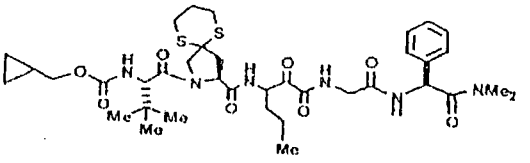
(X = O^{t}Bu)
(X = OH)
(X = NH_2)
(X = NMe_2)

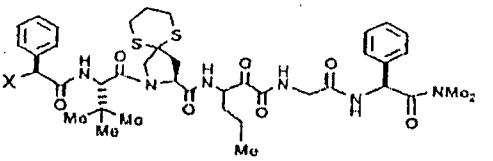


(X = O^{t}Bu)
(X = OH)
(X = NH_2)
(X = NMe_2)
(X = NMeOMe)

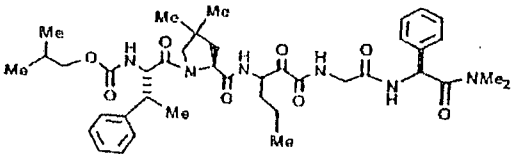


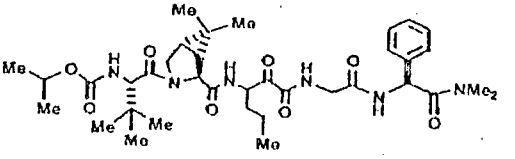
(R = t-butyl)
(R = Isobutyl)

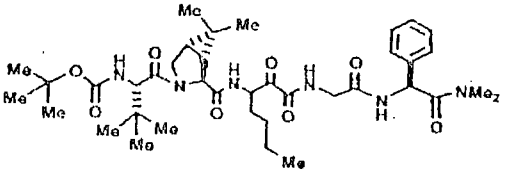


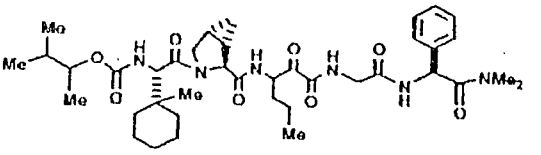


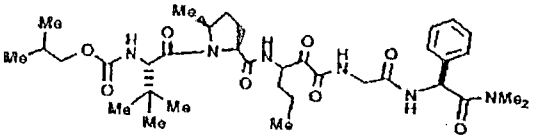
(X = Me, Y = CH_2Me)
(X = OAc, Y = Me)

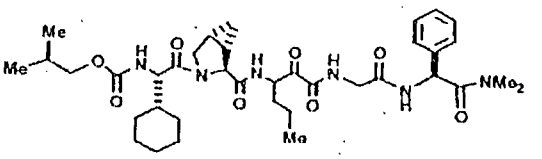


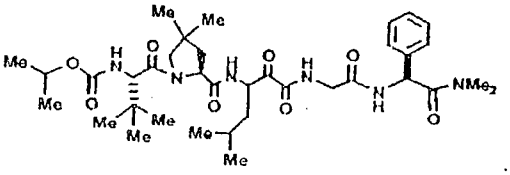


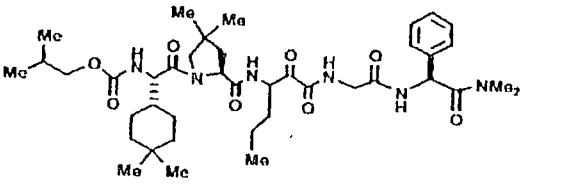




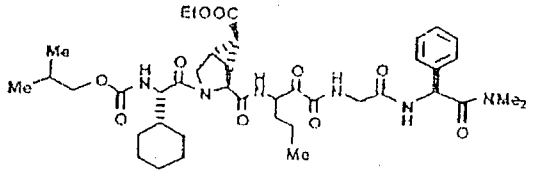


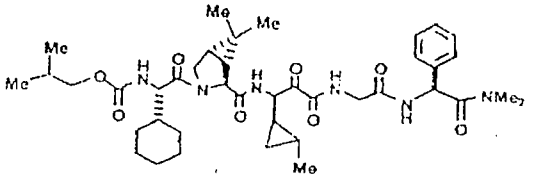


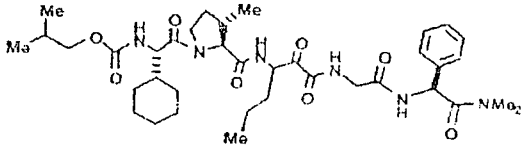


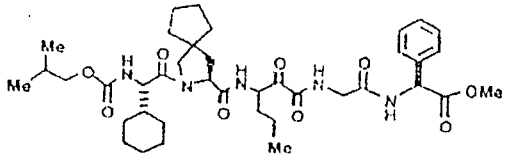


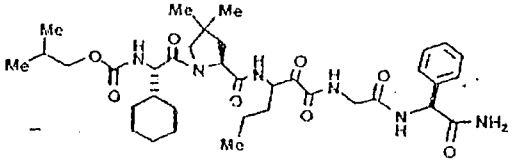
001672

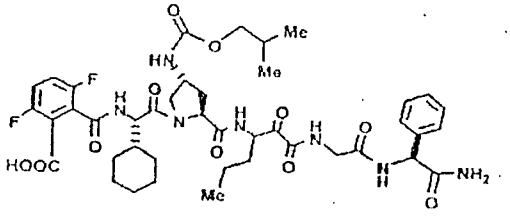


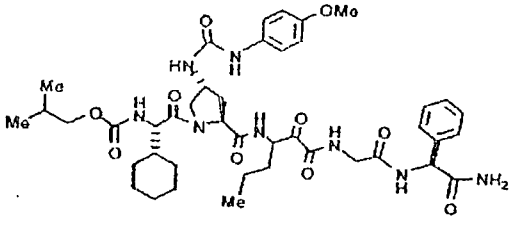


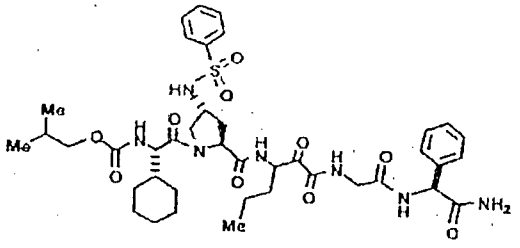


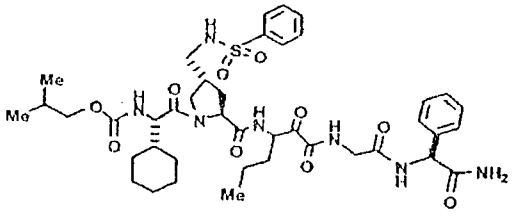


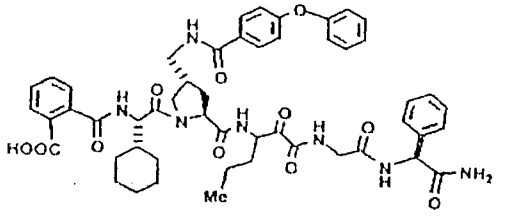




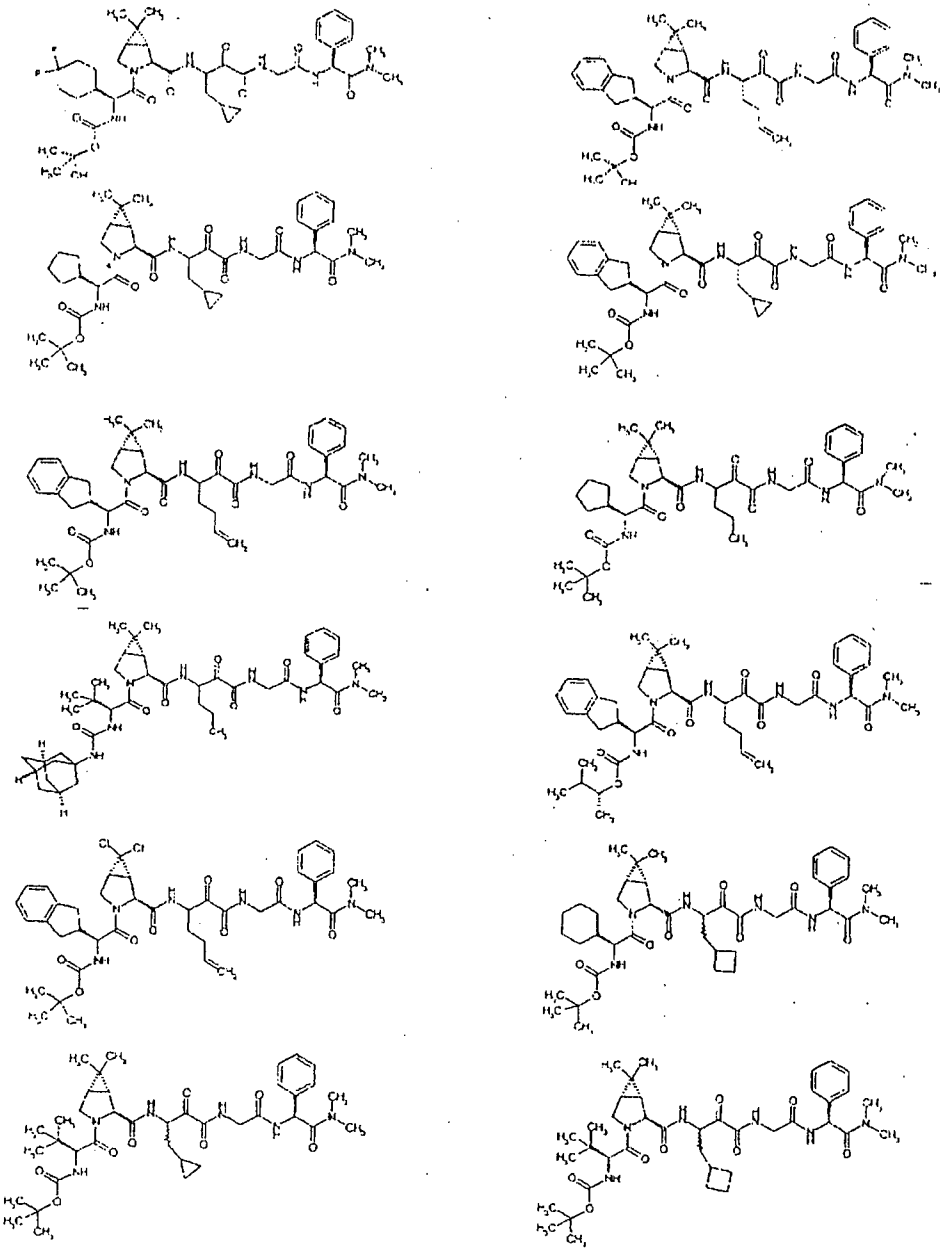








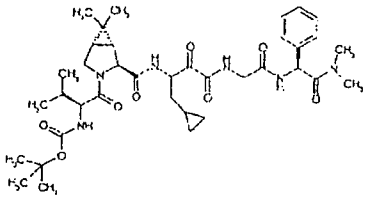
001673

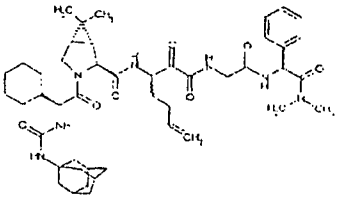


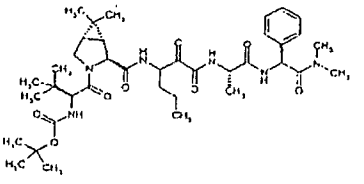
(55)

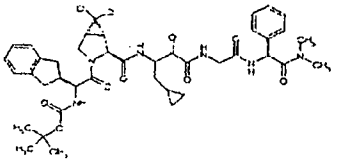
64

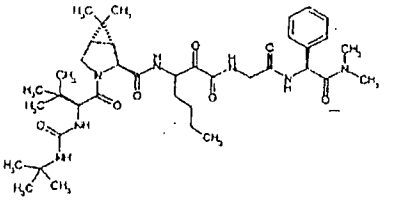
001674

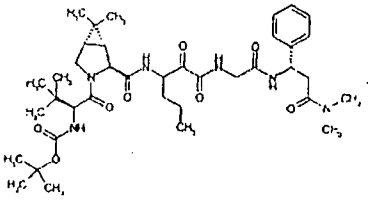


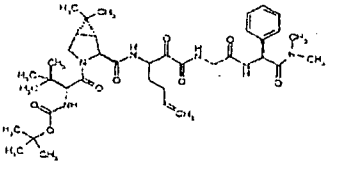


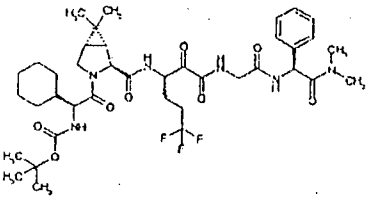


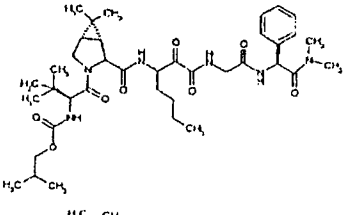


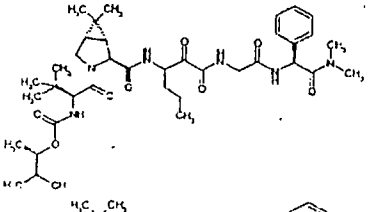


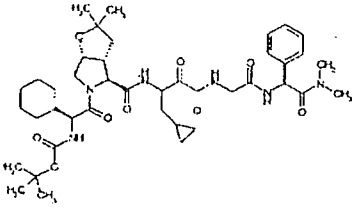


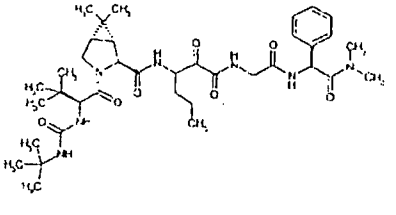






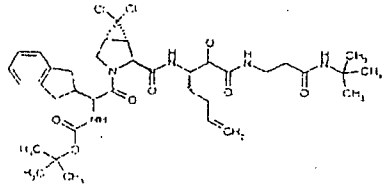


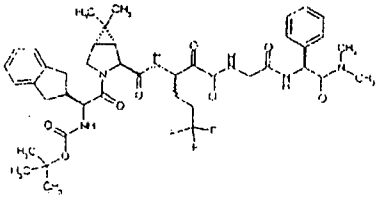


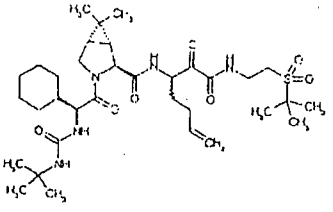


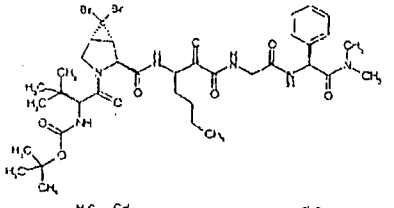
65-

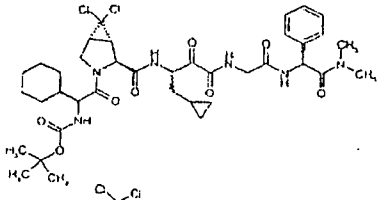
001675

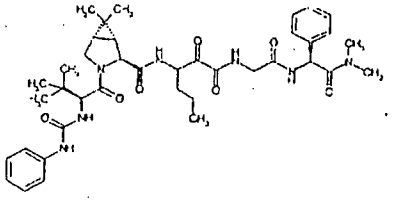


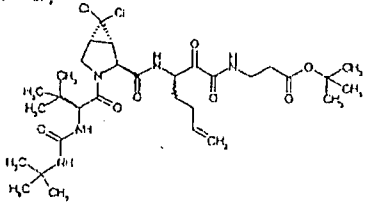


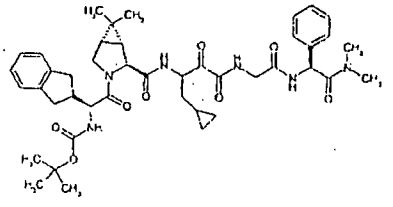


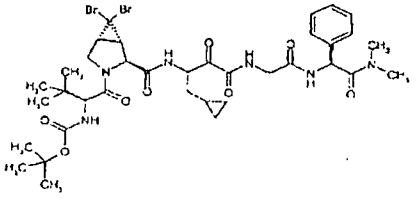


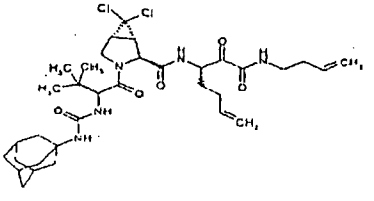


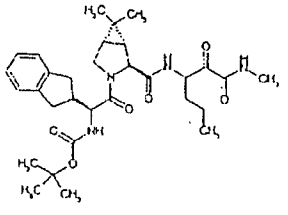


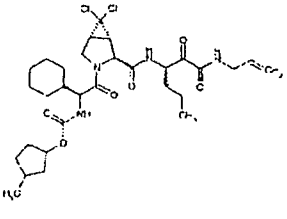






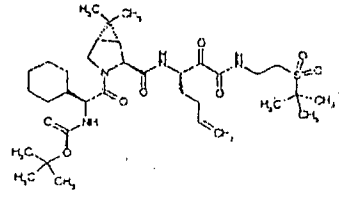


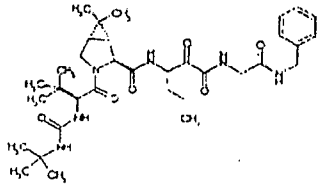


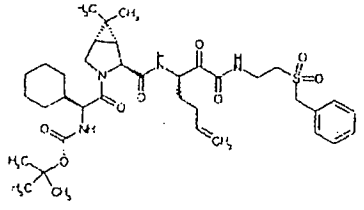


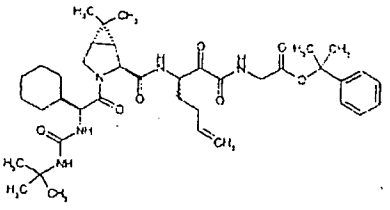
46

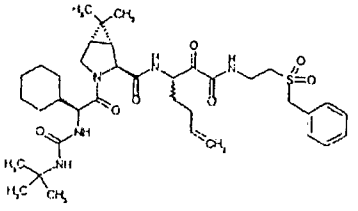
001676

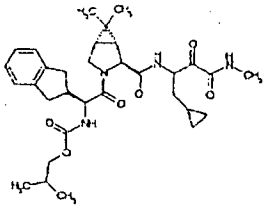


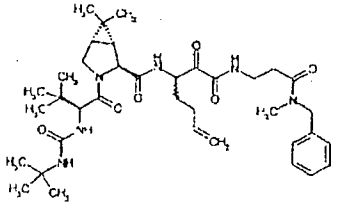


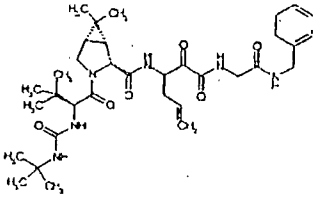


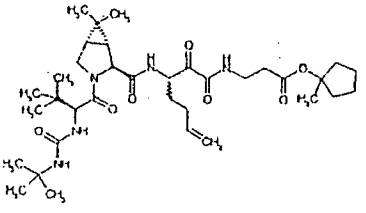


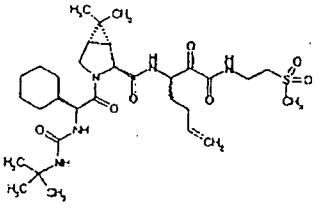


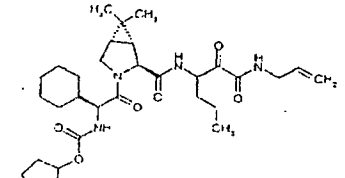


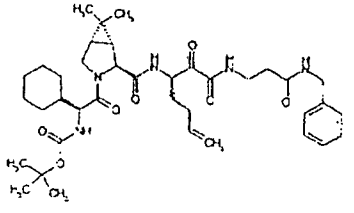


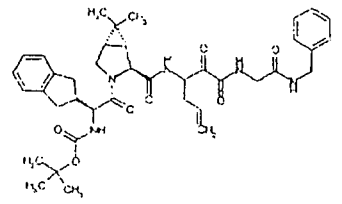


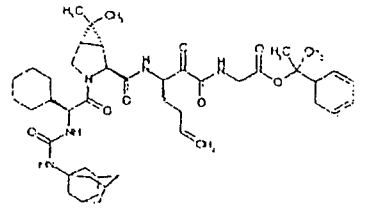


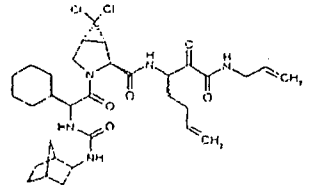


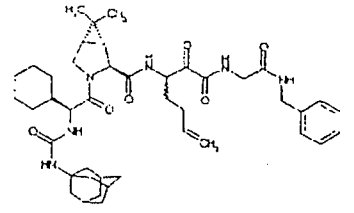


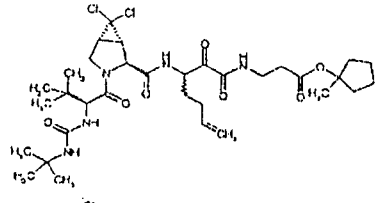


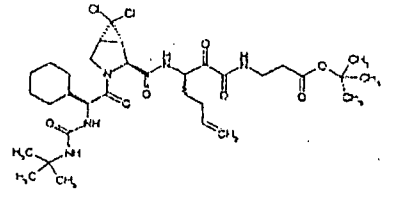


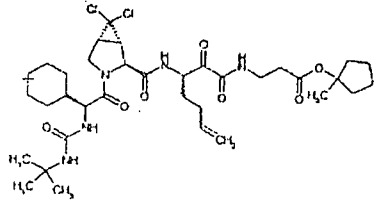


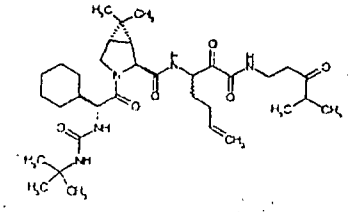


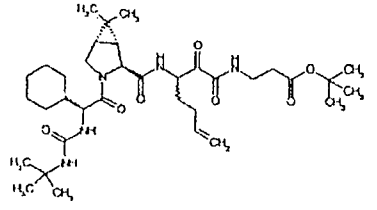


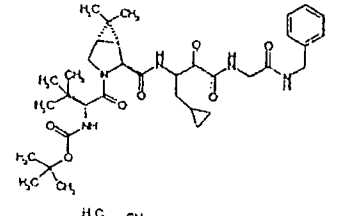


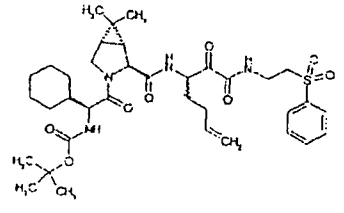


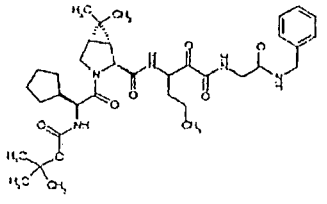




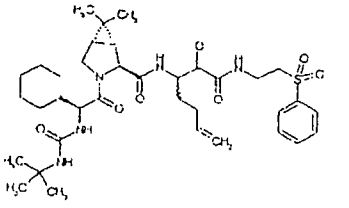


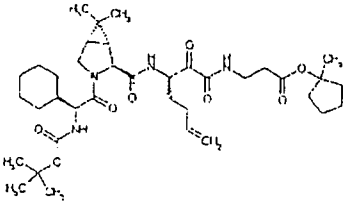


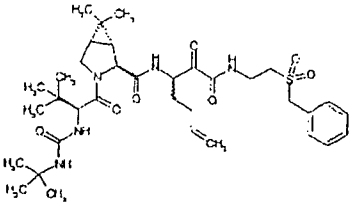


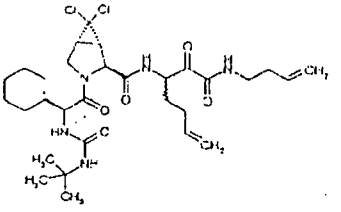


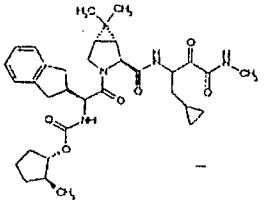
001679

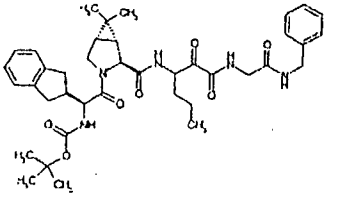


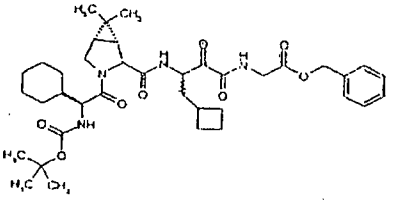


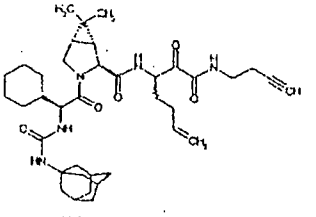


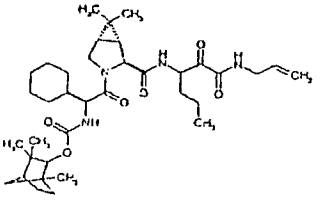


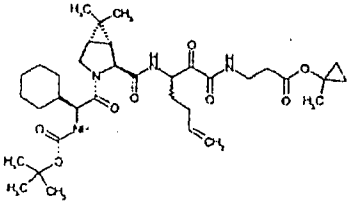


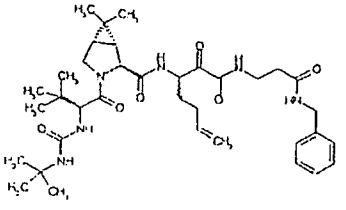




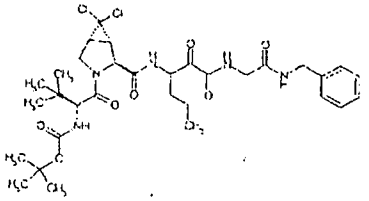


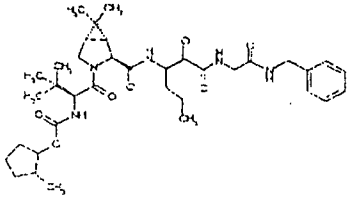


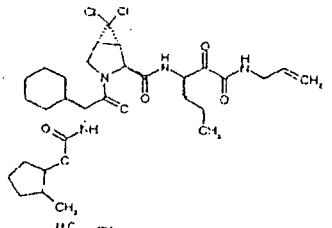


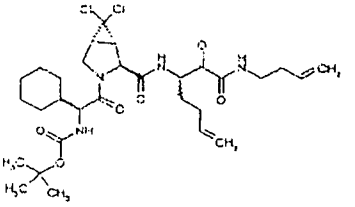


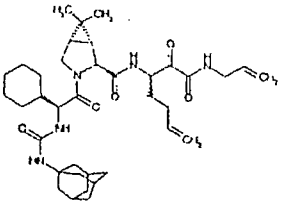
001679

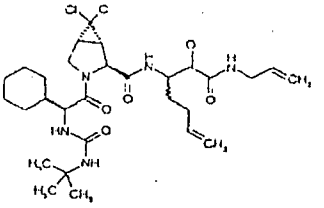


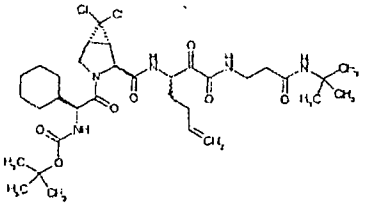


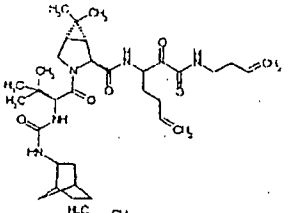


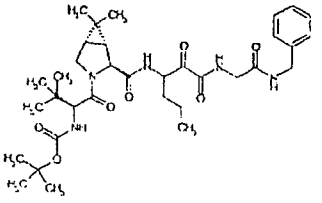


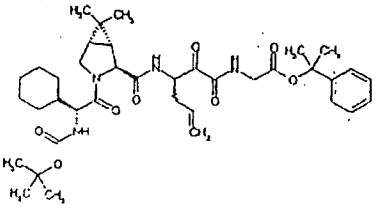


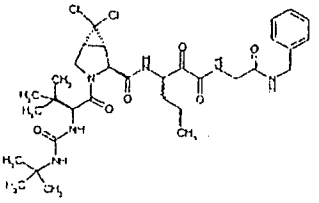


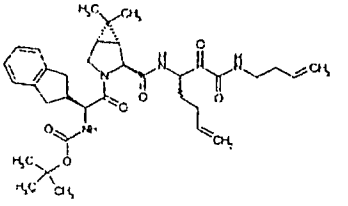




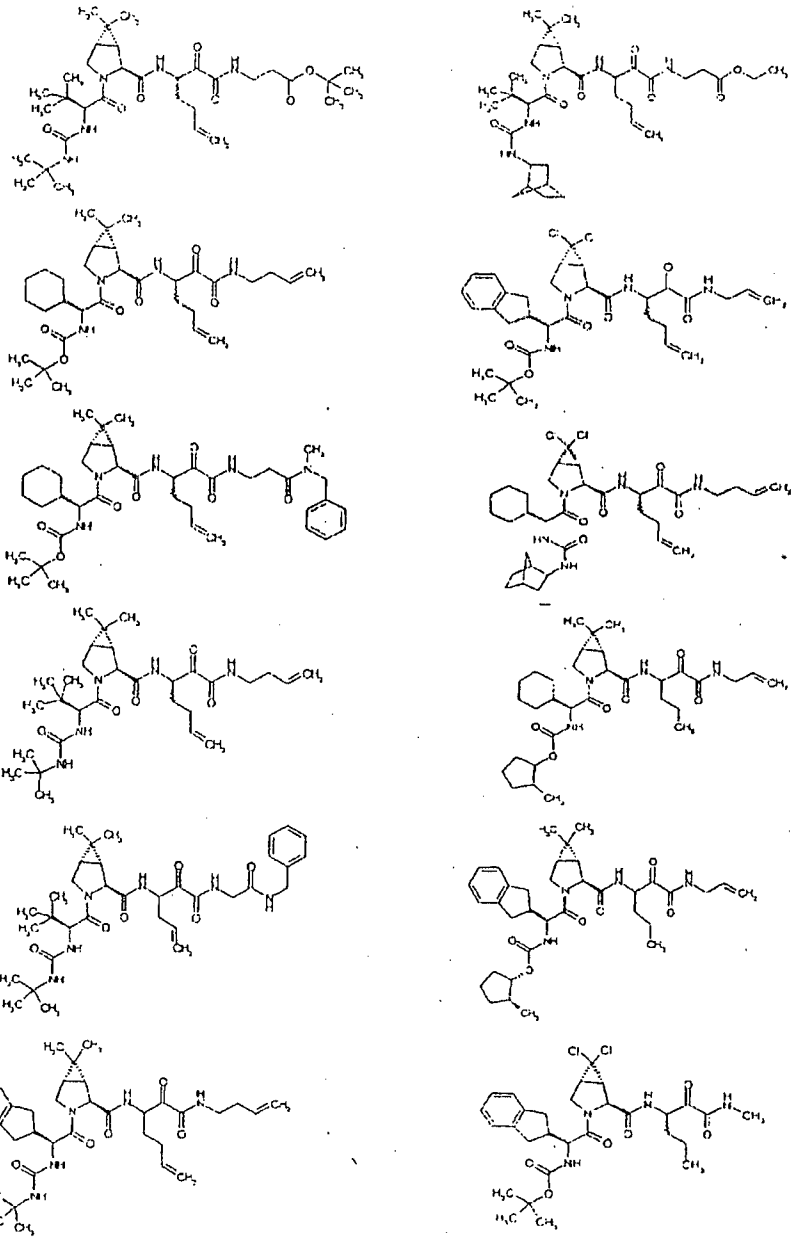




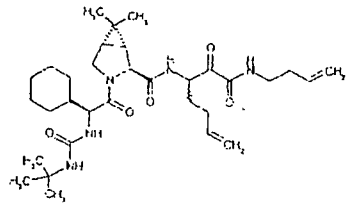


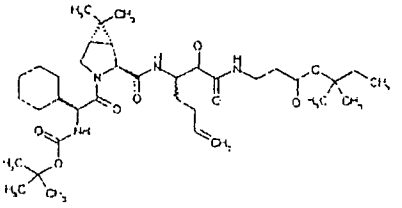


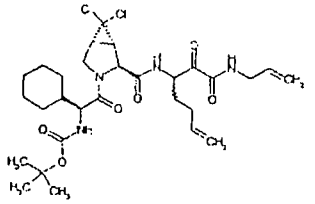
001680

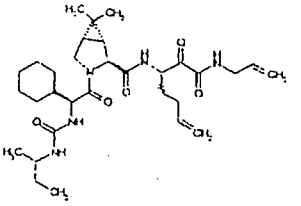


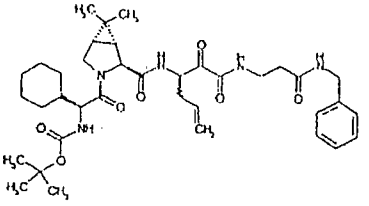
001681

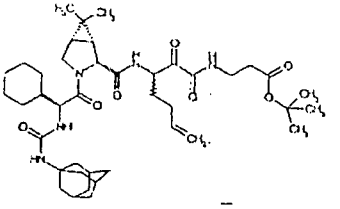


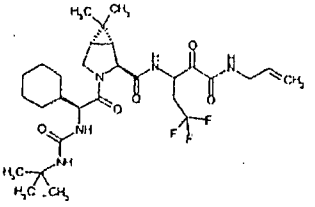


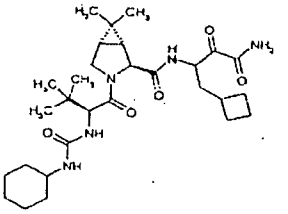


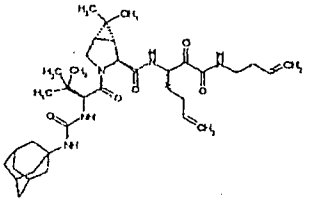


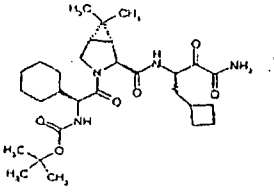


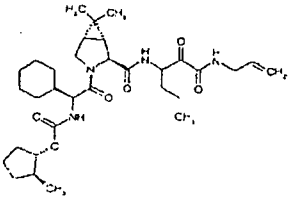


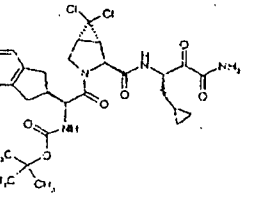




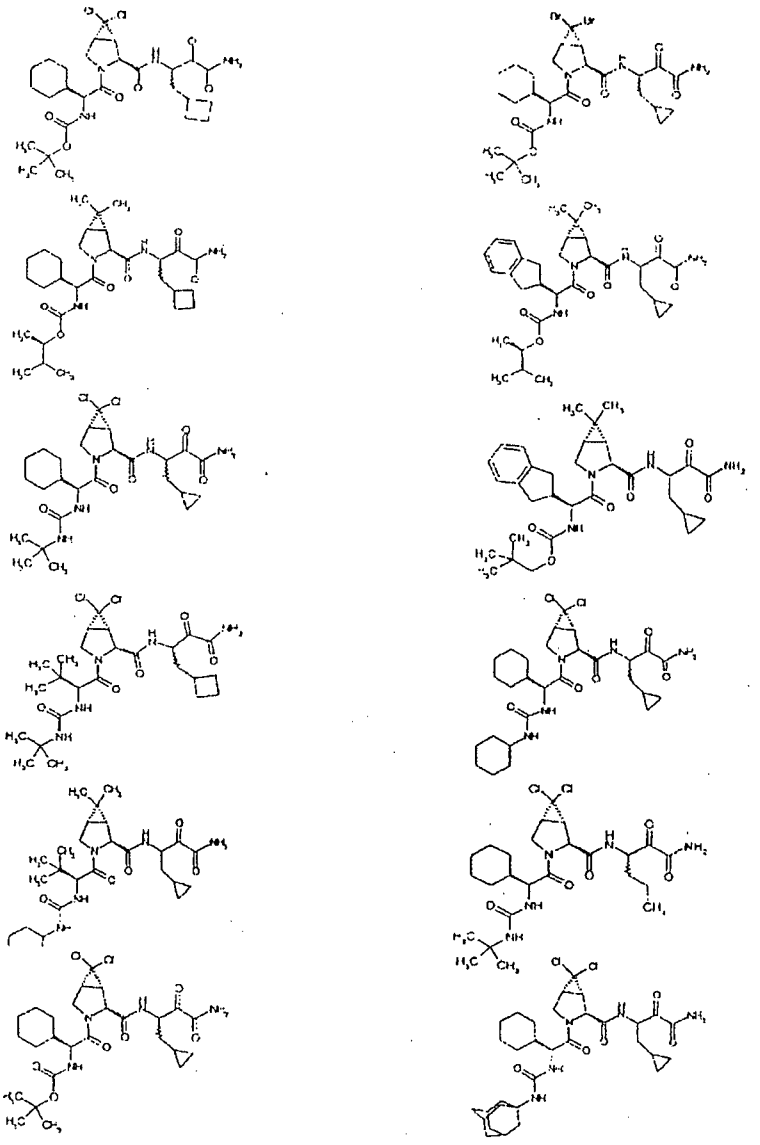




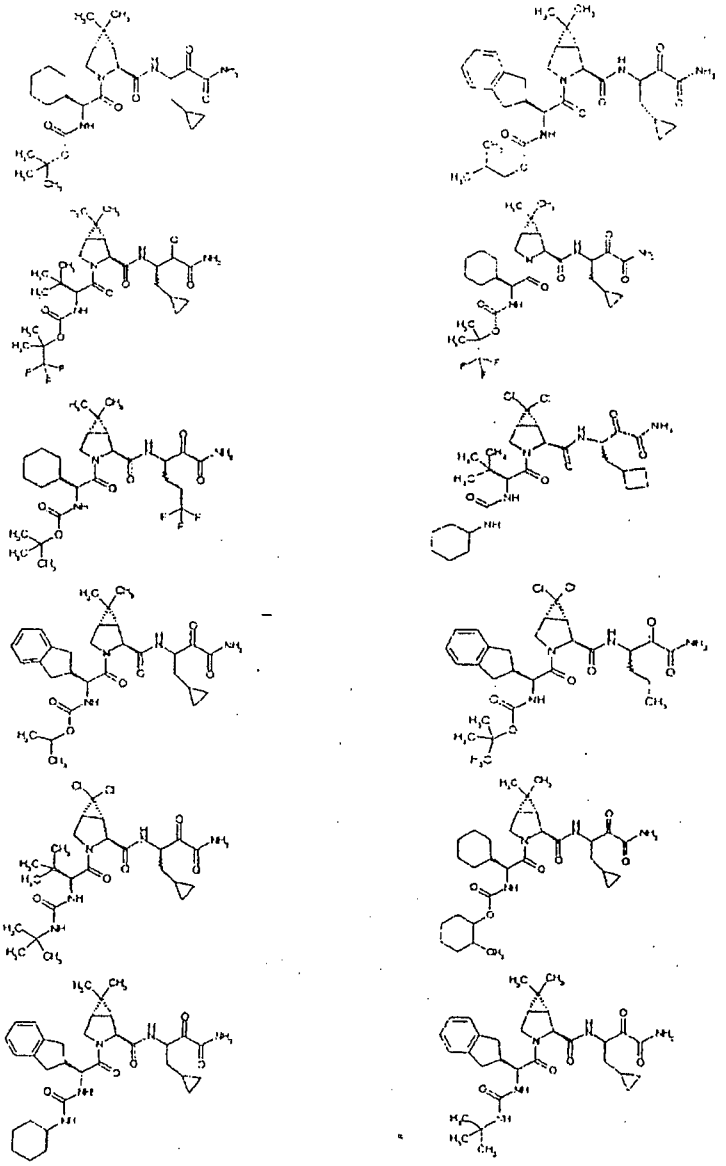




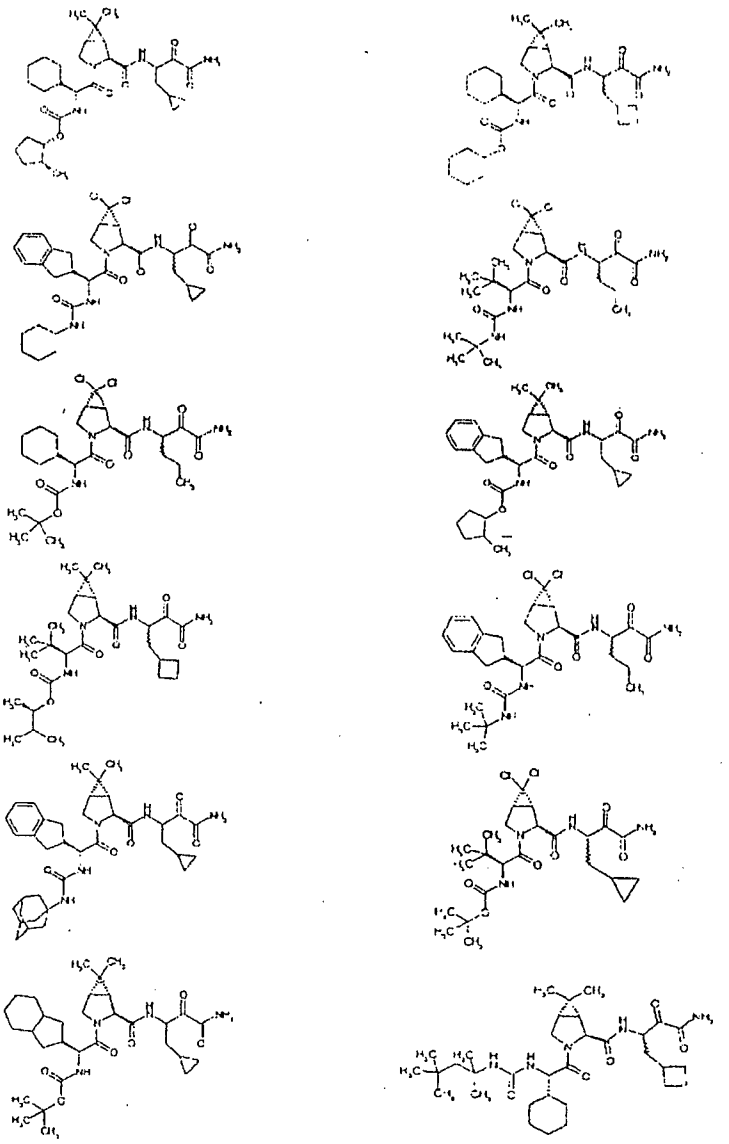
001582

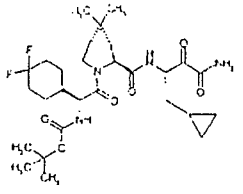


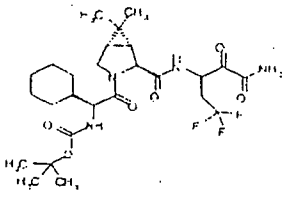
001683

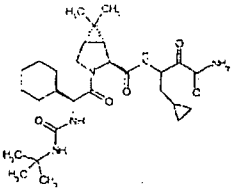


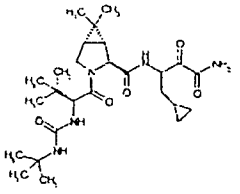
001684

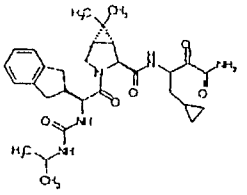


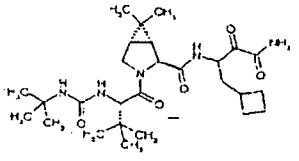


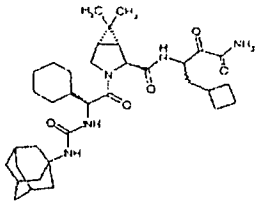


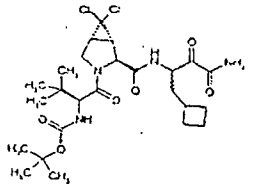


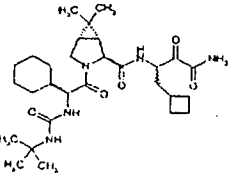


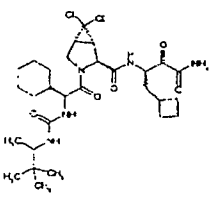




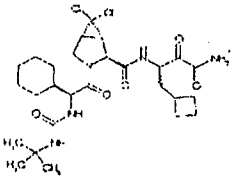


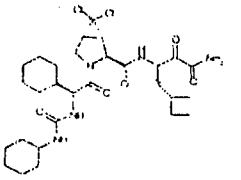


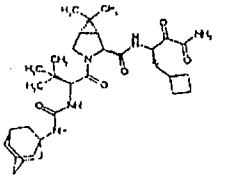


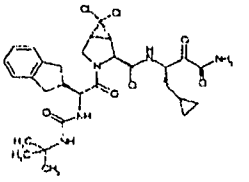


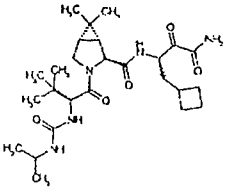
001586

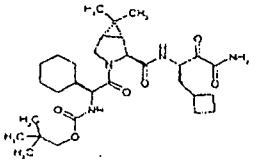


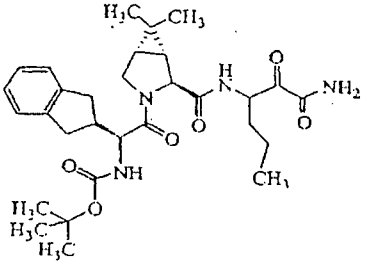


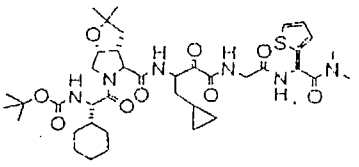


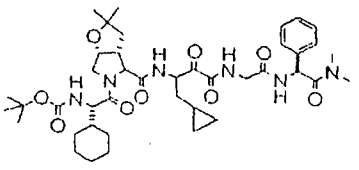


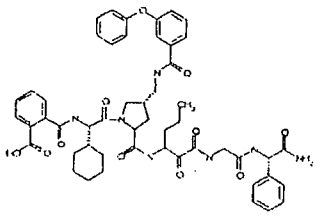


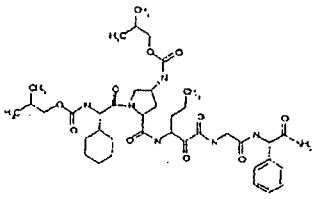


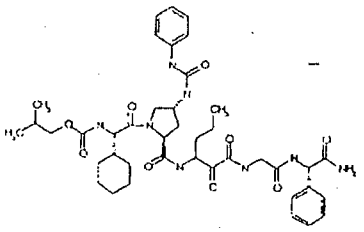


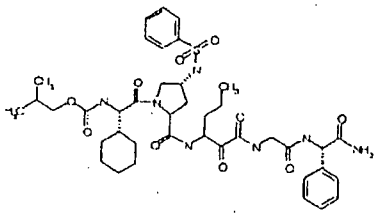


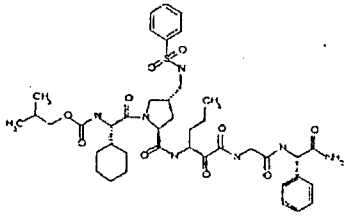


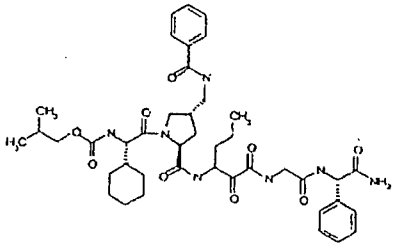






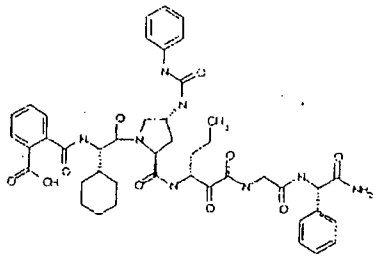


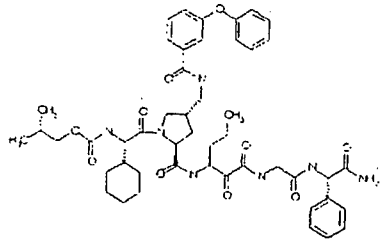


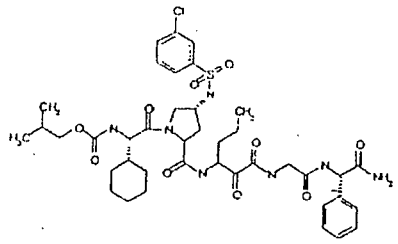


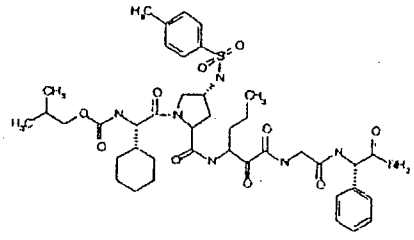
78

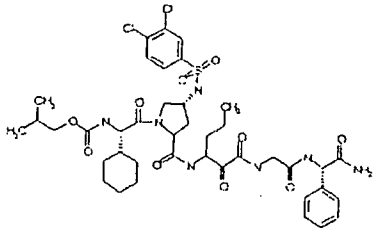
001687

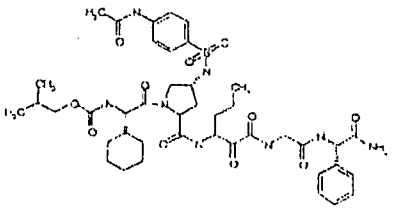


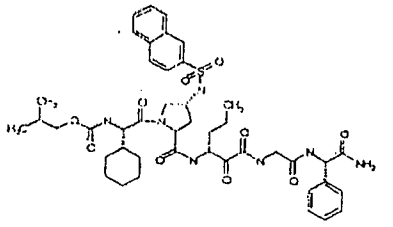


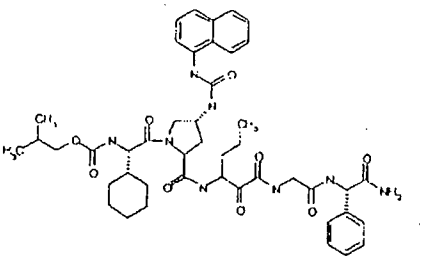


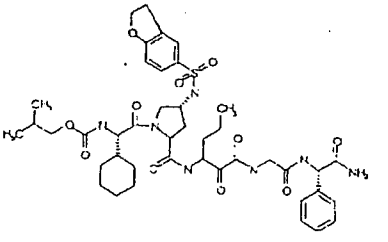






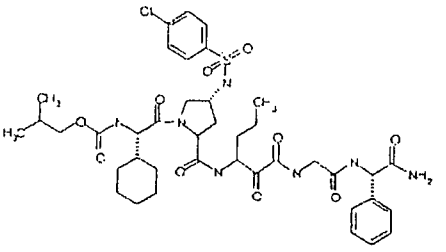


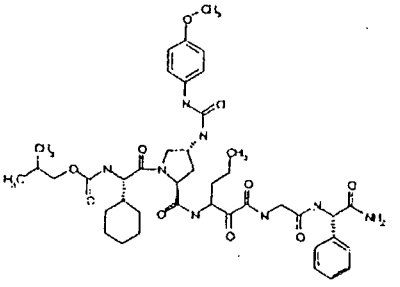


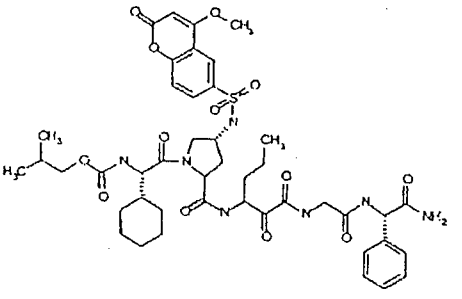


80

001689

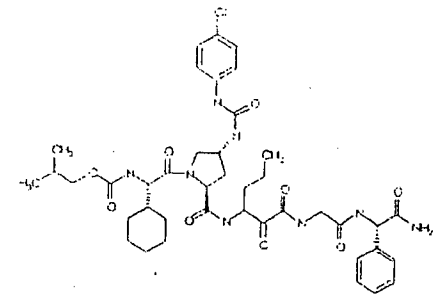


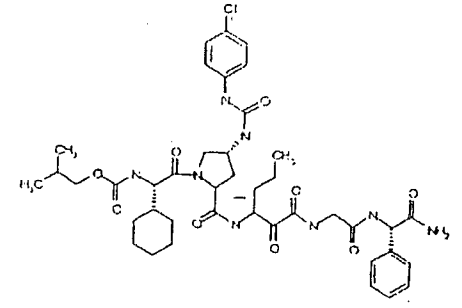


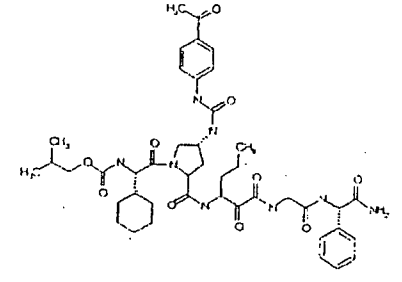


81

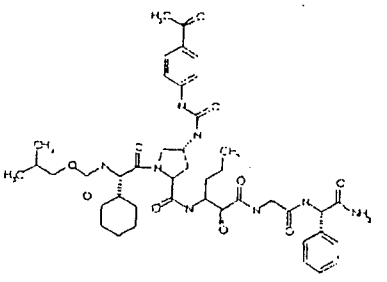
001690

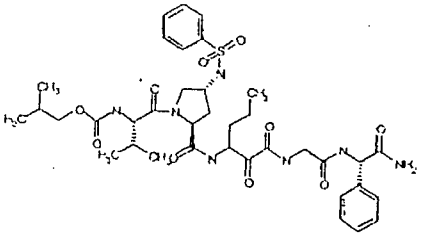


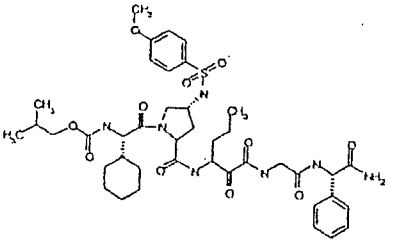


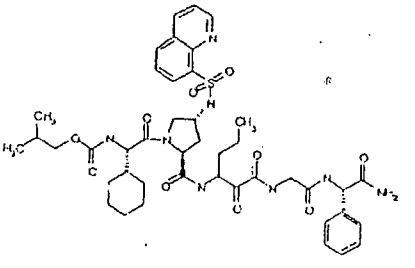


001691

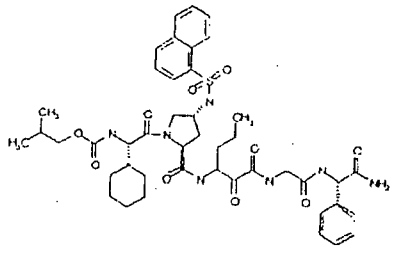


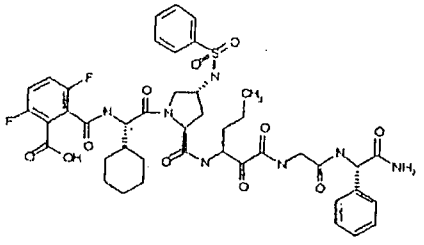


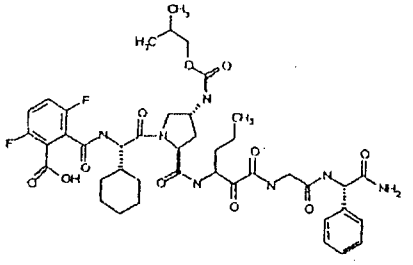




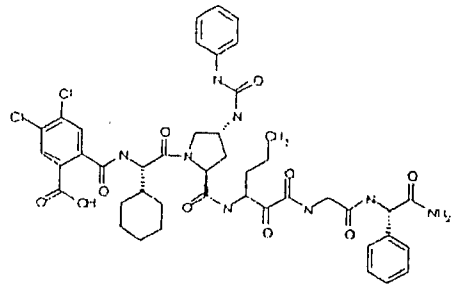
001692

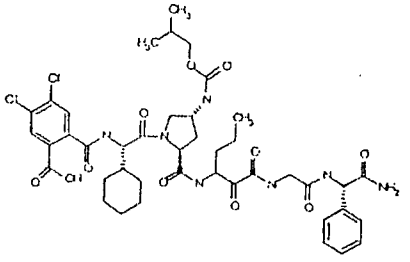


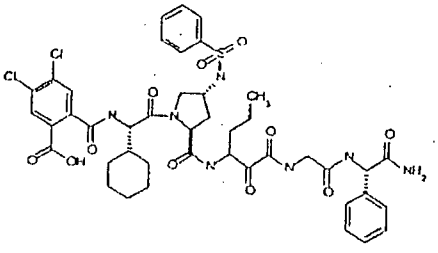


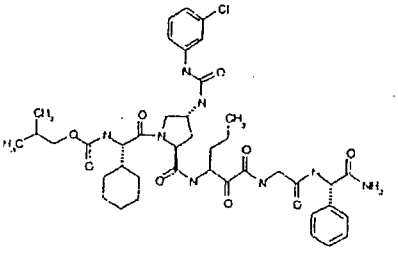


001693



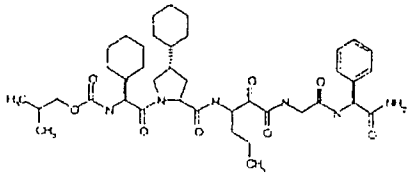


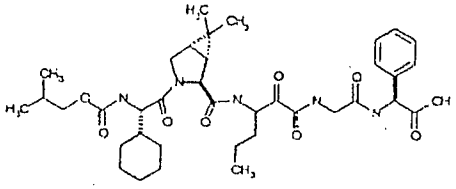


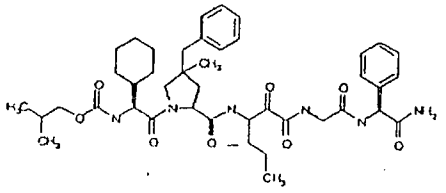


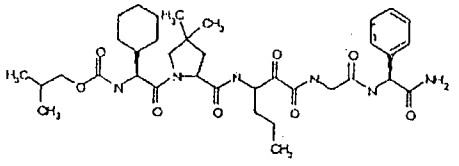
85

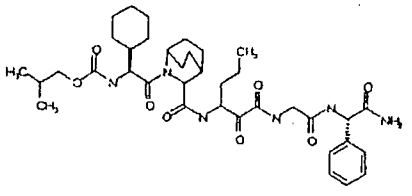
001694





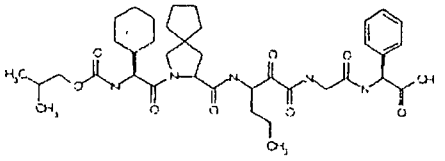


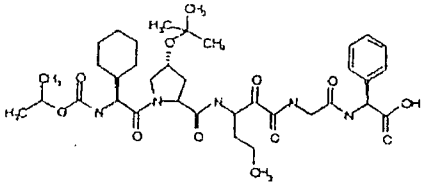


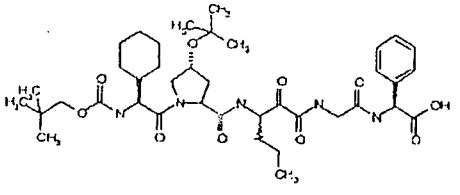


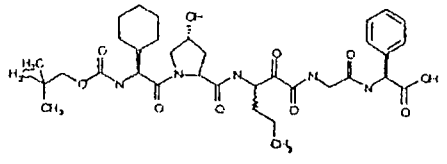
86

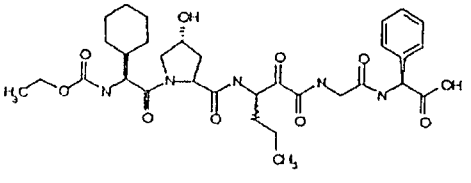
001695





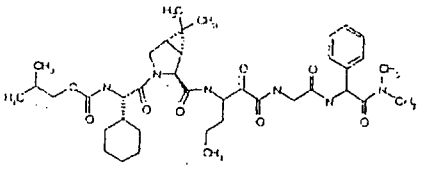


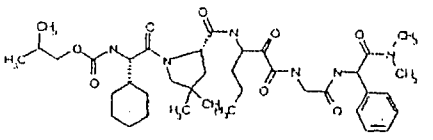


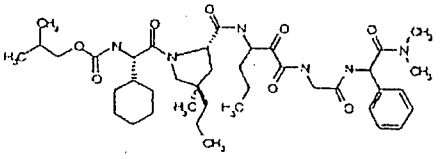


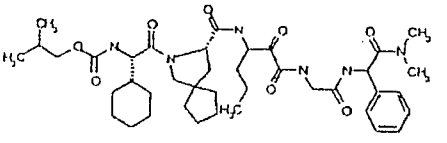
87

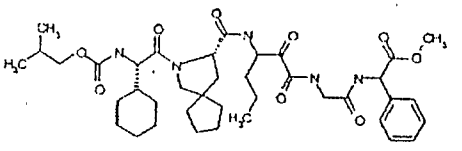
091596



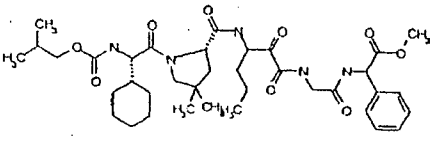




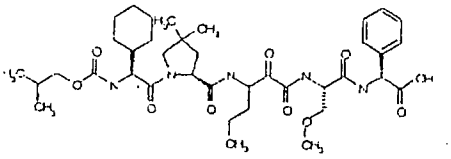


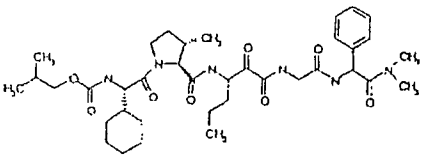


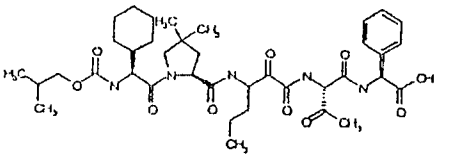
5

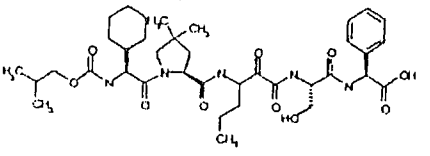


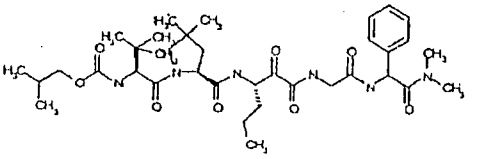
001697

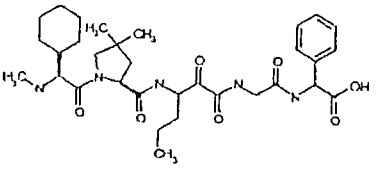






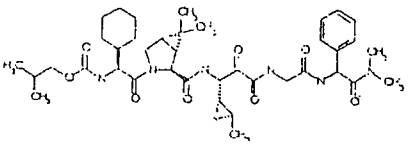


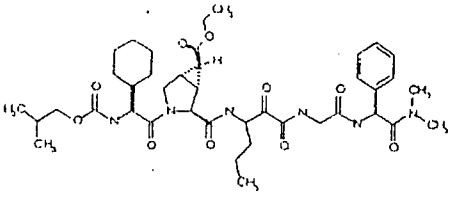


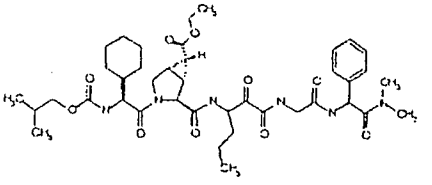


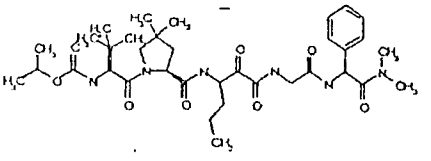
89

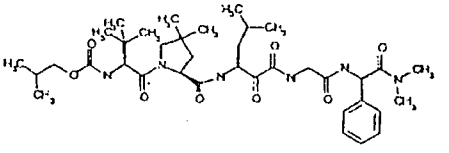
001698

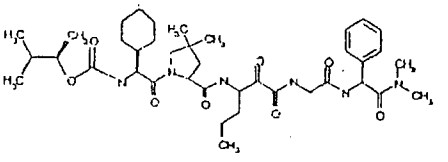




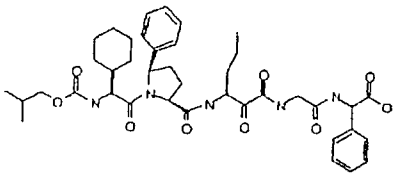


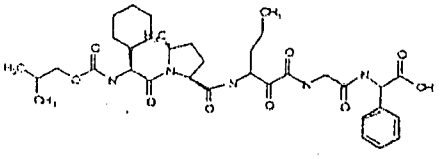


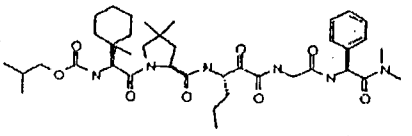


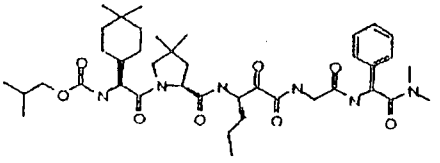


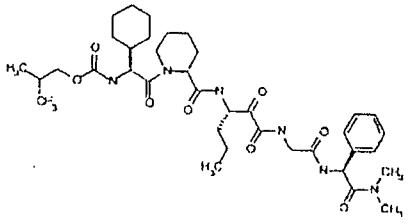
001699





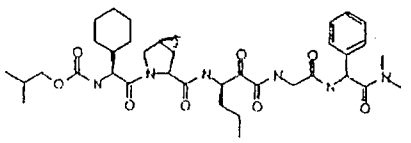


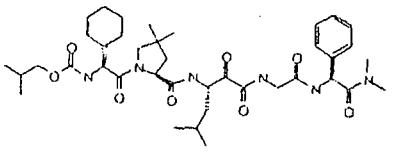


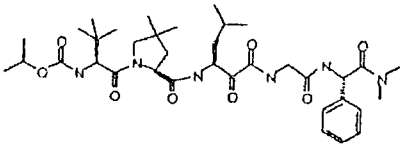


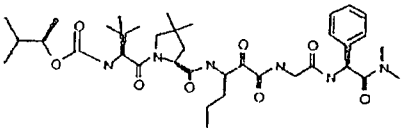
5

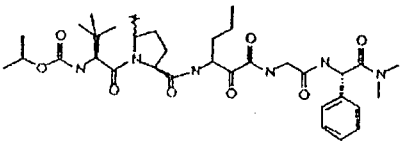
301790

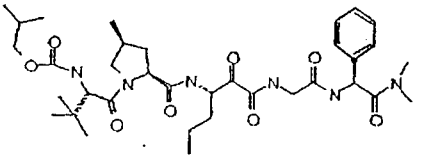




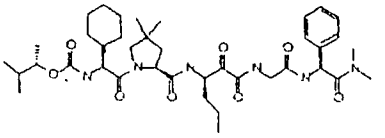


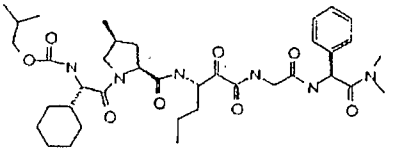


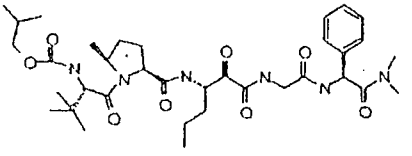


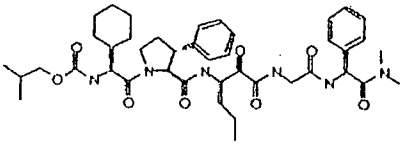


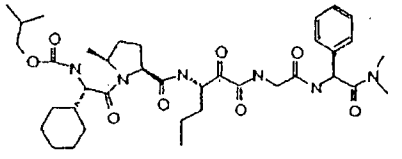
001701



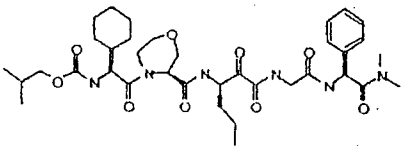






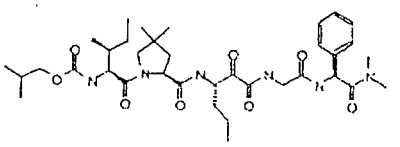


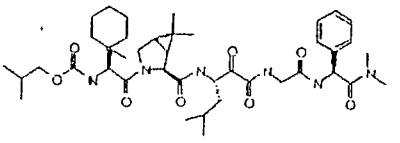
5

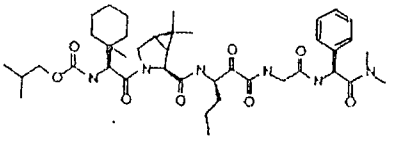


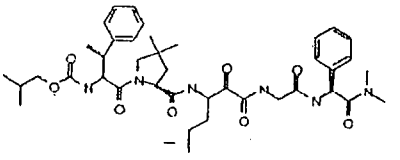
93

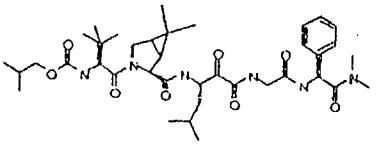
001702

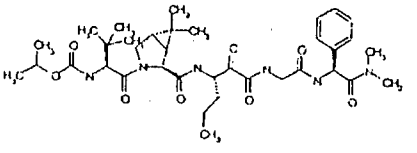






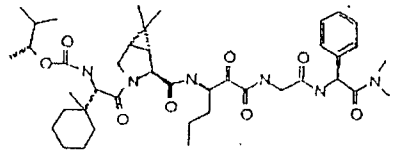


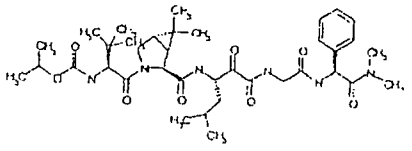


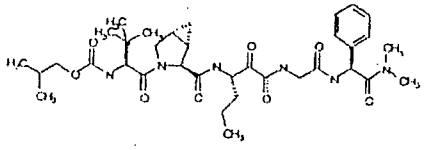


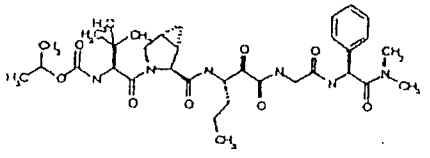
94

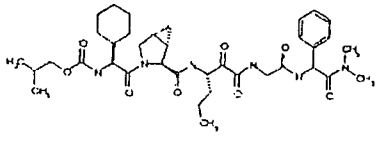
001703

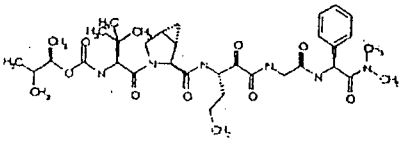






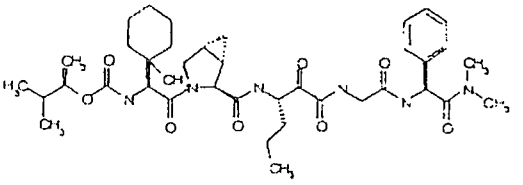






95

001704



Dependiendo de su estructura, los compuestos de la invención pueden formar sales aceptables para uso farmacéutico con ácidos orgánicos o inorgánicos, o bases orgánicas o inorgánicas. Los ejemplos de ácidos apropiados para dicha formación de sales son el ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, malónico, salicílico, málico, fumárico, succínico, ascórbico, maleico, metansulfónico y otros ácidos minerales y carboxílicos, conocidos por aquellos expertos en el arte. Para la formación de sales con bases, las bases apropiadas son, por ejemplo, NaOH, KOH, NH_4OH, hidróxido de tetraalquilamonio, y similares.

En otra realización, esta invención suministra composiciones farmacéuticas que comprenden los péptidos de la invención como ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas, comprenden, en general de un modo adicional, un diluyente vehículo, excipiente o vehículo aceptable para uso farmacéutico (denominado colectivamente aquí como materiales vehículo). Debido a su actividad inhibidora de HCV, dichas composiciones farmacéuticas poseen utilidad en el tratamiento de la hepatitis C y trastornos relacionados.

Aún en otra realización, la presente invención describe métodos para preparar composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención como ingrediente activo. En las composiciones farmacéuticas y los métodos de la presente invención, los ingredientes activos se administrarán, normalmente, en una mezcla con materiales vehículos apropiados, seleccionados de modo apropiado con respecto a la forma de administración pretendida, es

96

001705

decir, comprimidos orales, cápsulas (ya sea con relleno sólido, con relleno semisólido o con relleno líquido), polvos para constitución, geles orales, elixires, gránulos dispersables, jarabes, suspensiones, y similares, y son consistentes con las prácticas farmacéuticas convencionales. Por ejemplo, para administración oral en la forma de comprimidos o cápsulas, el componente de droga activo puede combinarse con cualquier vehículo inerte no tóxico de administración oral aceptable para uso farmacéutico, como lactosa, almidón, sacarosa, celulosa, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, talco, manitol, alcohol etílico (formas líquidas), y similares. Más aún, cuando se deseen o se necesiten, se pueden incorporar a la mezcla, además, agentes aglutinantes, lubricantes, desintegrantes y agentes colorantes. Los polvos y los comprimidos pueden estar formados de aproximadamente 5 a aproximadamente 95 por ciento de la composición de la invención. Los aglutinantes apropiados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas como acacia, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol y ceras. Entre los lubricantes se pueden mencionar, para utilizar en estas formas de aplicación de la dosis, ácido bórico, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, y similares. Los desintegrantes incluyen almidón, metilcelulosa, goma guar y similares.

Los agentes edulcorantes y saborizantes y los conservantes también pueden incorporarse cuando resulte apropiado. Algunos de los términos mencionados anteriormente, es decir, desintegrantes, diluyentes, lubricantes, aglutinantes y similares, se describen con más detalle a continuación.

En forma adicional, las composiciones de la presente invención pueden formularse en forma de liberación prolongada para suministrar la liberación controlada de cualquiera de los componentes, ya sea uno o más, o ingredientes activos, para optimizar los efectos terapéuticos, es decir, la actividad de

UU1706

inhibición de HCV y similares. Las formas apropiadas de aplicación de la dosis para la liberación prolongada incluyen los comprimidos en capas que contienen capas de tasas variables de desintegración o matrices poliméricas de liberación controlada impregnadas con los componentes activos y tienen la forma de comprimido o cápsulas que contienen dichas matrices poliméricas porosas impregnadas o encapsuladas.

Las preparaciones de forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Como ejemplo se pueden mencionar agua o soluciones de agua-propilenglicol para las inyecciones parenterales o el agregado de edulcorantes y suavizantes para las soluciones, suspensiones y emulsiones orales. Las preparaciones de forma líquida también pueden incluir soluciones para administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol apropiadas para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden encontrarse combinados con un vehículo aceptable para uso farmacéutico como gas inerte comprimido, por ejemplo, nitrógeno.

Para preparar supositorios, primero se mezcla una cera de bajo punto de fusión, como una mezcla de glicéridos de ácido graso como manteca de cacao, y se dispersa el ingrediente activo en forma homogénea por agitación o un proceso de mezclado similar. La mezcla homogénea fundida luego se vierte en moldes de tamaño conveniente, se los deja enfriar y, por consiguiente, solidificar.

También se incluyen las preparaciones de forma sólida que tienen como finalidad convertirse, apenas antes de su uso, en preparaciones de forma líquida tanto para administración oral como parenteral. Dichas formas líquidas incluyen las soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la invención también pueden aplicarse por vía transdérimica. Las composiciones de aplicación transdérmica pueden tomar la

98

001707

forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden incluirse parche transdérmico del tipo matriz o con reservorio como se conocen en para este fin.

Con preferencia, el compuesto se administra en forma oral, intraver subcutánea.

Con preferencia, la preparación farmacéutica es una forma de apli unitaria de la dosis. En dicha forma, la preparación se subdivide en unitarias de tamaño apropiado que contienen cantidades apropiadas componentes activos, por ejemplo, una cantidad efectiva para lograr el prc deseado.

La cantidad de composición activa de la invención en una dosis unit preparación puede variar, generalmente, o ajustarse, de aproximadamen miligramo a aproximadamente 1.000 miligramos, con preferenci aproximadamente 1,0 miligramos a aproximadamente 950 miligramos, con preferencia de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 500 miligran típicamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 250 miligramc acuerdo con la aplicación en particular. La dosificación real empleada variar dependiendo de la edad, el sexo, el peso del paciente y la severidac condición que debe tratarse. Dichas técnicas son conocidas para ac personas con experiencia en el arte.

En general, la forma de dosificación oral en humanos que contie ingredientes activos puede administrarse 1 ó 2 veces por día. La cantid frecuencia de administración se regularán de acuerdo con el criterio del mé cargo. Un régimen de dosificación diaria generalmente recomendado variar de aproximadamente 1,0 miligramo a aproximadamente 1.000 milig por día, en dosis únicas o divididas.

Algunos términos útiles se describen a continuación:

99

001708

Cápsula - Se refiere a un contenedor o recinto especial realizado de metilcelulosa, alcoholes polivinílicos, o gelatinas desnaturalizadas o almidón para sostener o contener las composiciones que comprenden los ingredientes activos. Las cápsulas de recubrimiento duro normalmente están realizadas con mezclas de gelatinas de piel de cerdo y hueso de resistencia de gel relativamente elevada. La cápsula en sí misma puede contener pequeñas cantidades de colorantes, agentes opacantes, plastificadores y conservantes.

Comprimido - se refiere a una forma de dosificación sólida comprimida o moldeada que contiene los ingredientes activos con diluyentes apropiados. El comprimido puede prepararse por compresión de las mezclas o granulaciones obtenidas por granulación húmeda, granulación seca o por compactación.

Gel oral - se refiere a los ingredientes activos dispersos o solubilizados en una matriz hidrofílica semisólida.

Polvo para constitución se refiere a mezclas de polvos que contienen los ingredientes activos y diluyentes apropiados que pueden suspenderse en agua o jugos.

Diluyente - se refiere a sustancias que usualmente forman la porción mayor de la composición o forma de dosificación. Los diluyentes apropiados incluyen azúcares, como latosa, sacarosa, manitol y sorbitol; almidones derivados del trigo, el maíz, el arroz y la papa; y celulosas como la celulosa microcristalina. La cantidad de diluyente en la composición puede variar de aproximadamente 10 a aproximadamente 90% en peso del total de la composición, con preferencia de aproximadamente 25 a aproximadamente 75%, con mayor preferencia de aproximadamente 30 a aproximadamente 60% en peso, aún con mayor preferencia de aproximadamente 12 a aproximadamente 60%.

Desintegrante - se refiere a materiales agregados a la composición para ayudar a romperla (desintegrarla) y liberar los medicamentos. Los desintegrantes

apropiados incluyen almidones: almidones modificados "solubles en agua fría" como almidón de carboximetilo sodio; gomas naturales y sintéticas como vaina de acacia, caraya, guar, tragacanto y agar; derivados de la celulosa, como metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica; celulosas microcristalinas y celulosas microcristalinas entrecruzadas como croscarmelosa de sodio; alginatos como ácido algínico y alginato de sodio; arcillas como bentonitas; y mezclas efervescentes. La cantidad de desintegrante en la composición puede variar de aproximadamente 2 a aproximadamente 15% en peso de la composición, con mayor preferencia de aproximadamente 4 a aproximadamente 10% en peso.

Aglutinante - Se refiere a sustancias que unen o "pegan" los polvos y los hacen cohesivos mediante la formación de gránulos, sirviendo así como el "adhesivo" en la formulación. Los aglutinantes agregan fuerza cohesiva ya disponible en el diluyente o el agente volumétrico. Los aglutinantes apropiados incluyen azúcares como sacarosa; almidones derivados del trigo, el maíz, el arroz y la papa; gomas naturales como acacia, gelatina y tragacanto; derivados de las algas marinas como ácido algínico, alginato de sodio y alginato de calcio y amonio; materiales a base de celulosa como metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica e hidroxipropilmetilcelulosa; polivinilpirrolidona; y agentes inorgánicos como silicato de magnesio y aluminio. La cantidad de aglutinante presente en la composición puede variar de aproximadamente 2 a aproximadamente 20% en peso de la composición, con mayor preferencia de aproximadamente 3 a aproximadamente 10% en peso, aún con mayor preferencia de aproximadamente 3 a aproximadamente 6% en peso.

Lubricante - se refiere a una sustancia incorporada a la forma de dosificación para permitir que el comprimido, los gránulos, etc., luego de comprimirlos, se liberen del molde o troquel mediante fricción o desgaste reductor. Los lubricantes apropiados incluyen estearatos metálicos como

estearato de magnesio, estearato de calcio o estearato de potasio; ácido esteárico; ceras de punto de fusión elevado; y lubricantes solubles en agua como cloruro de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, oleato de sodio, polietilenglicoles y d'l-eucina. Los lubricantes se agregan, en general, en el último paso antes de la compresión, ya que deben estar presentes en la superficie de los gránulos y entre ellos y las partes de la prensa para comprimidos. La cantidad de lubricante presente en la composición puede variar de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 5% en peso de la composición, con preferencia de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2%, con mayor preferencia de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1,5% en peso.

Deslizante - material que evita la formación de tortas y mejora las características de fluidez de las granulaciones, de modo tal que el flujo es suave y uniforme. Los deslizantes apropiados incluyen dióxido de silicona y talco. La cantidad de deslizante presente en la composición puede variar de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% en peso de la composición total, con preferencia de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2% en peso.

Agentes colorantes - excipientes que suministran coloración a la composición o forma de aplicación de la dosis. Dichos excipientes pueden incluir colorantes de grado alimenticio y colorantes de grado alimenticio adsorbidos en un adsorbente apropiado como arcilla u óxido de aluminio. La cantidad de agente colorante puede variar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5% en peso de la composición, con preferencia de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1%.

Biodisponibilidad - se refiere a la tasa y la extensión hasta la cual la droga activa o el grupo funcional terapéutico se absorbe en la circulación sistémica a partir de una forma de dosificación administrada, si se compara con un estándar o control.

Los métodos convencionales para preparar comprimidos son conocidos. Dichos métodos incluyen métodos secos como la compresión directa y la compresión de la granulación producida por compactación, o los métodos húmedos u otros procedimientos especiales. Los métodos convencionales para realizar otras formas para administración como, por ejemplo, cápsulas, supositorios y similares, son conocidos, también, en el arte.

Otra realización de la invención describe el uso de las composiciones farmacéuticas que se describieron anteriormente para el tratamiento de enfermedades como, por ejemplo, la hepatitis C y similares. El método comprende la administración de una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de la invención a un paciente que sufre de dicha enfermedad o enfermedades y que necesite dicho tratamiento.

Aún en otra realización, los compuestos de la invención pueden usarse para el tratamiento del HCV en humanos en modo de monoterapia o como modo de tratamiento combinado (por ejemplo, combinación dual, combinación mixta, etc.) como, por ejemplo, en combinación con agentes antivirales y/o agentes de modulación inmunológica. Algunos ejemplos de dichos agentes antivirales y/o moduladores inmunológicos incluyen Ribavirin (de Schering-Plough Corporation, Madison, New Jersey) y Levovirin™ (de ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, California), VP 50406™ (de Viropharma, Incorporated, Exton, Pennsylvania), ISIS 14803™ (de ISIS Pharmaceuticals, Carlsbad, California), Heptazyme™ (de Ribozyme Pharmaceuticals, Boulder, Colorado) VX497™ (de Vertex Pharmaceuticals, Cambridge, Massachusetts), Thymosin™ (de SciClone Pharmaceuticals, San Mateo, California), Maxamine™ (Maxim Pharmaceuticals, San Diego, California), micofenolato mofetilo (de Hoffman-LaRoche, Nutley, New Jersey), interferon (como, por ejemplo, interferon-alfa, conjugados de interferon alfa-PEG) y similares. Los "conjugados de interferon alfa-PEG" son moléculas de

001712

interferon alfa adheridas en forma covalente a una molécula de PEG. Los conjugados de interferon alfa-PEG ilustrativos incluyen interferon alfa-2a (Roferon™, de Hoffman La-Roche, Nutley, New Jersey) en forma de interferon alfa-2a pegilado (por ejemplo, comercializado con la marca Pegasys™), interferon alfa-2b (Intron™, de Schering-Plough Corporation) en forma de interferón alfa-2b pegilado (por ejemplo, comercializado con la marca PEG-Intron™), interferon alfa-2c (Berofor Alpha™, de Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Alemania) o interferon de consenso definido por la determinación de una secuencia de consenso de interferon alfa de formación natural (Infergen™; de Amgen, Thousand Oaks, California).

Como se indicó anteriormente, la invención incluye también tautómeros, rotámeros, enantiómeros y otros estereoisómeros de los compuestos de la invención. Así, como lo puede apreciar una persona con experiencia en el arte, algunos de los compuestos de la invención pueden existir en formas isoméricas apropiadas. Dichas variaciones se contemplan dentro del alcance de la invención.

Otra realización de la invención describe un método para realizar los compuestos que se describieron aquí. Los compuestos pueden prepararse mediante varias técnicas conocidas en el arte. Los procedimientos ilustrativos representativos se definen en los siguientes esquemas de reacción. Se comprenderá que mientras que los siguientes esquemas ilustrativos describen la preparación de algunos compuestos representativos de la invención, la sustitución apropiada de cualquiera de los amino ácidos, ya sea naturales o no naturales, producirá la formación de los compuestos deseados sobre la base de dicha sustitución. Dichas variaciones se contemplan dentro del alcance de la invención.

001713

Las abreviaturas que se utilizan en las descripciones de los esquemas, las preparaciones y los ejemplos que siguen, son:

THF: Tetrahidrofurano:

Dioxane: Dioxano

DMF: *N,N*-Dimetilformamida

EtOAc: Acetato de etilo

AcOH: Ácido acético

HOOBt: 3-hidroxi-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona

EDCI: clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

NMM: N-metilmorfolina

ADDP: 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina

DEAD: Dietilazodicarboxilato

MeOH: Metanol

EtOH: Etanol.

Et_2O: Éter dietílico

DMSO: Dimetilsulfóxido

HOBt: N-Hidroxibenzotriazol

PyBrOP: Hexafluorofosfato de Bromo-*tris*-pirrolidinofosfonio

DCM: Diclorometano

DCC: 1,3-diclohexilcarbodiimida

TEMPO: 2,2,6,6-Tetrametil-1-piperidiniloxi

Phg: Fenilglicina

Chg: Ciclohexilglicina

Bn: Bencilo

Bzl: Bencilo

Et: Etilo

Ph: Fenilo

001714

iBoc: isobutoxicarbonilo

iPr: isopropilo

^{t}Bu o Bu^{t}: *ter*butilo

Boc: terbutoxicarbonilo

Cbz: Benciloxicarbonilo

Cp: Ciclopentildienilo

Ts: p-toluensulfonilo

Me: Metilo

HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

DMAP: 4-N,N-dimetilaminopiridina

Bop: Benxotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)hexafluorofosfato

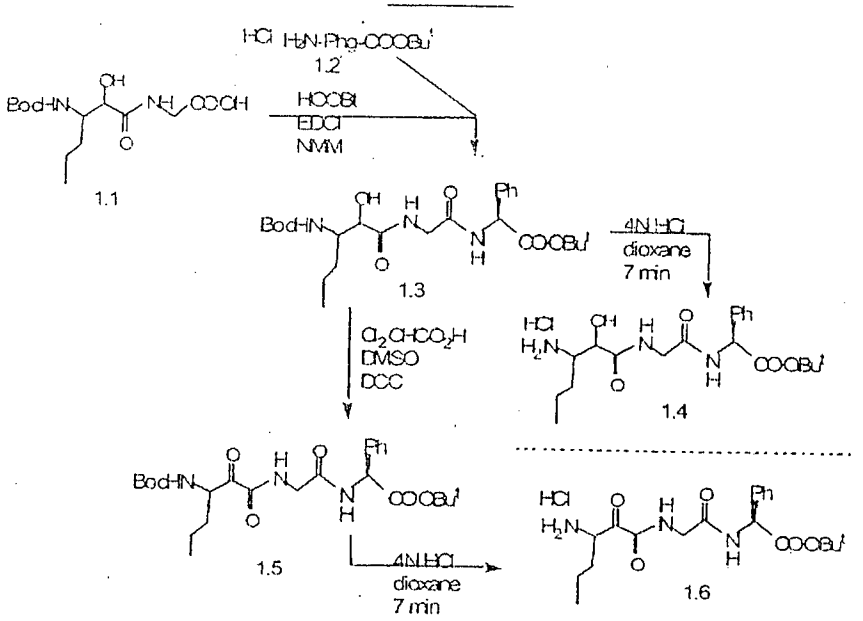
Esquemas de Preparación General:

Los siguientes esquemas describen los métodos de síntesis de bloques formadores de intermediarios:

106

001715

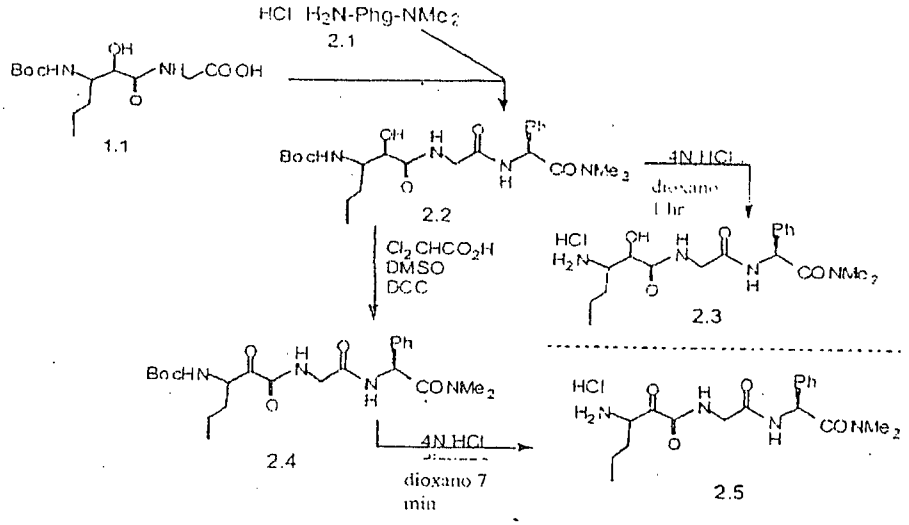
Esquema 1



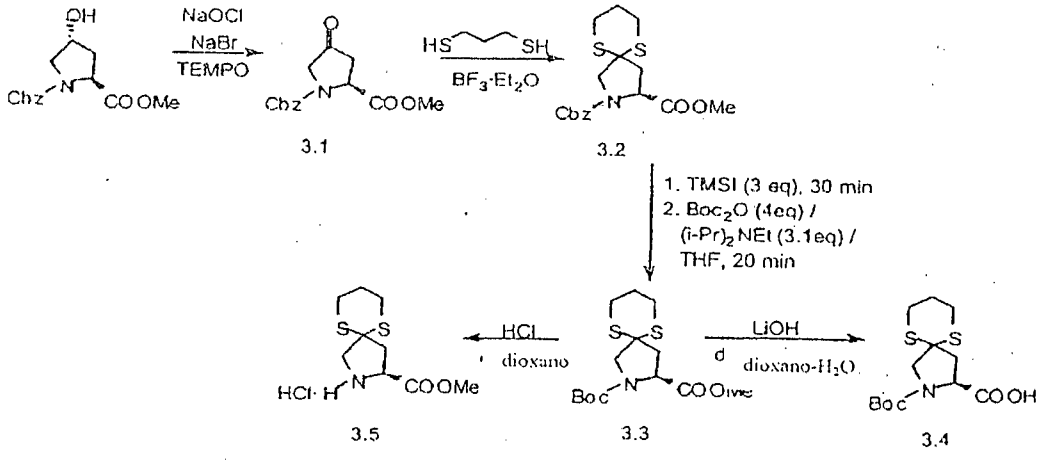
107

001716

Esquema 2

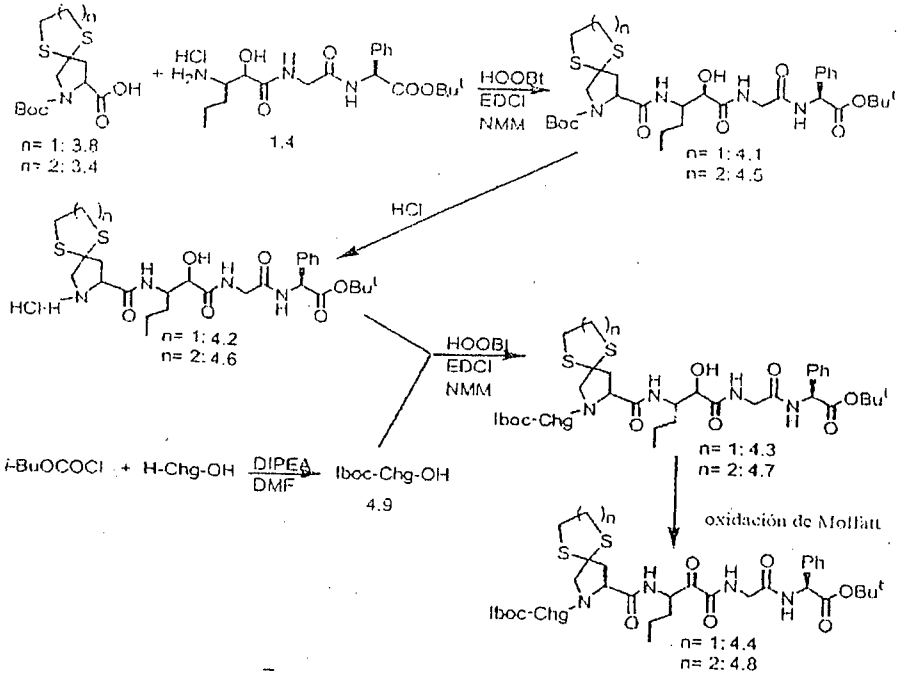


Esquema 3



001717

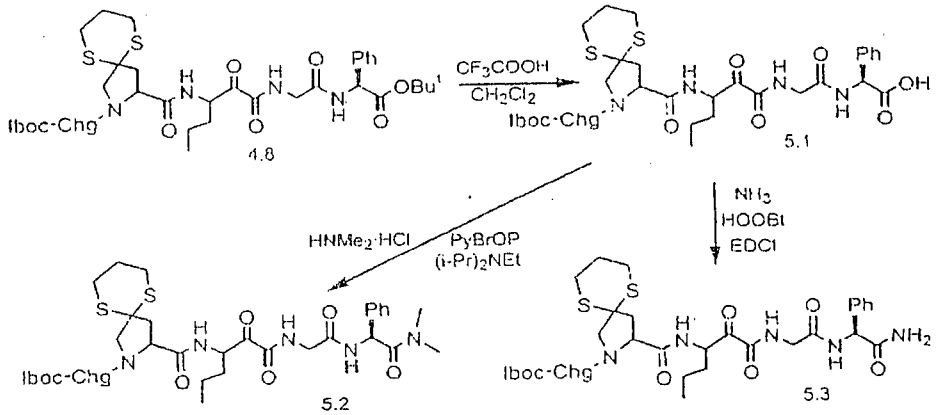
Esquema 4



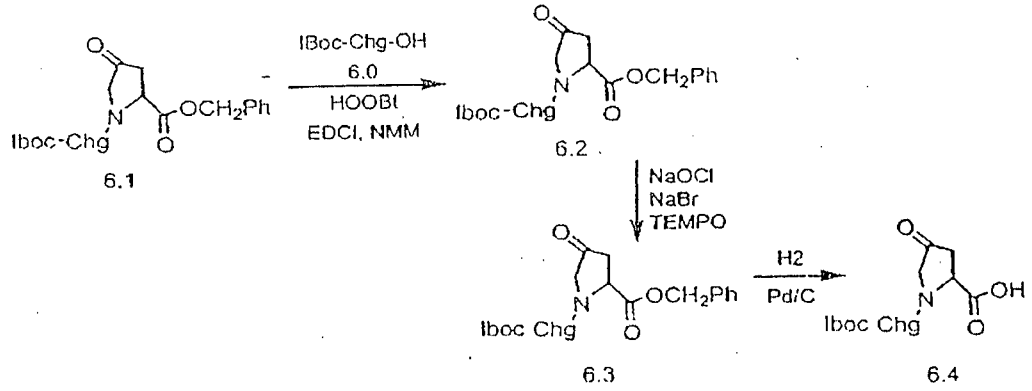
109

001718

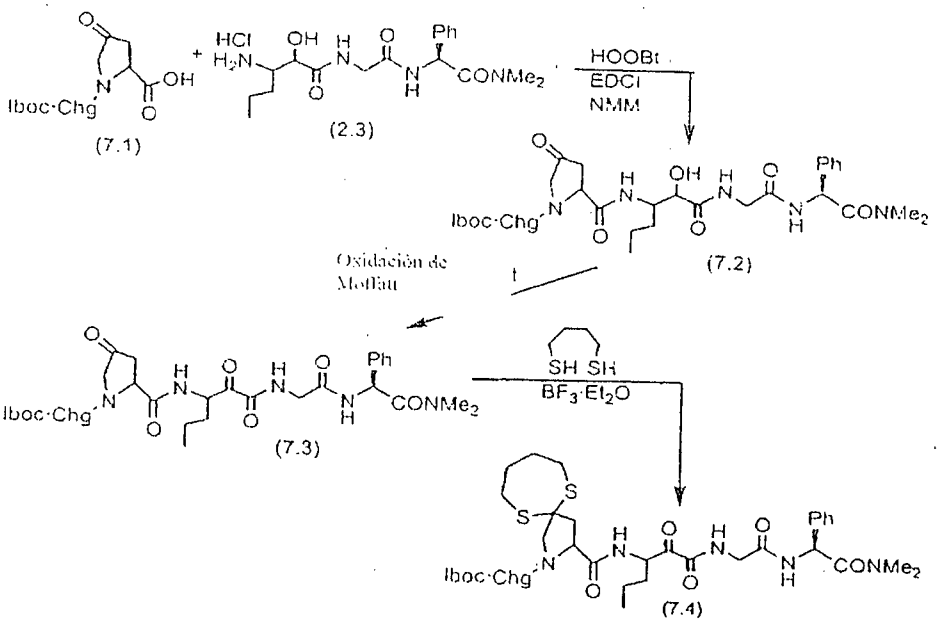
Esquema 5



Esquema 6

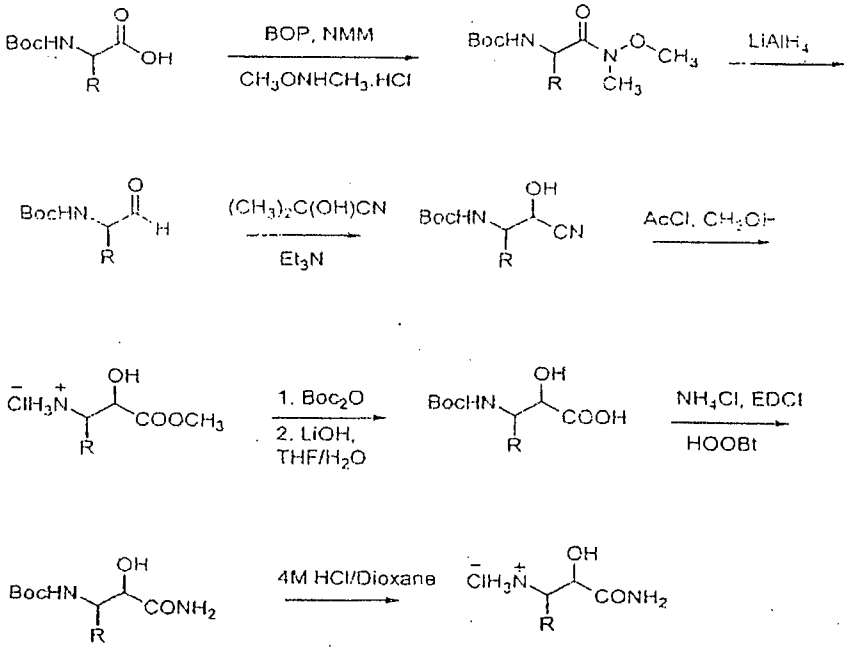


Esquema 7

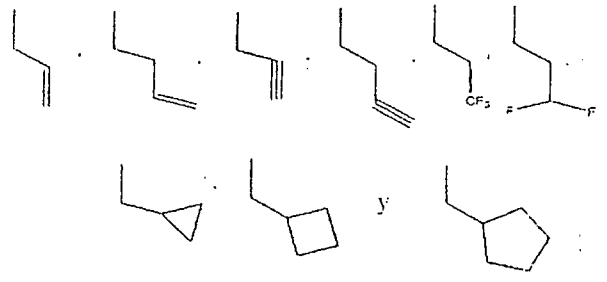

Iboc-Chg
(7.1)
HCl
H2N
OH
Ph
CONMe2
(2.3)
HOOBt
EDCI
NMM
(7.2)
Oxidación de
Moffatt
(7.3)
SH SH
BF3·Et2O
(7.4)

Esquema 8

001720



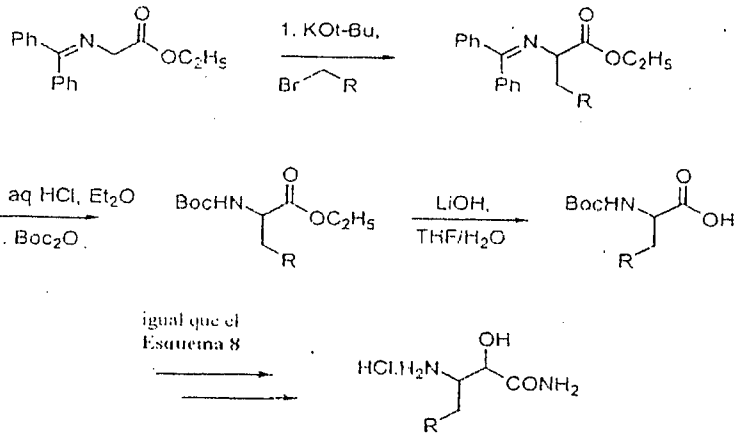
donde R =



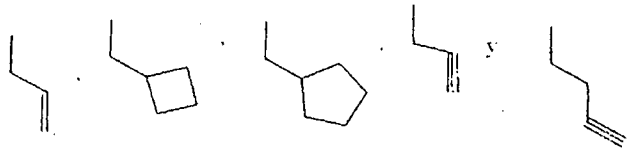
y

Esquema 9

001721

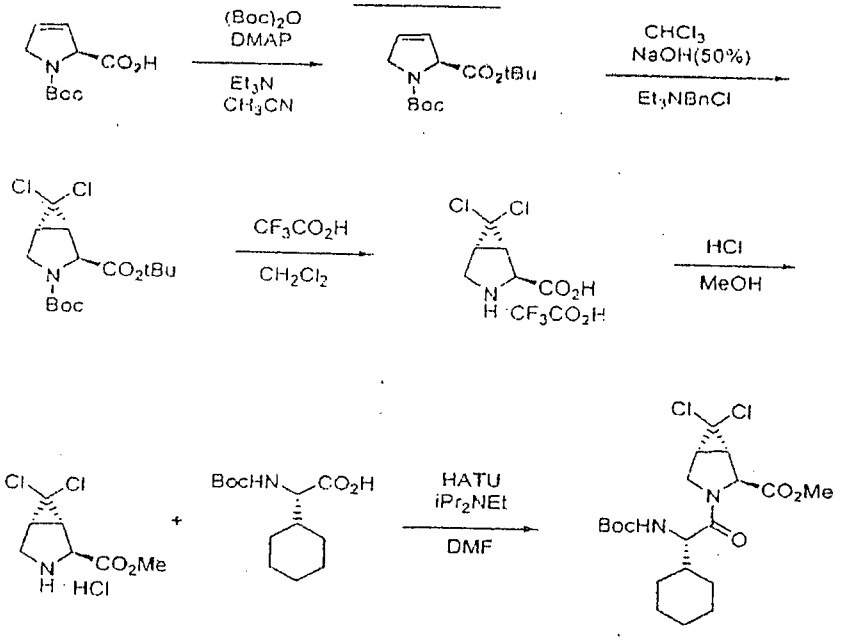


donde R=



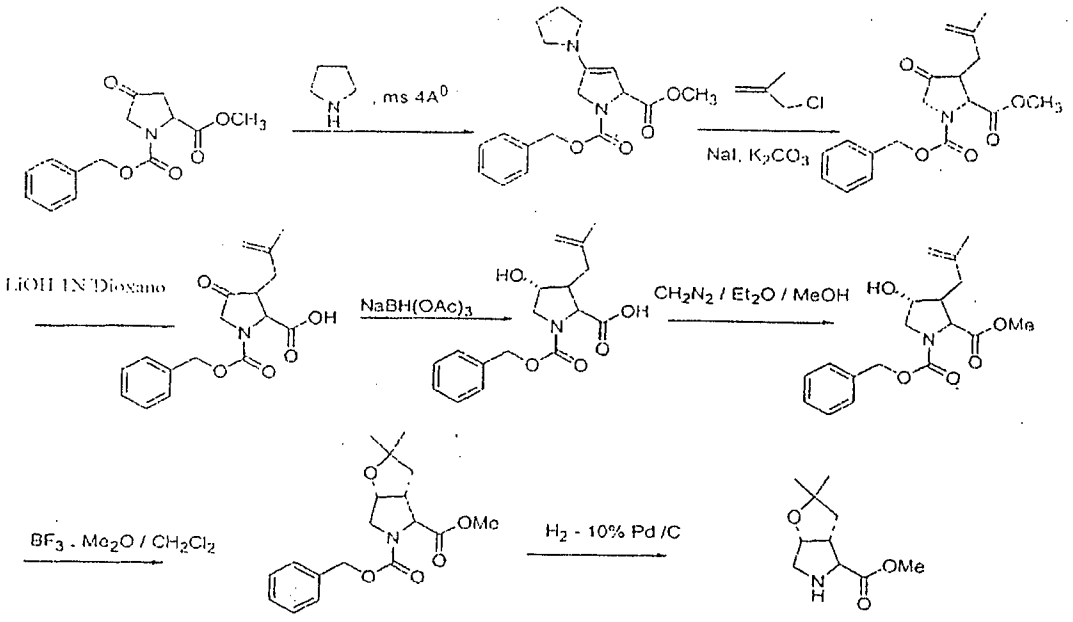
Esquema 10

001722

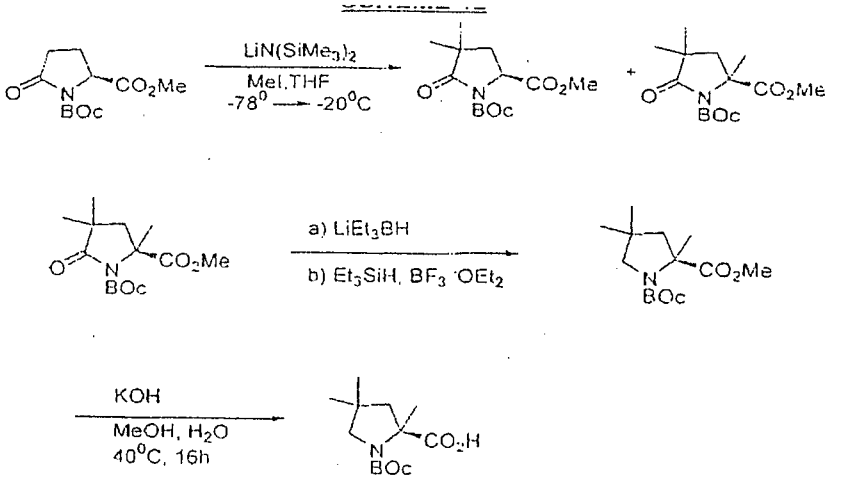


001723

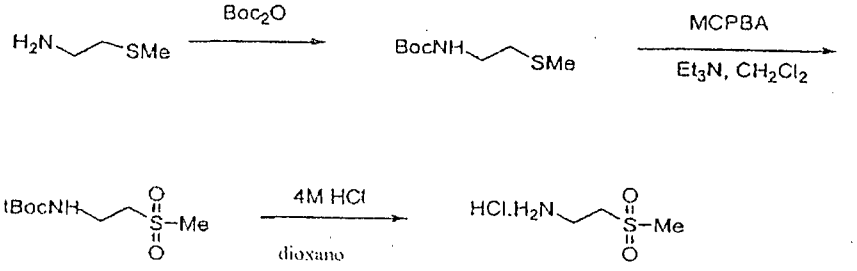
Esquema 11



Esquema 12



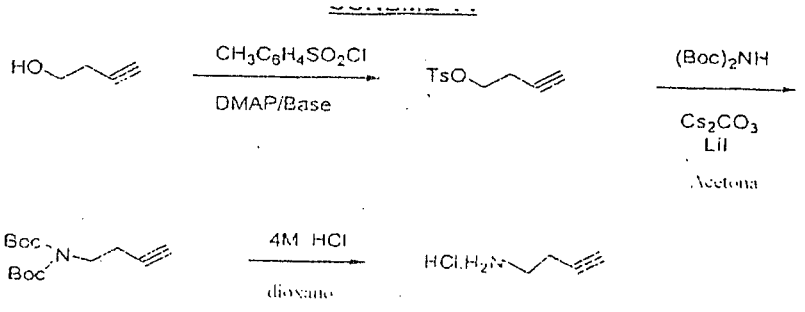
Esquema 13



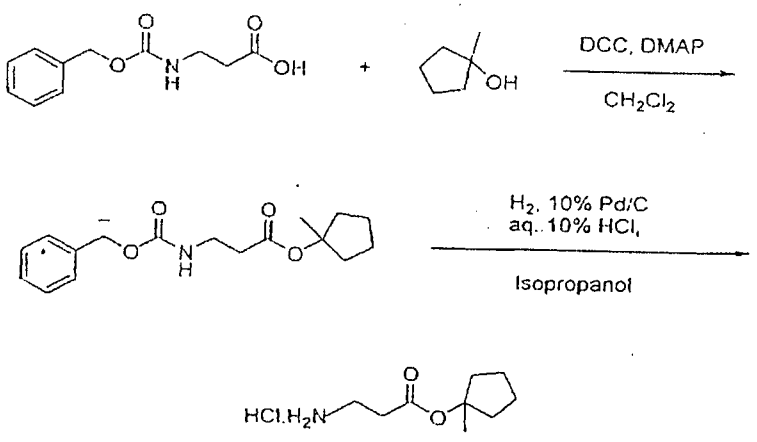
116

001725

Esquema 14



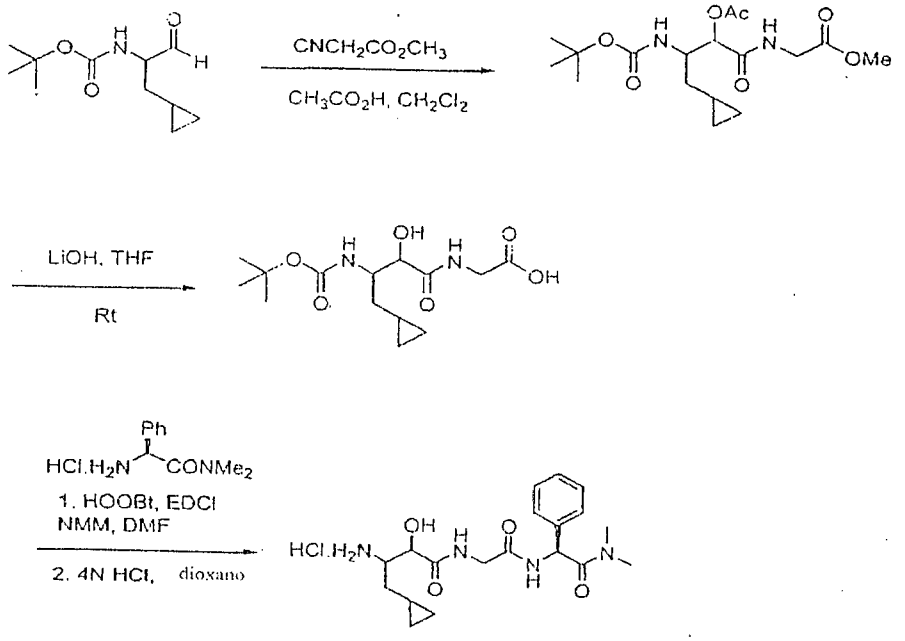
Esquema 15



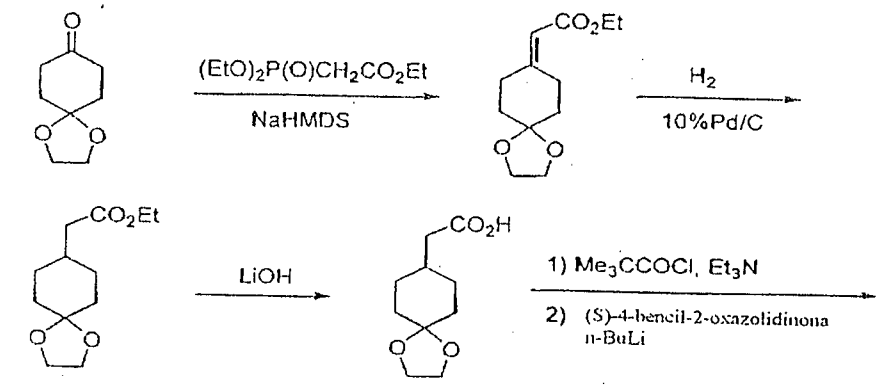
117

001726

Esquema 16

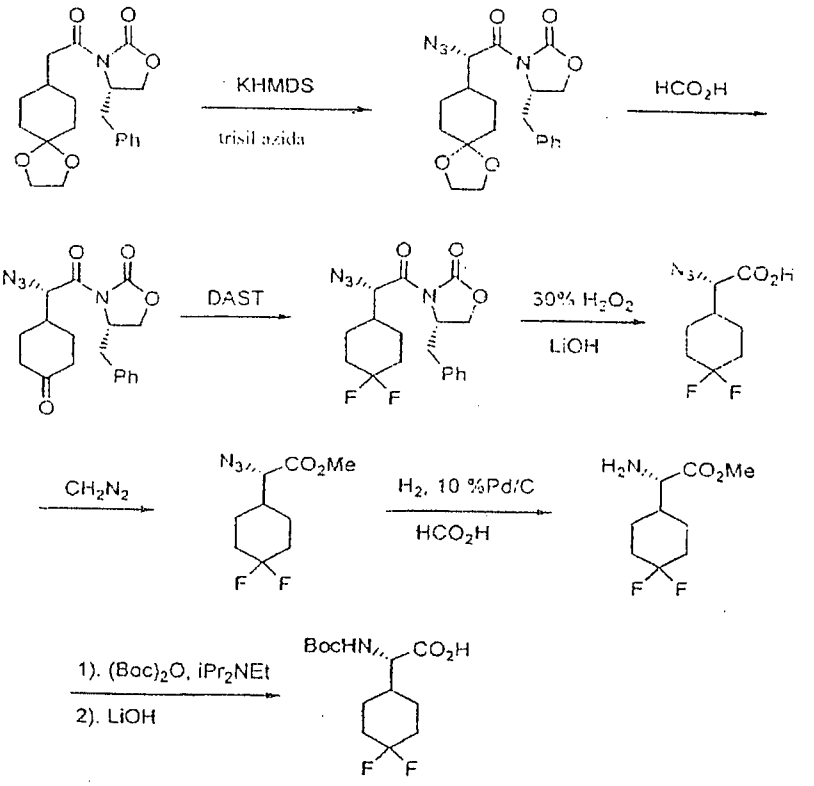


Esquema 17



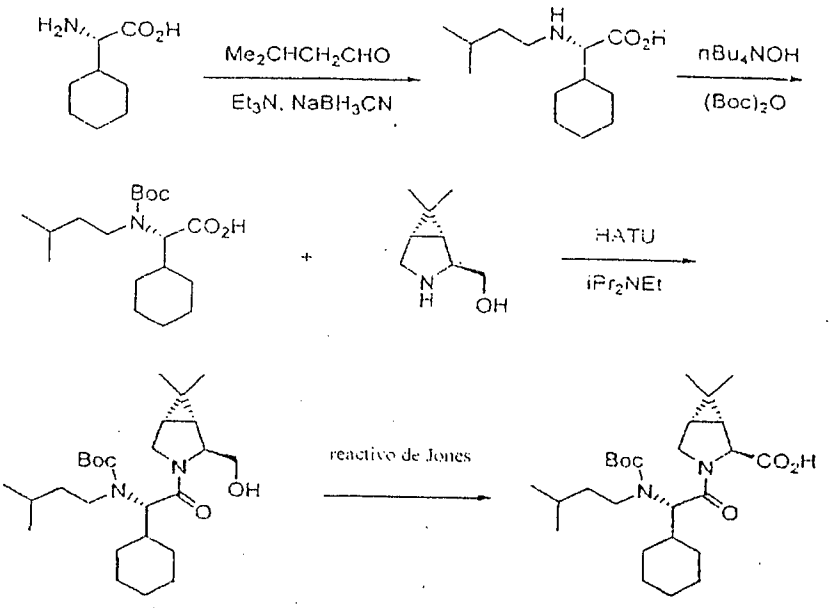
118

001727

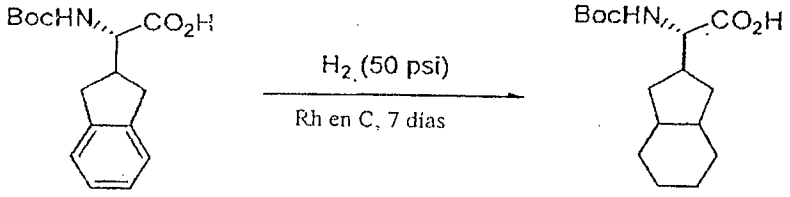

KHMDS
trisil azida
HCO2H
DAST
30% H2O2
LiOH
CH2N2
H2, 10 %Pd/C
HCO2H
1). (Boc)2O, iPr2NEt
2). LiOH

091728

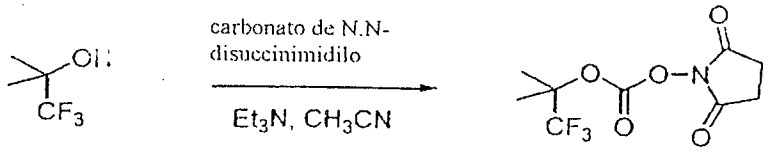
Esquema 18



Esquema 19



Esquema 20



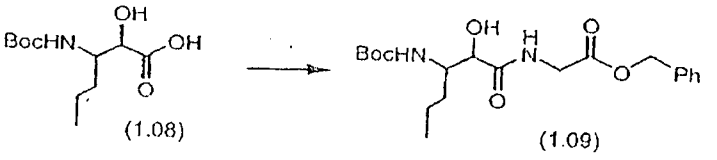
120

001729

Preparación de los Intermediarios:

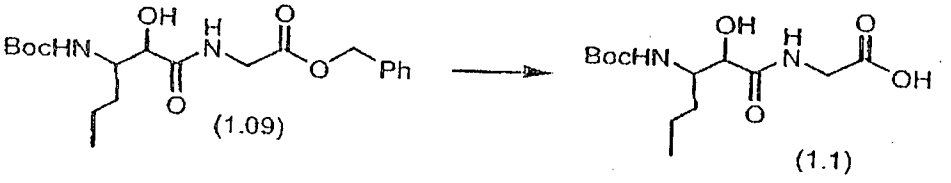
Ejemplo de Preparación 1

Paso A: Compuesto (1.1)



A una solución agitada del Compuesto (1.08) (3,00 g, 12,0 mmol (S. L. Harbeson *et al.* *J.Med.Cem.* 37 No. 18 (1994) 2918-2929) en DMF (15 mL) y CH_2Cl_2 (15 mL) a -20°C se agregó HOOBt (1,97 g, 12,0 mmol), N-metilo morfolino (4,0 mL, 36,0 mmol) y EDCI (2,79 g, 14,5 mmol) y se agitó durante 10 minutos, seguido de el agregado de HCl.H_2N-Gly-OBn (2,56 g, 13,0 mmol). La solución resultante se agitó a -20°C durante 2 hrs, se mantuvo refrigerada durante la noche y luego se concentró hasta secar, seguido de la dilución con EtOAc (150 mL). La solución de EtOAc luego se lavó dos veces con $NaHCO_3$ saturado, H_2O, H_3PO_4 al 5%, salmuera, se secó en N_a2SO_4, se filtró y se concentró hasta secar para dar el Compuesto (1.09) (4,5 g, 94%). LRMS m/z MH+= 395,1.

Paso B: Compuesto (1.1)



Una solución del compuesto (1.09) (7,00 g, 17,8 mmol) en etanol absoluto (300 mL) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno en presencia de Pd-C (300 mg, 10%). El progreso de la reacción se siguió mediante TLC

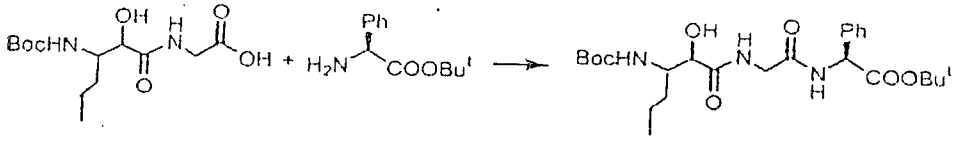
(2)

001730

Luego de 2 h, la mezcla se filtró a través de un tapón de celite y la solución resultante se concentró al vacío para dar el compuesto (1 .1) (5,40 g, cuantitativo). LRMS m/z MH^+= 305,1.

Ejemplo de preparación 2

Paso A Compuesto (1.3)



(1.1) (1.2) (1.3)

Una mezcla del compuesto (1.1) del Ejemplo de preparación 1, Paso B anterior (1 eq.), Compuesto (1.2) (de Novabiochem, Catálogo No. 04-12-5147) (1.03 eq.), HOOBt (1.03 eq.), N-metilomorfoleno (2.2 eq.), y dimetiloformamida (70 mL/g) se agitó a -20°C. EDCI (1.04 eq.) se agregó y la reacción se agitó durante 48 hr. La mezcla de reacción se vertió en KH_2PO_4 acuoso al 5 % y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con K_2CO_3 acuoso frío al 5%, luego KH_2PO_4 acuoso al 5%, luego salmuera, y la capa orgánica se secó en $MgSO_4$ anhidro. La mezcla se filtró, luego se evaporó y el filtrado se secó al vacío, el residuo se trituró con Et2O-hexano, y se filtró para dejar el compuesto del título (1.3) (86% de rendimiento), $C_{25}H_{39}N_3O_7$ (493,60), espec. de masa (FAB) M+1 = 494,3.

Paso B Compuesto (1.4)

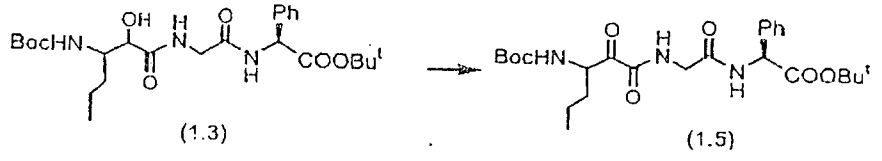


(1.3) (1.4)

El Compuesto (1.3) del Ejemplo de preparación 2, Paso A (3,0 g) se trató con HCl 4N /dioxano (36 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 7 min. La mezcla se vertió en 1,5 L de hexano frío (5°C) y se agitó, luego se lo dejó enfriar durante 0,5 hr. La mezcla se filtró por succión en una atmósfera seca, y el sólido recolectado se secó en forma adicional para lograr el compuesto del título (1.4) (2,3 g, 88% de rendimiento), $C_{20}H_{31}N_3O_5.HCl$, H^1 NMR (DMSO-d_6/NaOD) δ 7,38 (m, 5H), 5,25 (m, 1H), 4,3-4,1 (m, 1H), 3,8 (m, 2H), 3,4-3,3 (m, oscurecido con D_2O), 1,7-1,1 (m, 4H), 1,35 (s, 9H), 0,83 (m, 3H).

Ejemplo de preparación 3

Compuesto (1.5)



(1.3) (1.5)

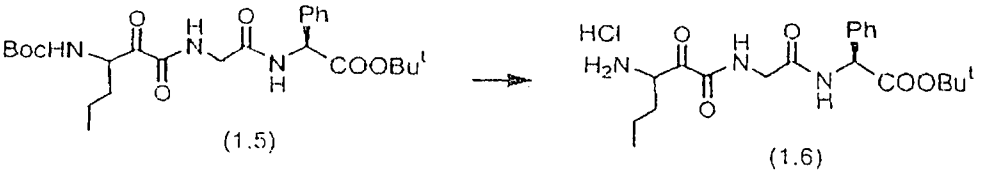
El Compuesto (1.3) del Ejemplo de preparación 2, Paso A, se trató en esencia, de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 7, Paso A que sigue para obtener el Compuesto (1.5).

Ejemplo de preparación 4

Compuesto (1.6)

193

001732

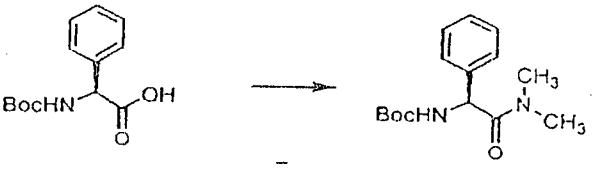


(1.5) (1.6)

El Compuesto (1.5) del Ejemplo de preparación 3, se trató en esencia, de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 2, Paso B, para obtener el Compuesto (1.6).

Ejemplo de preparación 5

Paso A Compuesto (2.09)

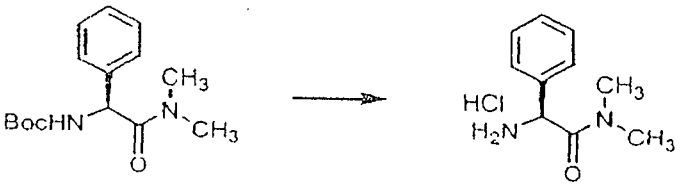


(2.08) (2.09)

A una solución de clorhidrato de dimetilamina (1,61 g, 19,7 mmol), N-Boc-fenilglicina, el Compuesto (2.08) (4,50 g, 17,9 mmol, Bachem Co. # A-2225), HOOBt (3,07 g, 18,8 mmol) y EDCI (4,12 g, 21,5 mmol) en DMF anhidro (200 mL) y CH_2Cl_2 (150 mL) a -20°C se agregó NMM (5,90 mL, 53,7 mmol). Luego de agitarse a esta temperatura durante 30 min., la mezcla de reacción se mantuvo en un congelador durante la noche (18 h). Luego se lo dejó entibiar hasta lograr la temperatura ambiente, y se agregaron EtOAc (450 mL), salmuera (100 mL) y H_3PO_4 al 5% (100 mL). Luego de separar las capas, la capa orgánica se lavó con H_3PO_4 al 5% (100 mL), solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 X 150 mL), agua (150 mL), y salmuera (150 mL), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío para obtener el Compuesto (2.09) (4,86 g) como sólido blanco, que se usó sin purificación adicional.

Paso B Compuesto (2.1)

001733

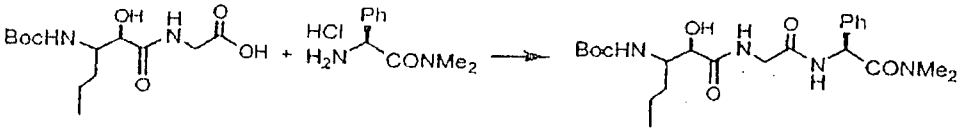


(2.09) (2.1)

El Compuesto (2.09) del Ejemplo de preparación 5, Paso A (4.70 g, en bruto) se disolvió en HCl 4N (60 mL, 240 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente. Se monitoreó el progreso de la reacción por medio de TLC. Luego de 4 h, la solución se concentró al vacío para lograr el Compuesto (2.1) como un sólido blanco que se usó en la próxima reacción sin purificación adicional. LRMS m/z MH^+= 179,0.

Ejemplo de preparación 6

Paso A Compuesto (2.2)

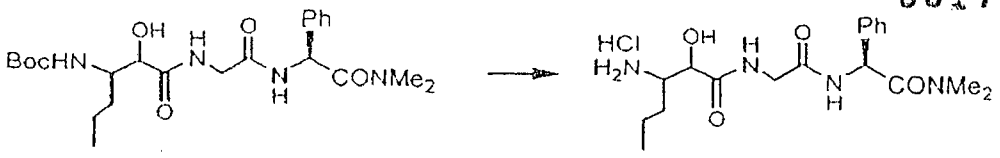


(1.1) (2.1) (2.2)

En esencia, de la misma manera que en ejemplo de preparación 2, Paso A. sustituyendo el clorhidrato de fenilglicina N,N-dimetilamida en lugar del clorhidrato del éster *t*-butílico de fenilglicina, se preparó el Compuesto (2.2) espec. de masa (FAB) M+1 = 465,3.

Paso B Compuesto (2.3)

001734

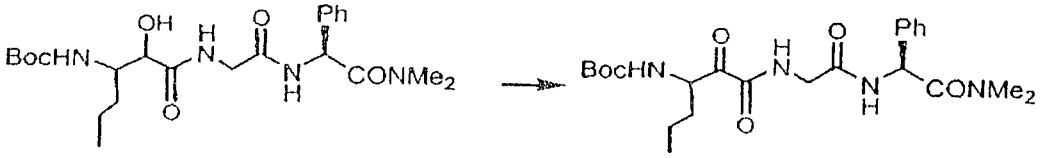


(2.2) (2.3)

El Compuesto (2.2) de Paso A (1.85 g) se sometió a reacción con HCl 4N/dioxano (50 mL) a temperatura ambiente durante 1 hr. La mezcla se evaporó al vacío en un baño de agua a 20°C, se trituró en éter isopropílico, se filtró, y se secó para obtener el Compuesto (2.3) (1,57 g, 98% de rendimiento), $C_{18}H_{28}N_4O_4.HCl$, espec. de masa (FAB) M+1 = 365,3

Ejemplo de preparación 7

Paso A Compuesto (2.4)



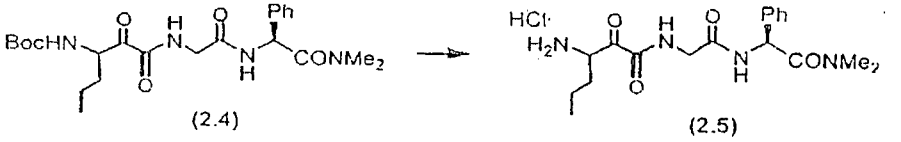
(2.2) (2.4)

Una solución del compuesto (2.2) del Ejemplo de preparación 5, Paso A (2.0 g) en diclorometano (60 mL) se trató con dimetilsulfóxido (3.0 mL) y ácido 2,2-dicloroacético (0,70 mL). La mezcla agitada se enfrió hasta 5°C y luego se agregó solución de diciclohexilocarbodiimida 1 M / diclorometano (8,5 mL). El baño frío se removió y la mezcla se agitó durante 22 hr. Luego se agregó 2-propanol (0,5 mL), y se agitó durante 1 hr adicional. La mezcla se filtró, luego se lavó con NaOH 0,1 N frío en hielo (50 mL), luego HCl 0,1N frío en hielo (50 mL), luego KH_2PO_4 acuoso al 5%, luego salmuera saturada. La solución orgánica se secó en sulfato de magnesio anhidro, luego se filtró. El filtrado se evaporó, y se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para

126
001735

obtener el Compuesto (2.3) (1,87 g, 94% de rendimiento), $C_{23}H_{34}N_4O_6$, espec. de masa (FAB) M+1 = 463,3.

Paso B Compuesto (2.5)



En esencia, de la misma manera que en ejemplo de preparación 2, Paso B,

se preparó el Compuesto (2.5).

Ejemplo de preparación 8

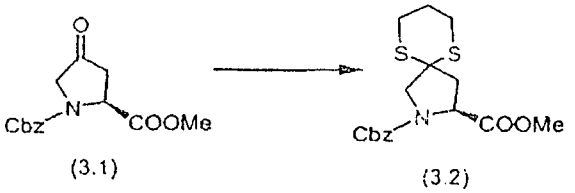
Paso A Compuesto (3.1)



En un frasco, se combinaron éster metílico de N-Cbz-hidroxiprolina (provisto por Bachem Biosciences, Incorporated, King of Prussia, Pennsylvania), el compuesto (3.01) (3,0 g), tolueno (30 mL), y acetato de etilo (30 mL). La mezcla se agitó vigorosamente, y luego se agregó una solución de NaBr/agua (1,28 g /5 mL). A esto se agregó el radical libre 2,2,6,6-tetrametilo-1-piperidenilooxi (TEMPO, 17 mg, de Aldrich Chemicals, Milwaukee, Wisconsin). La mezcla agitada se enfrió a 5°C y luego se agregó a solución preparada de oxidante [blanqueador disponible en el mercado, Clorox® (18 mL), $NaHCO_3$ (2,75 g) y agua para formar 40 mL] por goteo durante 0,5 hr. A esto se agregó 2-propanol (0,2 mL). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa

se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron los extractos orgánicos, se lavaron con tiosulfato de sodio al 2%, luego salmuera saturada. La solución orgánica se secó en $MgSO_4$ anhidro, se filtró, and se evaporó el filtrado al vacío para dejar a una goma de color amarillo pálido para posteriores reacciones (2,9 g, 97% de rendimiento), $C_{14}H_{15}NO_5$ (277,28), espec. de masa (FAB) M+1 = 278,1.

Paso B Compuesto (3.2)



(3.1) (3.2)

El Compuesto (3.1) del Paso A anterior (7.8 g) se disolvió en diclorometano (100 mL), y se enfrió hasta -15°C. A esta mezcla se agregó primero 1,3-propanditiol (3,1 mL), seguido de estearato de trifluoruro recientemente destilado (3,7 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Mientras se agitaba vigorosamente, se agregó con cuidado una solución de K_2CO_3/agua (2 g/30 mL), seguido de $NaHCO_3$ saturado (10 mL). La fase orgánica se separó de la fase acuosa (pH -7,4), se lavó con agua (10 mL), luego con salmuera. La solución orgánica se secó en $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con tolueno, luego con un gradiente de hexano-Et_2O (2:3 a 0:1) para obtener un aceite de color marrón (7,0 g, 68% de rendimiento), $C_{17}H_{21}NO_4S_2$ (367,48), espec. de masa (FAB) M+1 =368,1.

Paso C Compuesto (3.3)



(3.2) (3.3)

Una solución del compuesto (3.2) de Paso B anterior (45 g) en acetonitrilo (800 mL) a 20°C se trató con yodotrimetilsilano recientemente destilado (53 mL) de una vez. La reacción se agitó durante 30 min., luego se vertió sobre una solución de di-t-butildicarbonato preparada recientemente (107 g), éter etílico (150 mL), y diisopropiletiloamina (66,5 mL). La mezcla se agitó durante 30 min. más, luego se lavó con hexano (2 x 500 mL). Se agregó acetato de etilo (1000 mL) a la capa de acetonitrilo inferior, y luego la capa se lavó con KH_2PO_4 acuoso al 10% (2 x 700 mL), y salmuera. El filtrado se evaporó al vacío en un baño de agua a 25°C, se absorbió en acetato de etilo fresco (1000 mL), y se lavó sucesivamente con HCl 0,1N, NaOH 0,1N, KH_2PO_4 acuoso al 10%, y salmuera. La solución orgánica se secó en $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se evaporó al vacío. El residuo (66 g) se sometió a cromatografía en gel de sílice (2 kg), eluyendo con hexano (2 L), luego Et_2O/hexano (55:45, 2 L), luego Et_2O (2 L) para obtener una goma de color naranja que se cristalizó lentamente en reposo (28 g, 69% de rendimiento), $C_{14}H_{23}NO_4S_2$ (333,46), espec. de masa (FAB) M+1 = 334,1.

Paso D Compuesto (3.4)

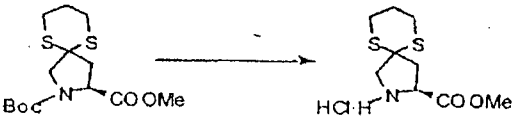


(3.3) (3.4)

001738

Una solución del compuesto (3.3) de Paso C anterior (11 g) en dioxano (150 mL) a 20°C se trató con LiOH acuoso 1N (47 mL) y se agitó durante 30 h. La mezcla se concentró al vacío en un baño de agua a 30°C hasta la mitad del volumen. El resto se diluyó con agua (300 mL), se extrajo con Et_2O (2 x 200 mL). La fase acuosa se acidificó hasta un pH ~4 con HCl 12 N (3-4 mL), se extrajo con acetato de etilo, y se lavó con salmuera. La solución orgánica se secó en $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se evaporó al vacío para dejar el Compuesto (3.4) (8,1 g, 78%), $C_{13}H_{21}NO_4S_2$ (319,44), espec. de masa (FAB) M+1 = 320,1.

Paso E Compuesto (3.5)



(3.3) (3.5)

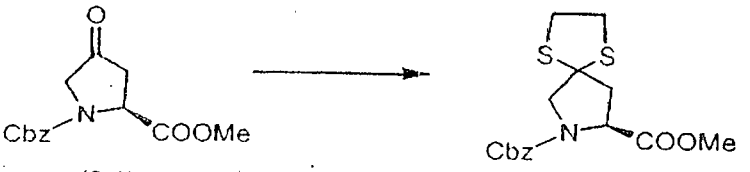
A una solución del compuesto (3.3) del Paso C anterior (1 g) en dioxano (5 mL), se agregó solución de HCl 4N-dioxano (50 mL). La mezcla se agitó vigorosamente durante 1 hr. La mezcla se evaporó al vacío en un baño de agua a 25°C. El residuo se trituró con Et2O, y se filtró para dejar el compuesto del título (0,76 g, 93% de rendimiento), $C_9H_{15}NO_2S_2.HCl$ (269,81), espec. de masa (FAB) M+1 = 234,0.

Ejemplo de preparación 9

Paso A Compuesto (3.6)

130

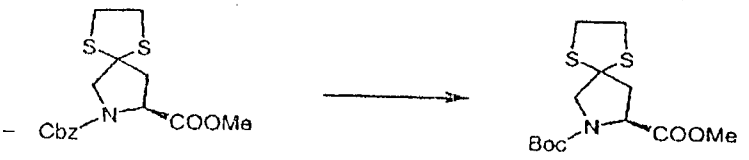
001739



(3.1) (3.6)

Siguiendo Esencialmente el mismo procedimiento que en el Ejemplo de preparación 8, Paso B, sustituyendo ditiol etano por ditiol propano, se obtuvo el compuesto (3.6).

Paso B Compuesto (3.7).



(3.6) (3.7)

Siguiendo Esencialmente el mismo procedimiento que en el Ejemplo de preparación 8, Paso C, sustituyendo el compuesto (3.6) por el compuesto (3.2), se obtuvo el compuesto producto (3.7).

Paso C Compuesto (3.8)



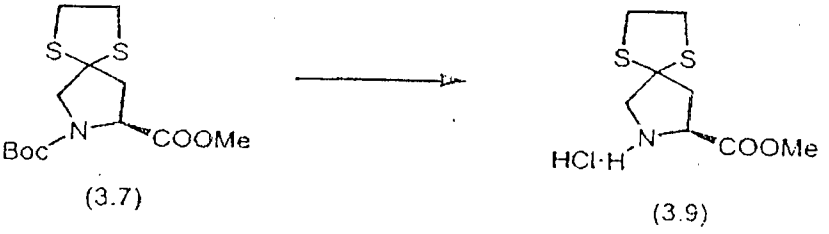
(3.7) (3.8)

Siguiendo Esencialmente el mismo procedimiento que en el Ejemplo de preparación 8, Paso D, sustituyendo el compuesto (3.7) por el compuesto (3.3) se obtuvo el compuesto producto (3.8).

131

001740

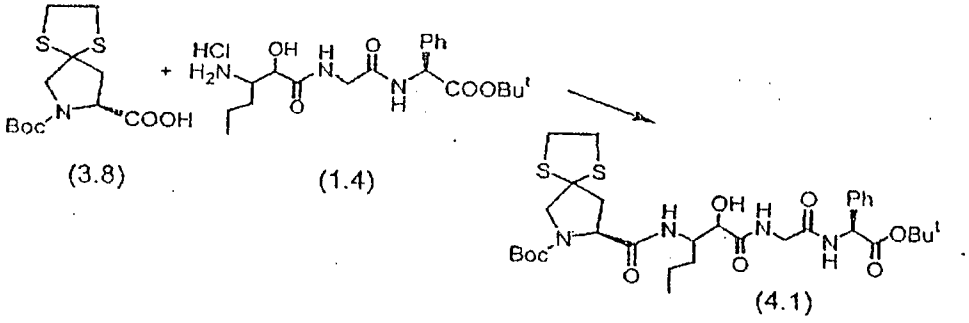
Paso D Compuesto (3.9)



Siguiendo Esencialmente el mismo procedimiento que en el Ejemplo de preparación 8, Paso E, sustituyendo el compuesto (3.7) por el compuesto (3.3) se obtuvo el compuesto producto (3.9).

Ejemplo de preparación 10

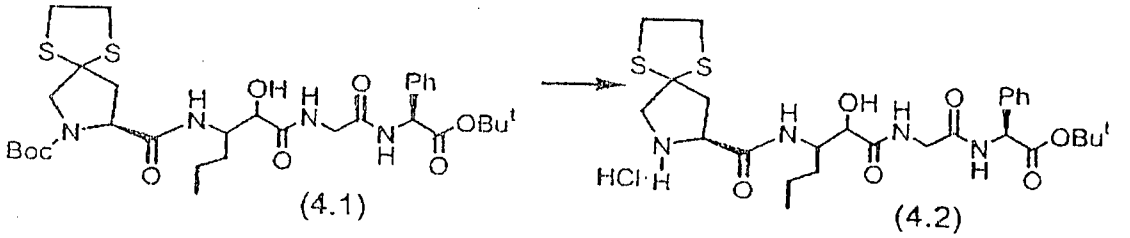
Paso A Compuesto (4.1)



En esencia, de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 2, Paso A, se preparó el Compuesto (4.1) $C_{33}H_{48}N_4O_9S_2$ (708,89).

Paso B Compuesto (4.2)

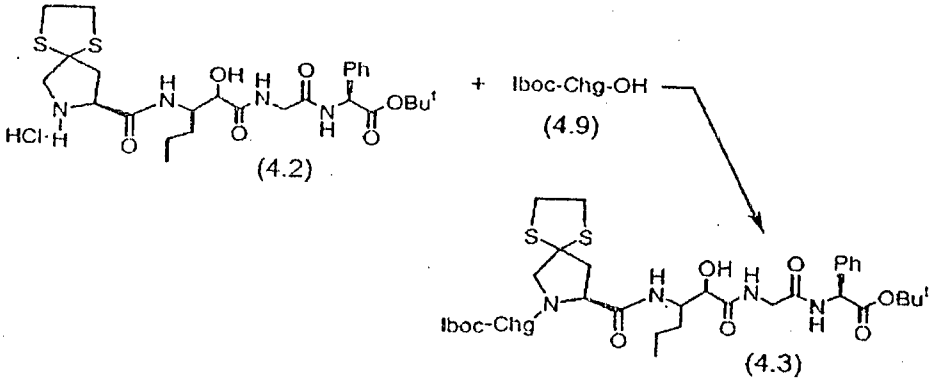
001741



(4.1) (4.2)

En esencia, de la misma manera que en ejemplo de preparación 2, Paso B, se preparó el Compuesto (4.2) espec. de masa (FAB) M+1 = 609,3.

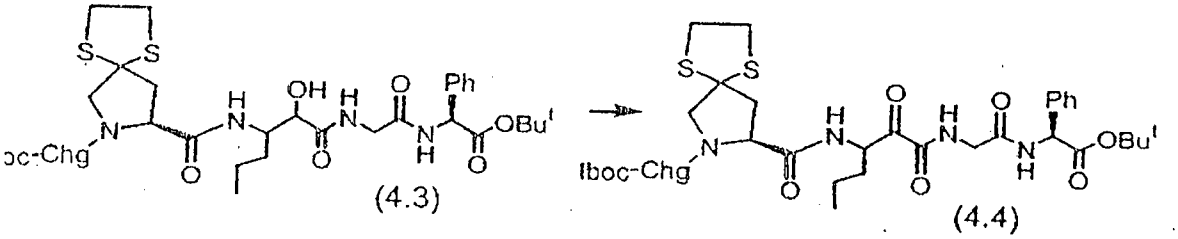
Paso C Compuesto (4.3)



(4.2) (4.9) (4.3)

En esencia, de la misma manera que en ejemplo de preparación 2, Paso A, se preparó el Compuesto (4.3), $C_{41}H_{61}N_5O_{10}S_2$ (708,89), espec. de masa (FAB) M+1 = 709,3.

Paso D Compuesto (4.4)



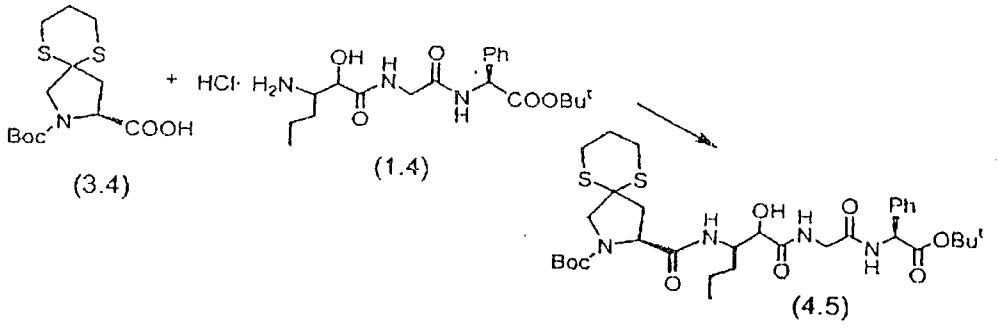
(4.3) (4.4)

001742

En esencia, de la misma manera que en ejemplo de preparación 7, Paso A, se preparó el Compuesto (4.4).

Ejemplo de preparación 11

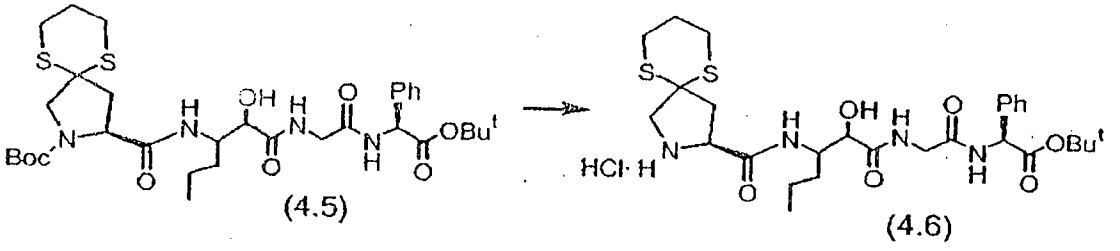
Paso A Compuesto (4.5)



(3.4) (1.4) (4.5)

En esencia, de la misma manera que en ejemplo de preparación 2, Paso A, se preparó el Compuesto (4.5).

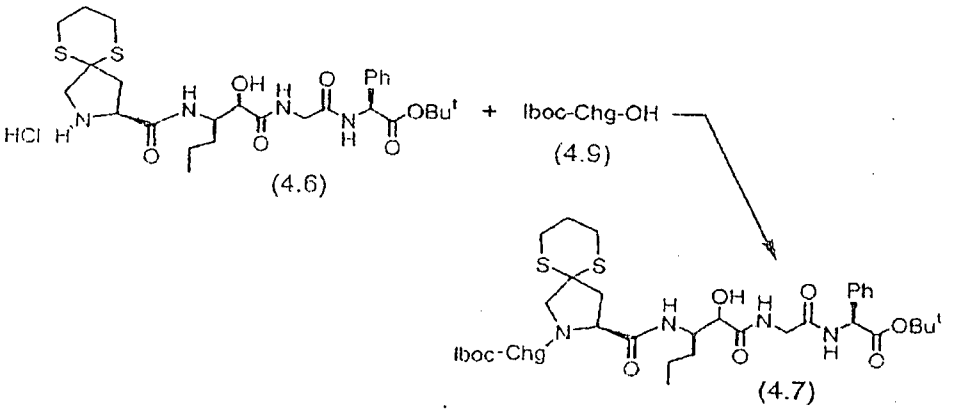
Paso B. Compuesto (4.6)



(4.5) (4.6)

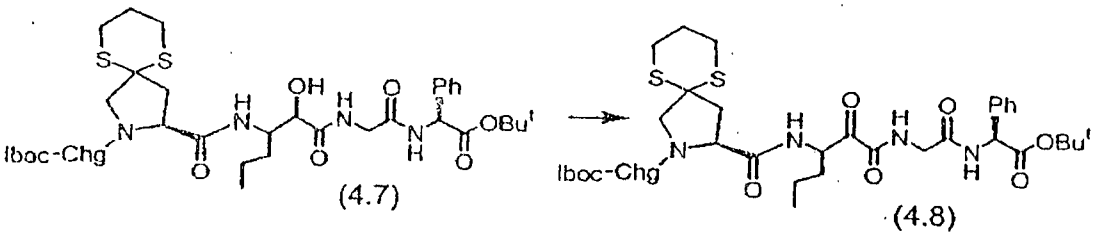
En esencia, de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 2, Paso B, se preparó Compuesto (4.6).

Paso C. Compuesto (4.7)



El Compuesto (4.9) del Ejemplo de preparación 12, se sometió a reacción con el Compuesto (4.6) de Paso B anterior, en esencia, de la misma manera que en Ejemplo de preparación 2, Paso A, para obtener el Compuesto (4.7).

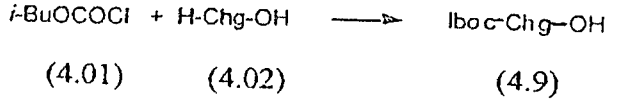
Paso D, Compuesto (4.8)



En esencia, de la misma manera que en Ejemplo de preparación 7, Paso A, se preparó el Compuesto (4.8).

Ejemplo de preparación 12

Compuesto (4.9)

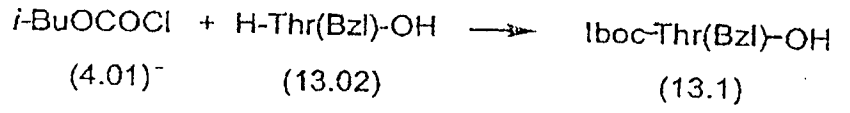


001744

Una solución de L-ciclohexilglicina (4.02) (1,0 eq.), dimetiloformamida (20 mL/g), y diisopropiletilamina (1.1 eq.) a 5°C se trata con cloroformiato de isobutilo (4.01) (1.1 eq.). Se remueve el baño frío y se agitó durante 6 hr. La mezcla de reacción se vierte sobre KH_2PO_4 acuoso al 5% y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavan con K_2CO_3 acuoso frío al 5%, luego KH_2PO_4 acuoso al 5%, luego salmuera, y se secan los orgánicos en $MgSO_4$ anhidro. La mezcla se filtró, el filtrado se evaporó al vacío, el residuo se sometió a cromatografía de ser necesario o se trituró el residuo con Et_2O-hexano, y se filtró para dejar el compuesto del título (4.9), $C_{13}H_{23}NO_4$ (257,33).

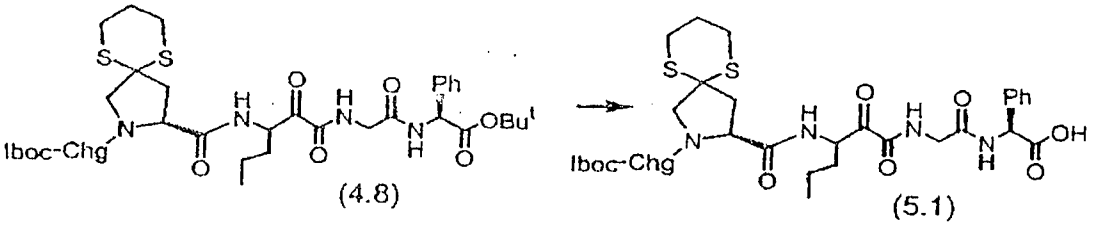
Ejemplo de preparación 13

Compuesto (13.1)



En esencia, de la misma manera que en Ejemplo de preparación 12, sustituyendo la L-O-bencilotreonina (13.02) (Wang et al, J. Cem. Soc., *Perken Trans.* 1, (1997) No. 5, 621-624.) por L-ciclohexiloglicina (4.02) se prepara Compuesto (13.1) $C_{16}H_{23}NO_5$ (309,36), espec. de masa (FAB) M+1 = 310,2.

Ejemplo de preparación 14



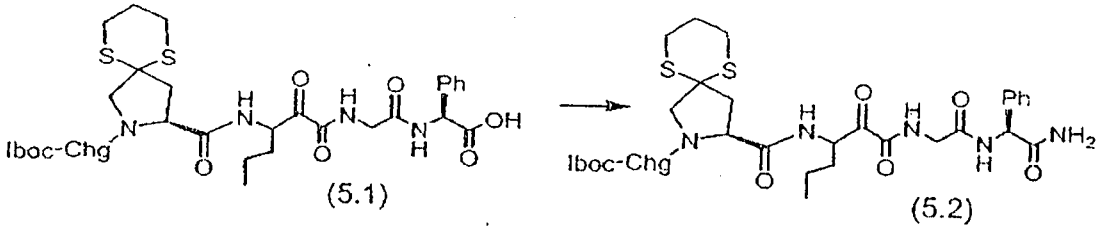
El Compuesto (4.8) del Ejemplo de preparación 11, Paso D (1.0 g) se sometió a reacción con una solución de ácido trifluoroacético anhidro

136

001745

-diclorometano (1:1, 50 mL) durante 2 hr. La solución se diluyó con xiloano (100 mL) y se evaporó al vacío. El residuo se trituró con Et_2O, y se filtró para dejar el compuesto del título (5.1) (0.9 g), $C_{37}H_{53}N_5O_9S_2$ (775.98), espec. de masa (FAB) M+1 =776,5.

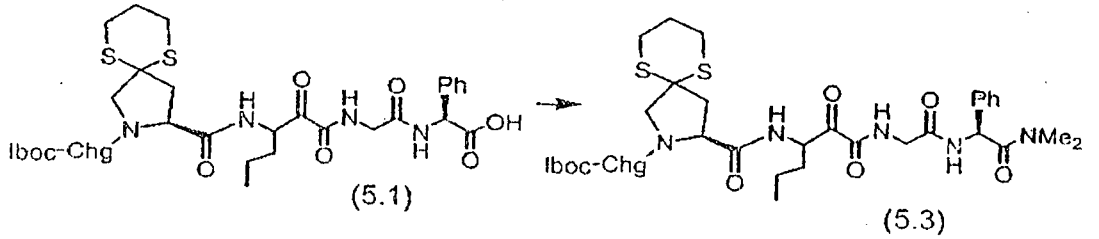
Paso B Compuesto (5.2)



(5.1) (5.2)

En esencia, de la misma manera que en Ejemplo de preparación 2, Paso A, Compuesto (5.1) se sometió a reacción con amonia (solución de 1,4-dioxano 0,5 M), para obtener el compuesto del título (5.2) $C_{37}H_{54}N_6O_8S_2$ (774,99), espec. de masa (FAB) M+1 = 775,4.

Ejemplo de preparación 15



(5.1) (5.3)

Una mezcla del compuesto (5:1) del Ejemplo de preparación 14, Paso A (0.15 g), N,N-dimetilamina (0,12 mL de solución de THF 2M), dimetiloformamida (10 mL), y reactivo de acoplamiento PyBrOP (0,11 g) se enfrió hasta 5°C, luego se agregó diisopropiletilamina (DIEA o DIPEA, 0,12 mL). La mezcla se agitó fría durante 1 min., luego se agitó a temperatura ambiente durante 6 hr. La mezcla de reacción se vertió en H_3PO_4 acuoso al 5% (50 mL) y se extrajo con acetato de

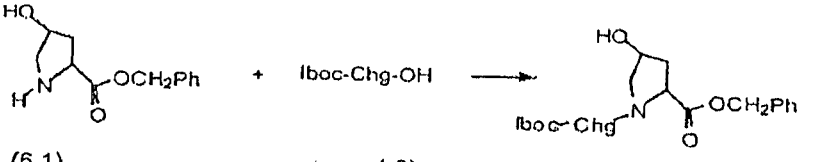
137

001746

etilo (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cold K_2CO_3 acuoso al 5%, luego KH_2PO_4 acuoso al 5%, luego salmuera. La solución orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró, y se evaporó al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con MeOH-CH_2Cl_2 para obtener el compuesto del título (5.3), $C_{39}H_{58}N_6O_8S_2$ (803,05), espec. de masa (FAB) M+1 =803,5.

Ejemplo de preparación 16

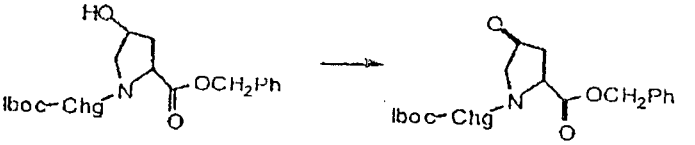
Paso A Compuesto (6.2)



(6.1) 4.9) (6.2)

En esencia, de la misma manera que en Ejemplo de preparación 2, Paso A, Compuesto (6.1) el clorhidrato de éster bencílico de hidroxiprolina se sometió a reacción con el Compuesto (4.9) del Ejemplo de preparación 12, para obtener el compuesto del título (6.2), $C_{25}H_{36}N_2O_6$ (460,56), espec. de masa (FAB) M+1 = 461,2.

Paso B Compuesto (6.3)



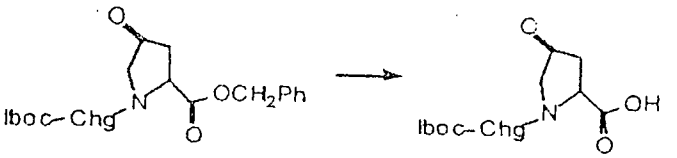
(6.2) (6.3)

En esencia, de la misma manera que en Ejemplo de preparación 8, se preparó el Compuesto (6.3), $C_{25}H_{34}N_2O_6$ (458,55), espec. de masa (FAB) M+1 = 459,2.

138

001747

Paso C Compuesto (6.4)

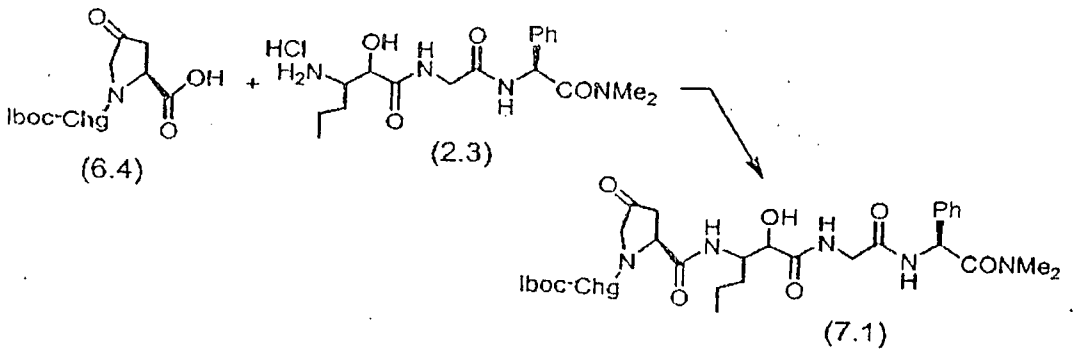


(6.3) (6.4)

Una mezcla del compuesto (6.3) de Paso B (1 g), Pd/C al 10% (0,05 g), y EtOH (100 mL) se agitó en 1 atm. H_2 durante 6 hr. La mezcla se filtró, y se evaporó hasta secar al vacío para dejar el compuesto del título (6.4) (0,77 g), $C_{18}H_{28}N_2O_6$ (368,42) espec. de masa (FAB) M+1 = 369,2.

Ejemplo de preparación 17

Paso A Compuesto (7.1)



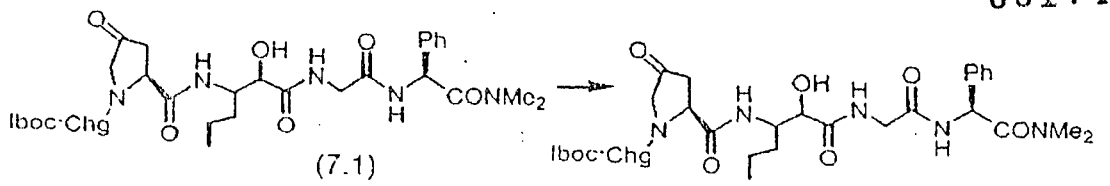
(6.4) (2.3) (7.1)

El Compuesto (6.4) del Ejemplo de preparación 16, Paso C, se sometió a reacción con el Compuesto (2.3) del Ejemplo de preparación 6, Paso B, en, esencialmente, la misma manera que en Ejemplo de preparación 2, Paso A, para obtener el Compuesto (7.1), $C_{36}H_{54}N_6O_9$ (714,85), espec. de masa (FAB) M+1 = 715,9.

Paso B Compuesto (7.2)

139

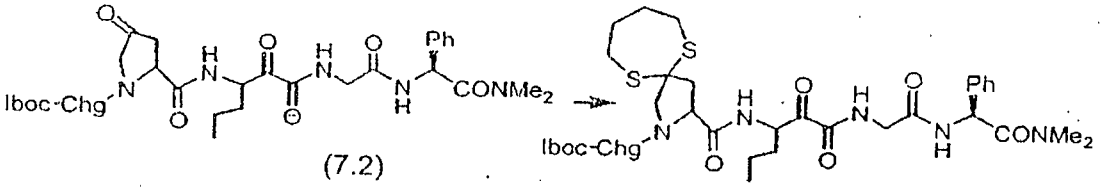
001748



(7.1) (7.2)

El Compuesto (7.1) se sometió a reacción en esencia, de la misma manera que en el Ejemplo de preparación 7, Paso A, para obtener el Compuesto (7.2), $C_{36}H_{52}N_6O_9$ (712,83), espec. de masa (FAB) M+1 = 713,5.

Paso C Compuesto (7.3)



(7.2) (7.3)

El Compuesto (7.2) de Paso B anterior, se sometió a reacción en esencia, de la misma manera que en Ejemplo de preparación 8, Paso B, con 1,4-butanditiol, para el compuesto del título (7.3), $C_{40}H_{60}N_6O_8S_2$ (817.07), espec. de masa (FAB) M+1 = 817,5.

Usando los procedimientos mencionados anteriormente, se prepararon los compuestos que se presentan en la **Tabla 2** anexa. Como nota general para todas las Tablas que se anexan a la presente, como también a los Ejemplos y Esquemas de esta memoria descriptiva, cualquier átomo de nitrógeno de extremo abierto con valencia no completa en las estructuras químicas en los Ejemplos y las Tablas se refiere a NH, o en el caso de un nitrógeno termina, $-NH_2$. De un modo similar, cualquier átomo de oxígeno de extremo abierto con valencia no

190
001749

completa en las estructuras químicas en los Ejemplos y las Tablas, se refiere a -OH.

Síntesis de la Fase Sólida:

Procedimiento General para las reacciones de acoplamiento de la fase sólida

La síntesis se realizó en un recipiente para reacción que se construyó con un cartucho para jeringa de polipropileno adaptado con un frito de polipropileno en la parte inferior. Los aminoácidos protegidos por Fmol se acoplaron mediante técnicas estándar de fase sólida. Cada recipiente de reacción se cargó con 100 mg de resina inicial Fmoc-Sieber (aproximadamente 0,03 mmol). La resina se lavó con porciones de 2 mL de DMF (2 veces). El grupo protector Fmoc se removió mediante tratamiento con 2 mL de una solución al 20% v/v de piperidina en DMF durante 20 minutos. La resina se lavó con porciones de 2 mL de DMF (4 veces). El acoplamiento se realizó en DMF (2 mL), con el uso de 0,1 mmol de Fmoc-amino ácido, 0,1 mmol de HATU [hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio] y 0,2 mmol de DIPEA (N,N-diisopropiletilamina). Luego de agitar durante 2 h, se drenó el recipiente de la reacción y la resina se lavó con porciones de 2 mL de DMF (4 veces). El ciclo de acoplamiento se repitió con el siguiente Fmoc-amino ácido o grupo protector.

Procedimiento general para oxidación de Dess-Martin en fase sólida

Esta síntesis se condujo en un recipiente para reacción que se construyó con un cartucho para jeringa de polipropileno adaptado con un frito de polipropileno en la parte inferior. Se trató el compuesto de hidroxi unido a la resina (aproximadamente 0,03 mmol) con una solución de 0,12 mmol de periodinona de Dess-Martin y 0,12 mmol de t-BuOH en 2 mL de DCM durante 4 h. La resina se lavó con porciones de 2 mL de una solución al 20% v/v de iPrOH en

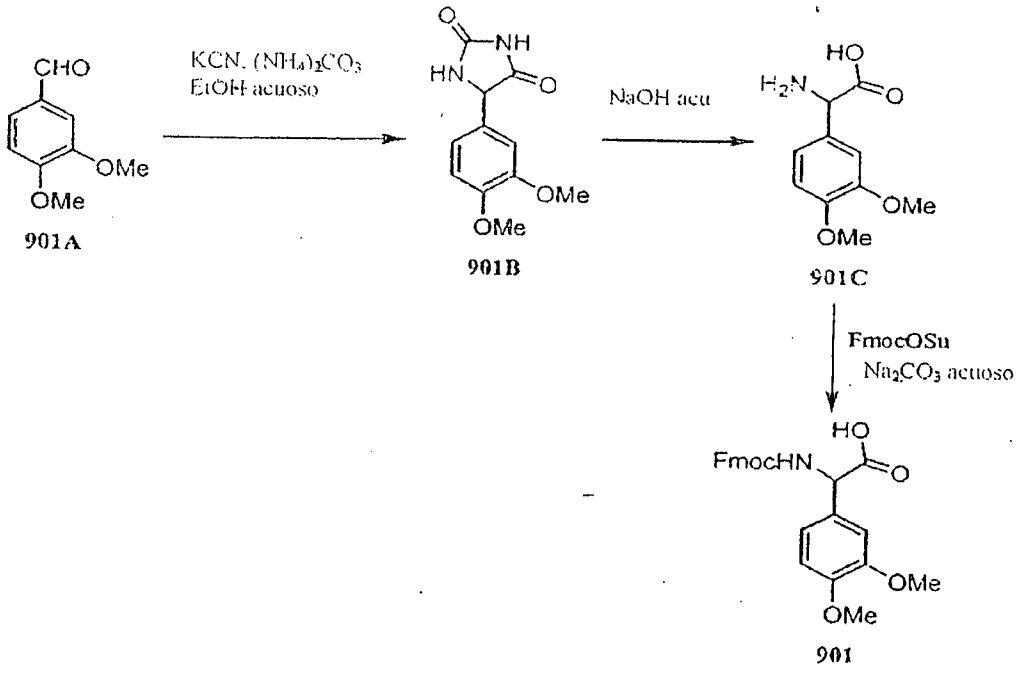
141

001750

DCM, THF, una solución al 50% v/v de THF en agua (4 veces), THF (4 veces) y DCM (4 veces).

Ejemplo de Preparación 18

Preparación de N-Fmoc-2',3'-dimetoxifenilglicina Compuesto (901)



A una solución de cianuro de potasio (1,465 g, 22,5 mmol) y carbonato de amonio (5,045 g, 52,5 mmol) en agua (15 mL) se agregó una solución de 2,3-dimetoxibenzaldehído **901A** (2,5 g, 15 mmol) en etanol (15 mL). La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 24 horas. El volumen de la solución se redujo hasta 10 mL por evaporación con presión reducida. Se agregó ácido clorhídrico concentrado (15 mL) y el compuesto **901B** se obtuvo como un precipitado blanco. El compuesto **901B** se aisló por filtración (2,2 g, 9,3 mmol). El compuesto **901B** se disolvió en solución acuosa de hidróxido de sodio al 10% p/p (15 mL) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 24 horas. Se agregó ácido clorhídrico y el pH se ajustó hasta neutro (pH 7). La solución resultante, que

142

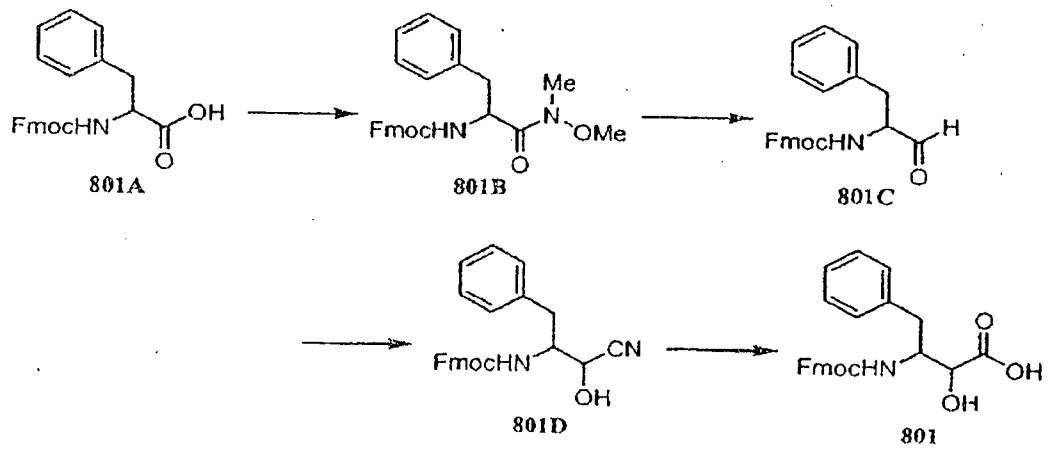
001751

contenía el compuesto **901C,** se evaporó con presión reducida. El residuo se disolvió en solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5% p/p (150 mL).

La solución se enfrió hasta alcanzar los 0°C en un baño de hielo y se agregó 1,4-dioxano (30 mL) y una solución de carbonato de 9-fluorenilmetil succinimidilo (2,7 g, 8 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El 1,4-dioxano se evaporó con presión reducida. La solución acuosa se lavó con éter dietílico. Se agregó ácido clorhídrico concentrado y se ajustó el pH hasta ser ácido (pH 1). Se agregó acetato de etilo y se lavó la fase orgánica con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica en sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para lograr el compuesto deseado **901** como un sólido espumoso de color blanco (3,44 g, 7,9 mmol). MS (LCMS-Electrospray) 434,1 MH^+.

Ejemplo de preparación 19

Compuesto (801)



A una solución de N-Fmoc-fenilalanina **801A** (5 g, 12,9 mmol) en DCM anhidro (22 mL) enfriada a -30°C en un baño de acetona-hielo seco se agregó N-metilpirrolidina (1,96 mL, 16,1 mmol) y clorcformiato de metilo (1,2 mL, 15,5

mmol) en forma secuencial. La mezcla de reacción se agitó a -30°C durante 1 h y se agregó una solución de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1,51 g, 15,5 mol) y N-metilpirrolidina (1,96 mL, 16,1 mmol) en DCM anhidro (8 mL). Se dejó entibiar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche, Se agregó tolueno y se lavó la fase orgánica con ácido clorhídrico diluido, solución acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera. La fase orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó con presión reducida para lograr el compuesto **801B** (4 g, 9,29 mmol).

A una solución de Red-Al (6,28 mL, 21,4 mmol) en tolueno anhidro (8 mL) enfriada hasta -20°C en un baño de acetona-hielo seco se le agregó una solución del compuesto **801B** (4 g, 9,29 mmol) en tolueno anhidro (12 mL). La mezcla de reacción se agitó a -20°C durante 1,5 h. Se lavó la fase orgánica con ácido clorhídrico diluido, solución acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera. La fase orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro. Se evaporó el solvente con presión reducida y se usó el producto bruto **801C** en la siguiente reacción sin purificación adicional.

A una solución del compuesto **801C** (aproximadamente, 9,29 mmol) en hexano (15 mL) se agregó una solución de cianuro de potasio (24 mg, 0,37 mmol) y yoduro ditetrabutilamonio (34 mg, 0,092 mmol) en agua (4 mL) y cianohidrina de acetona (1,27 mL, 13,9 mmol) en forma secuencial. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se agregó acetato de etilo y se lavó la fase orgánica con agua y salmuera. La fase orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó con presión reducida para obtener el compuesto **801D** (2,4 g, 6,03 mmol).

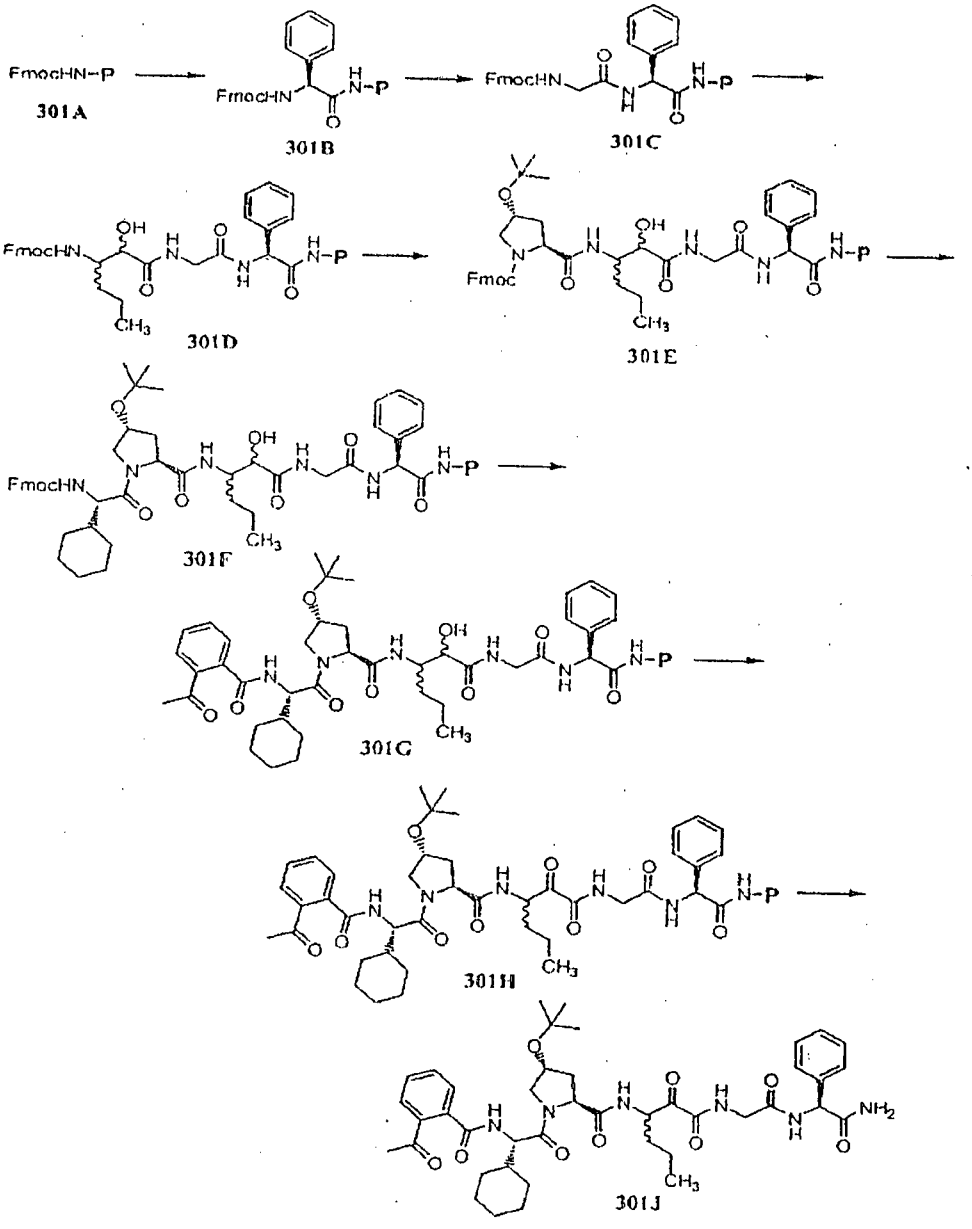
A una solución del compuesto **801D** (2,4 g, 6,03 mmol) en 1,4-dioxano (11 mL) se agregó ácido clorhídrico concentrado (11 mL). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 3 h. Se agregó acetato de etilo (25 mL) y agua (25 mL).

144
001753

La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó en sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó con presión reducida para obtener el compuesto deseado **801** como un sólido espumoso de color blanco (2 g, 4,8 mmol). MS (LCMS-Electrospray) 418,1 MH^+.

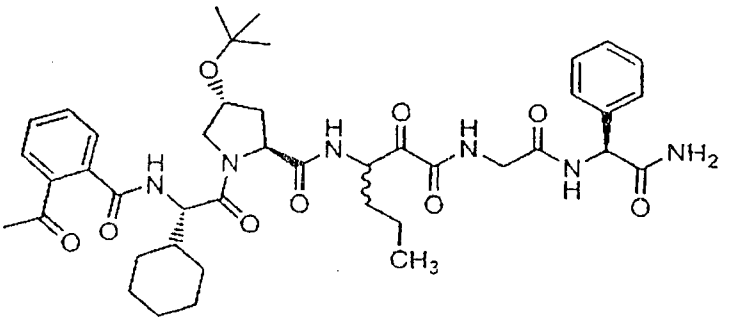
Esquema 8

001754



Ejemplo (301J):

Esquema 8 Compuesto (301J)

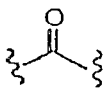


(301J)

Los compuestos ligados con resina **301B, 301C, 301D, 301E, 301F** y **301G** se prepararon de acuerdo con el procedimiento general para las reacciones de acoplamiento de fase sólida comenzando con 100 mg de resina Fmoc-Sieber (0,03 mmol). El compuesto ligado con resina **301G** se oxidó al compuesto ligado con resina **301H** de acuerdo con el procedimiento general para oxidación de Dess-Martin de fase sólida. El compuesto ligado con resina **301H** se trató con 4 mL de una solución de TFA al 2% v/v en DCM durante 5 min. El filtrado se agregó a 1 mL de AcOH y la solución se concentró por centrifugado al vacío para suministrar el compuesto **301J** (0,0069 g, 29% de rendimiento). MS (LCMS-Electrospray) 771,2 MH^+.

Mediante el uso de las técnicas de síntesis en fase sólida detallados anteriormente, y los siguientes grupos funcionales para las diferentes funcionalidades en el compuesto de la Fórmula 1, se prepararon los compuestos de la **Tabla 3**:

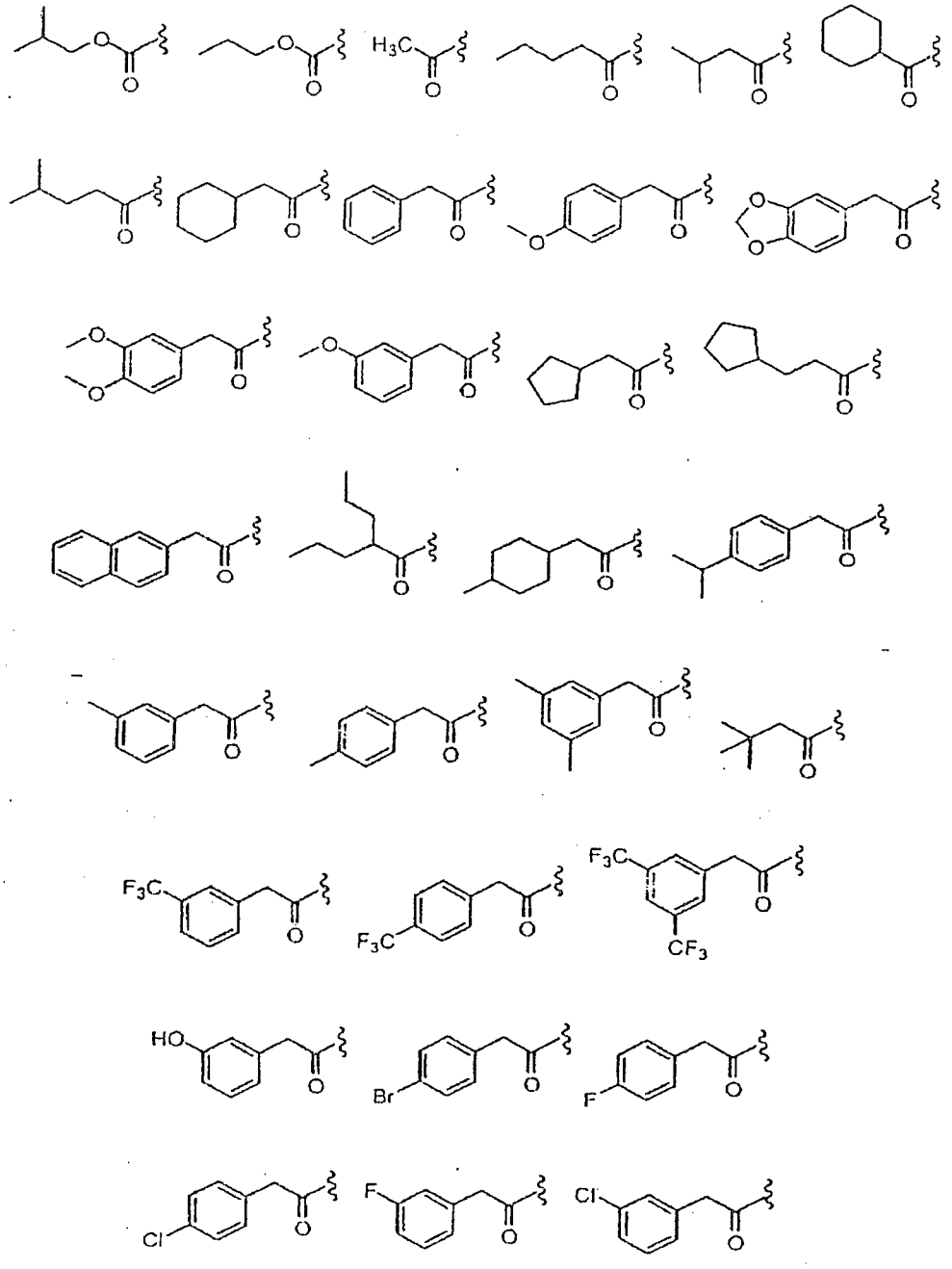
-W-:



Y-W-:

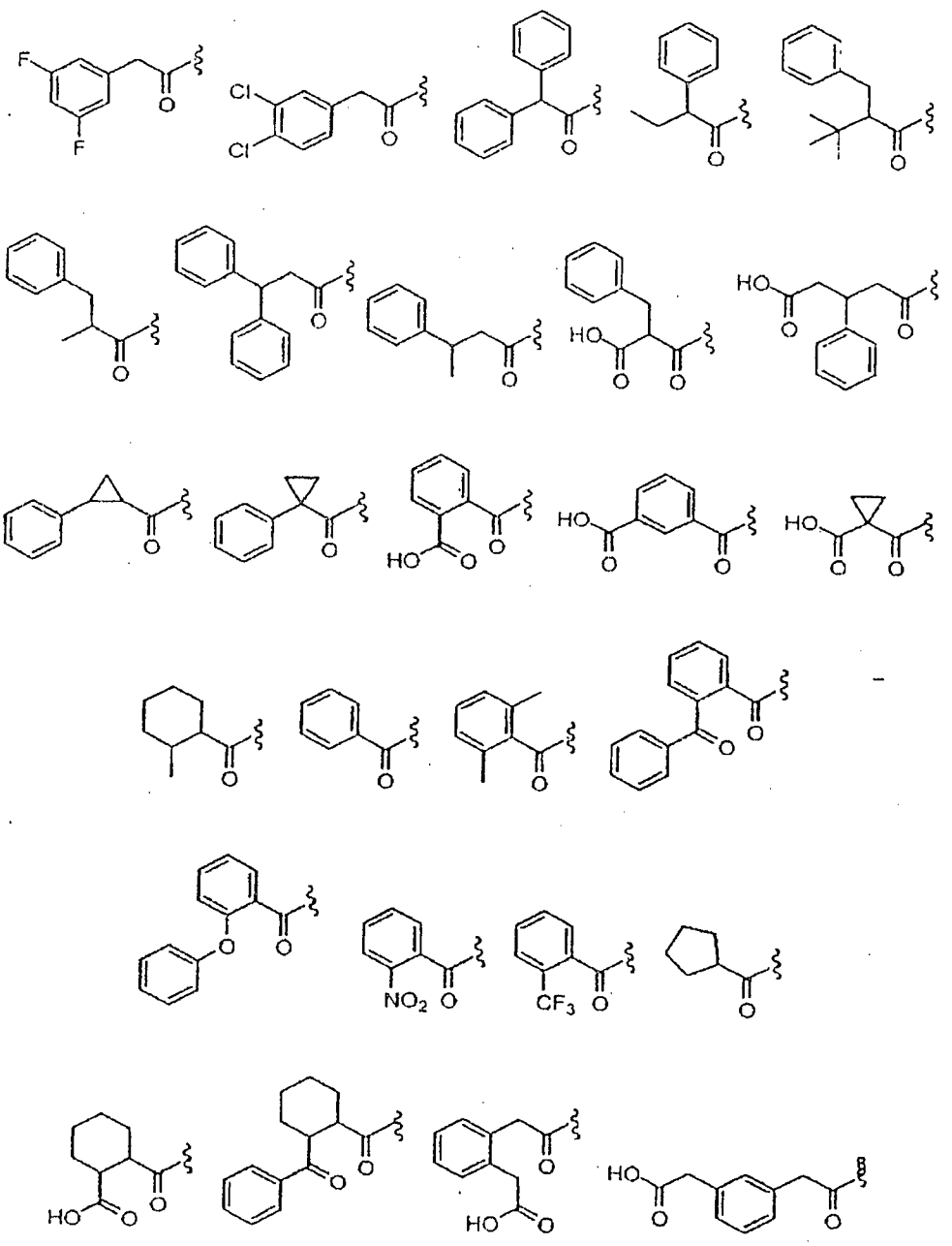
147

001756

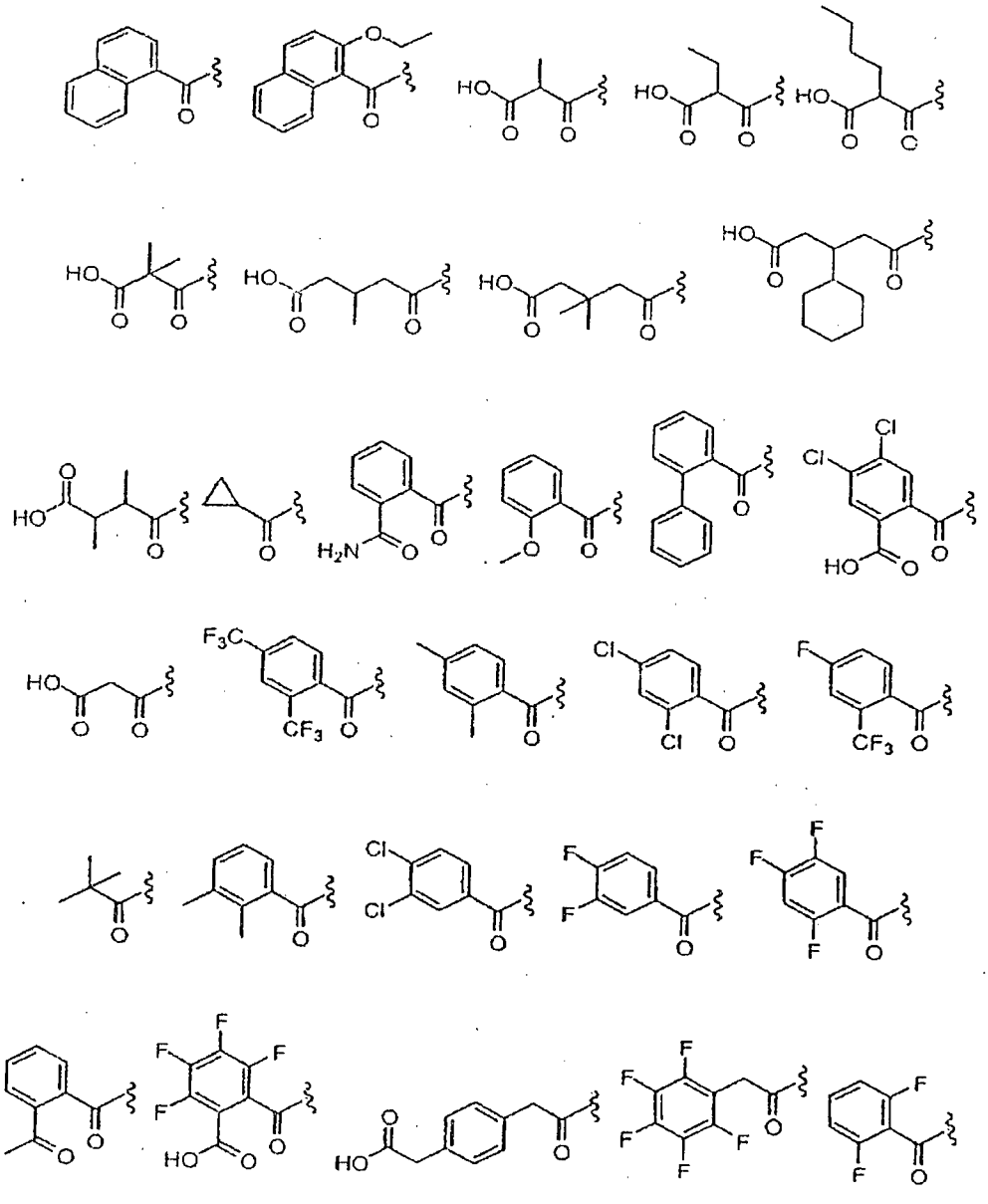


148

001757

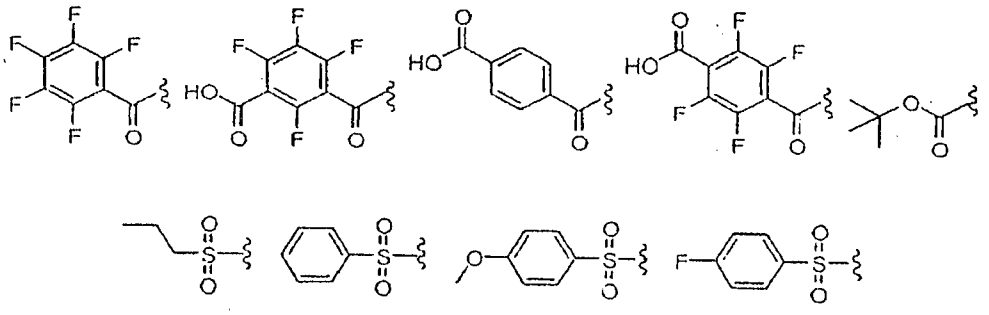


001758



150

001759



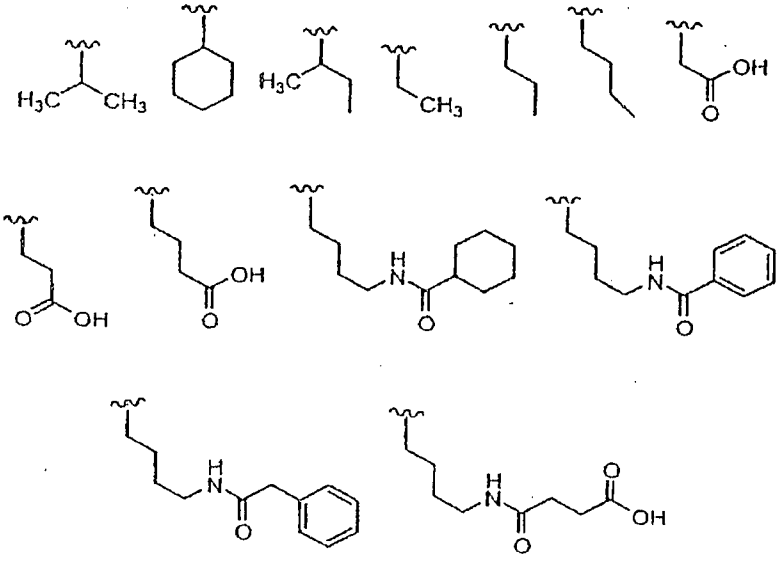
-R^4:



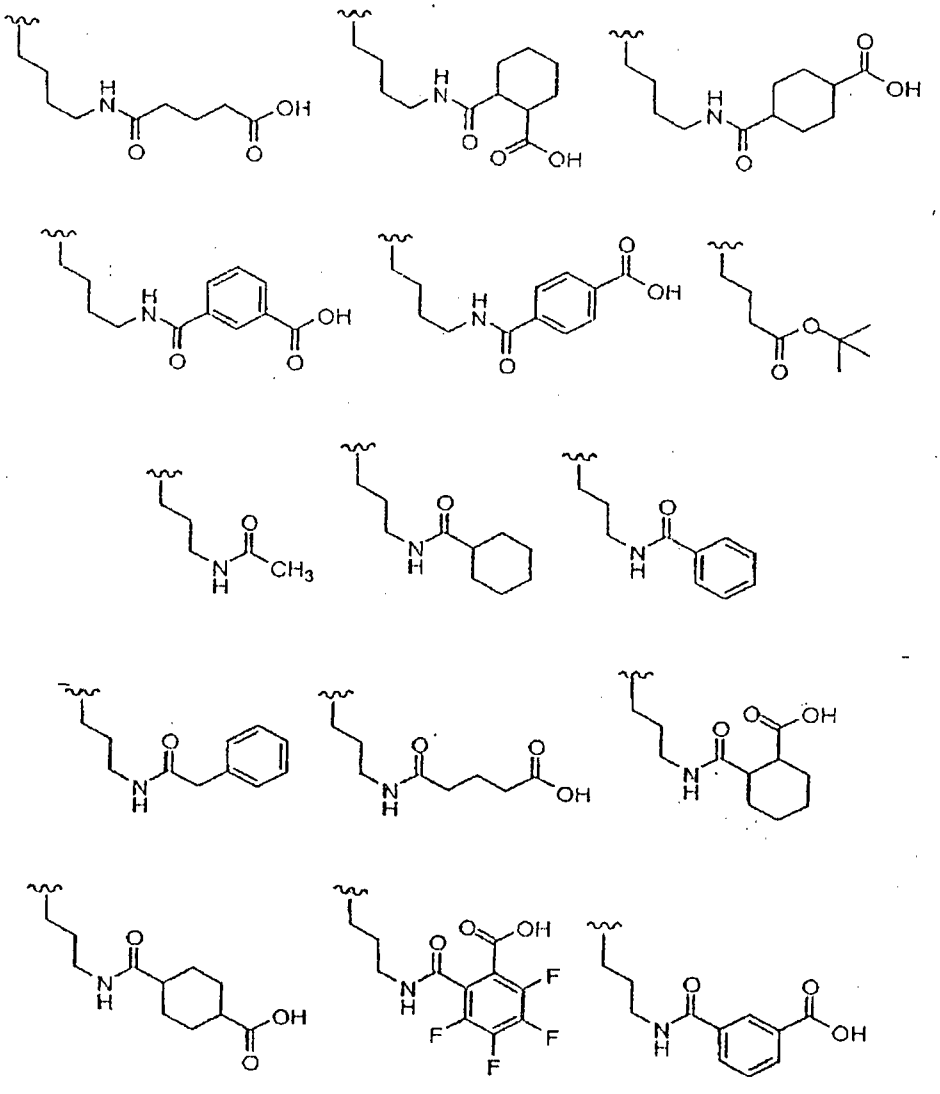
-Z-:



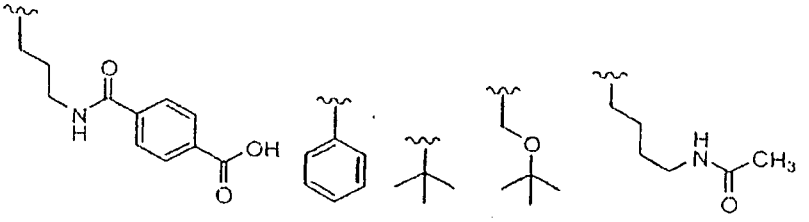
-R^3:



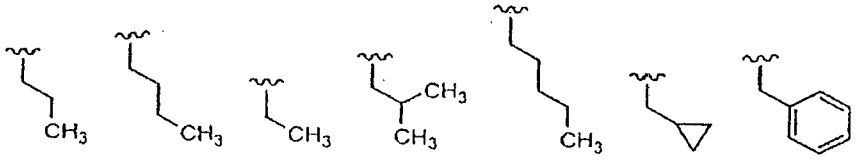
001760



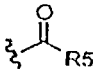
1761



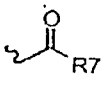
-R^2:



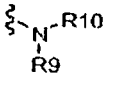
-R^1:



-R^5:



-R^7:



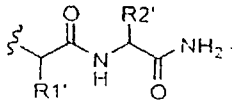
-R^9:



152

001762

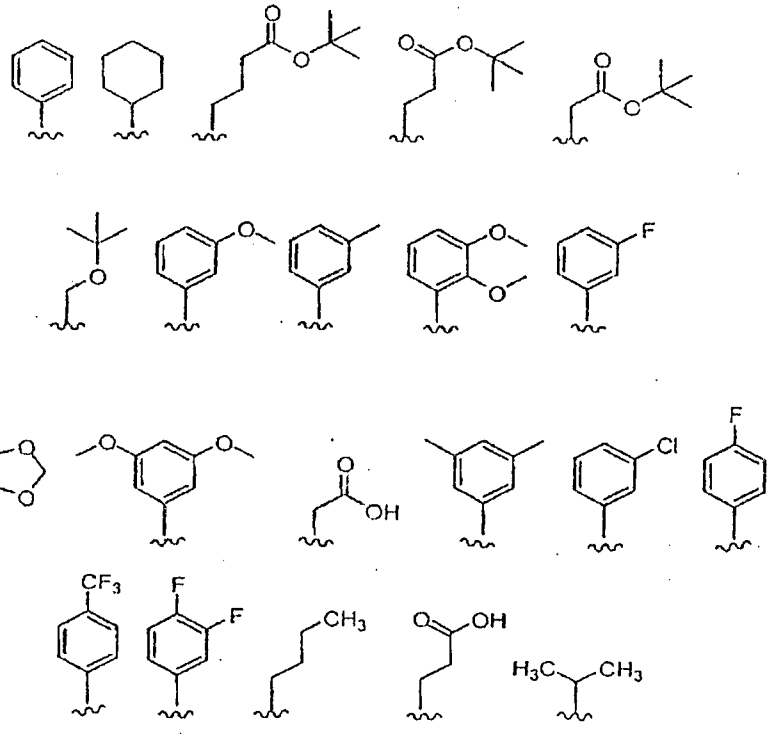
-R^{10}:



-$R^{1'}$:



-$R^{2'}$:



153

001783

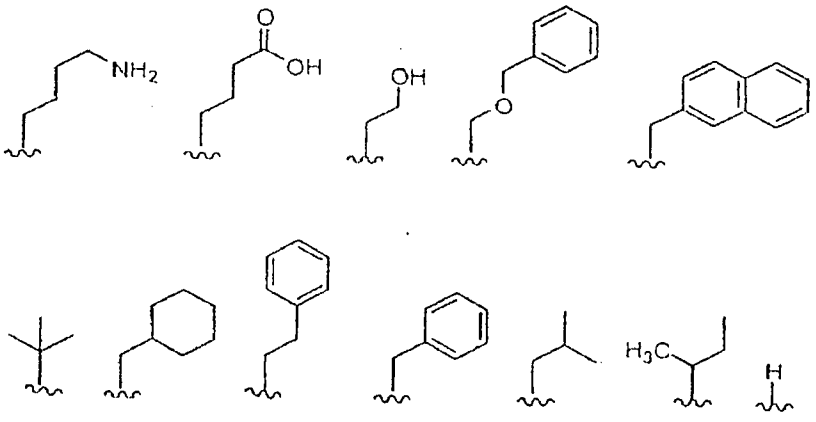
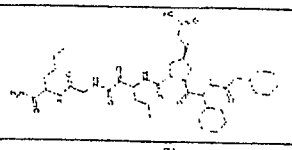
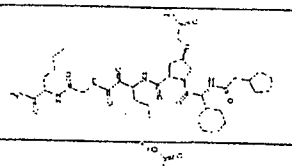
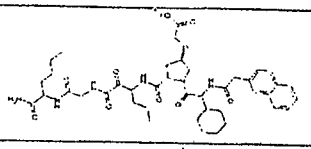
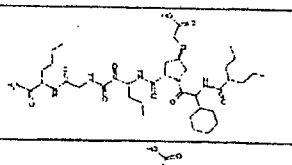
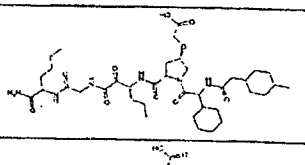
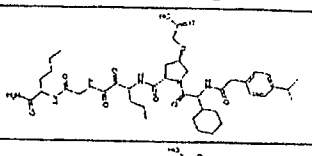
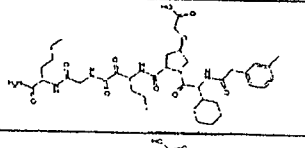
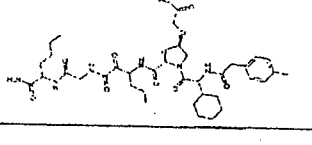


Tabla 3. Compuestos preparados mediante Síntesis de Fase Sólida

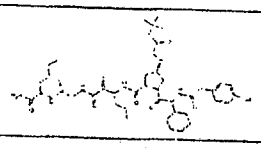
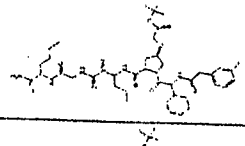
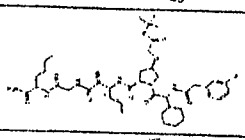
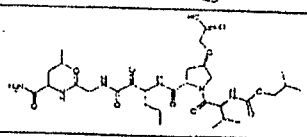
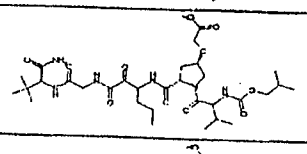
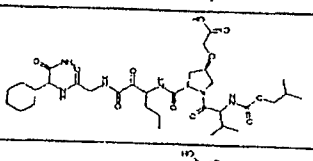
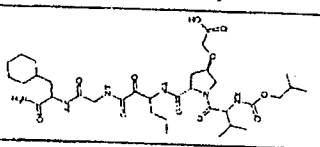
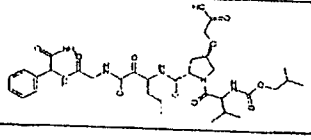
154

001764

ESTRUCTURA	CLASE Ki*
	C
	C
	C
	C
	C
	C
	C
	C

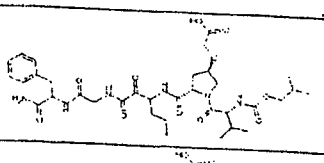
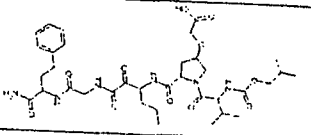
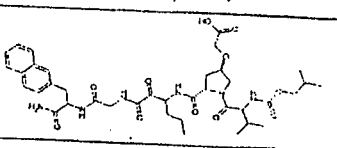
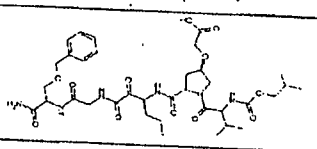
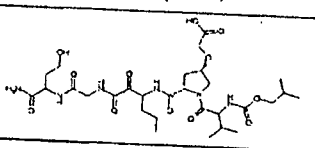
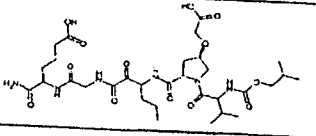
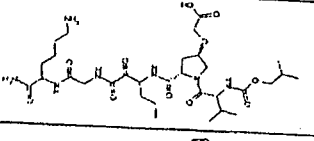
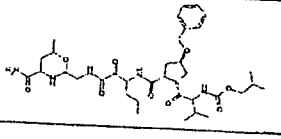
155

001765

Estructura	Clase Ki[a]
	C
	C
	C
	C
	C
	C
	C
	C

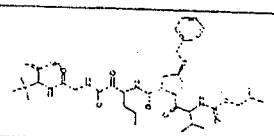
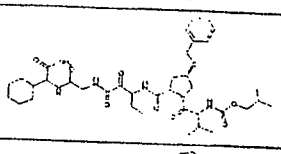
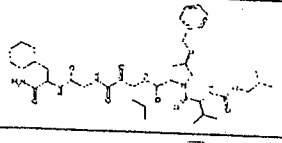
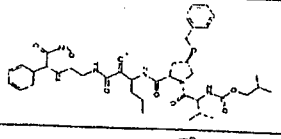
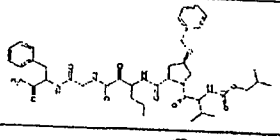
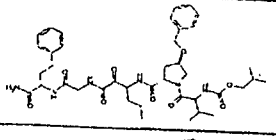
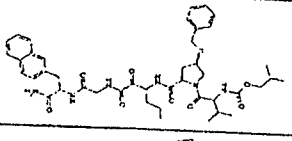
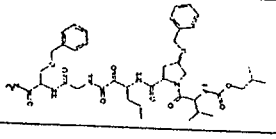
156

001766

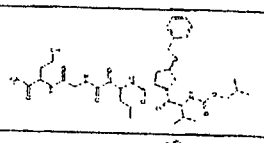
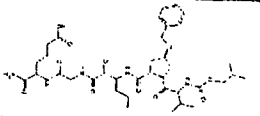
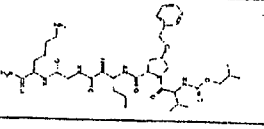
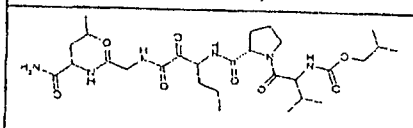
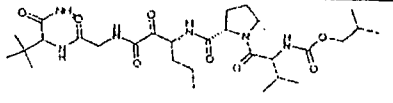
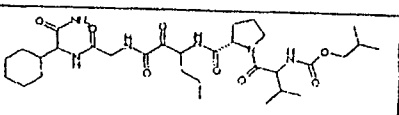
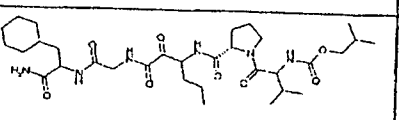
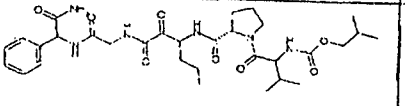
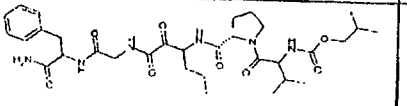
ESTRUCTURA	Clase Ki*
	C
	C
	C
	C
	C
	C
	C
	C

157

001767

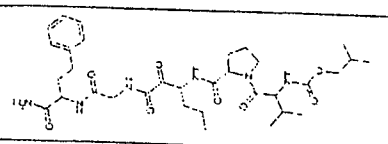
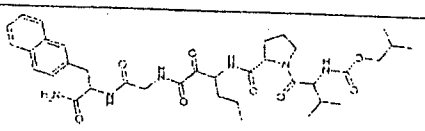
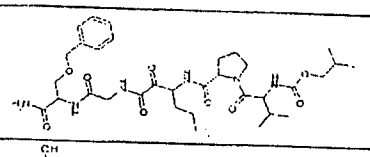
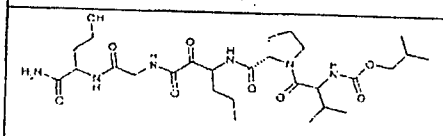
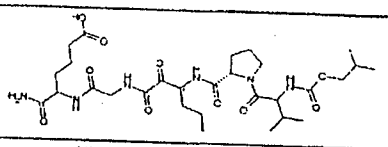
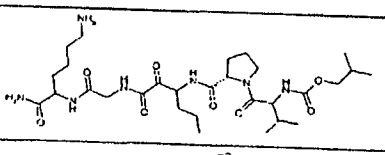
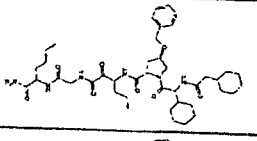
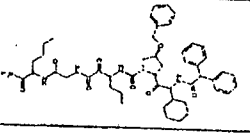
ESTRUCTURA	Clase Kiᵃ
	C
	B
	C
	B
	C
	C
	C
	C

001738

ESTRUCTURA	Clase Kit*
	C
	C
	C
	C
	C
	C
	C
	C
	C

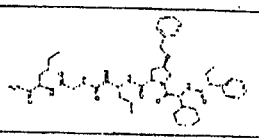
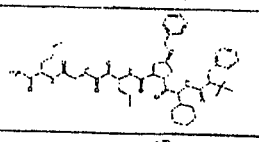
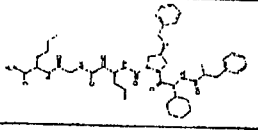
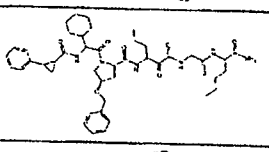
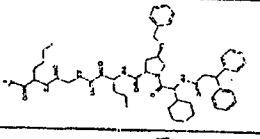
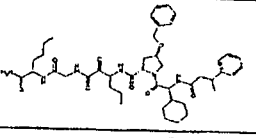
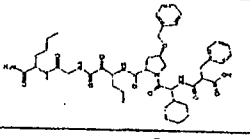
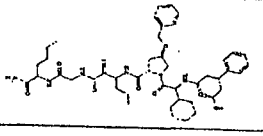
159

001759

ESTRUCTURA	Clase Ki*
	C
	C
	C
	C
	C
	C
	B
	B

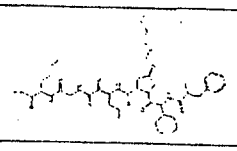
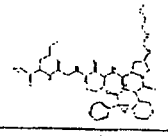
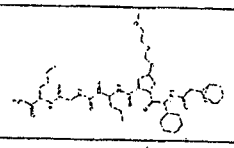
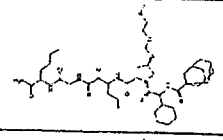
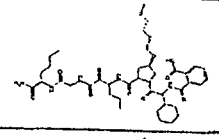
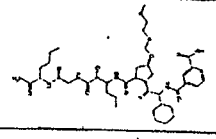
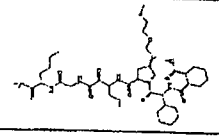
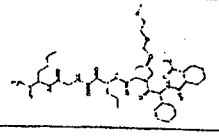
160

001770

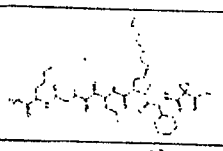
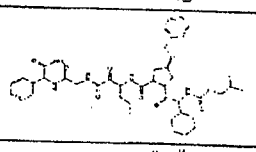
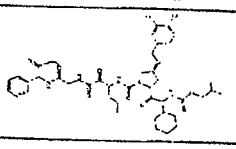
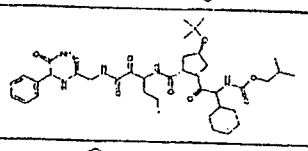
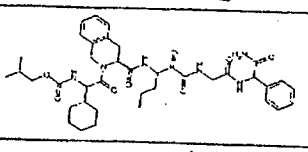
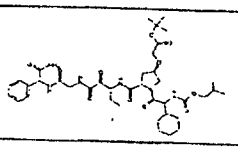
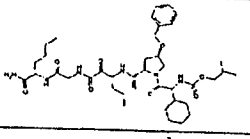
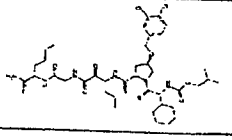
ESTRUCTURA	Clase Kr*
	B
	C
	C
	C
	C
	C
	C
	C

161

001771

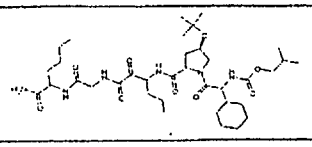
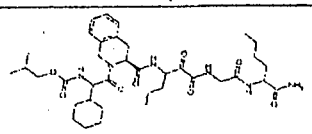
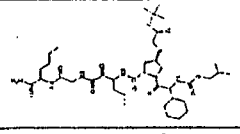
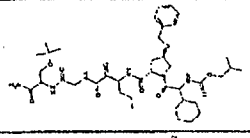
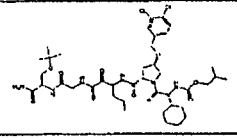
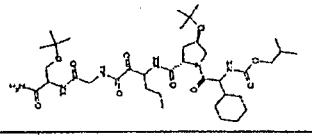
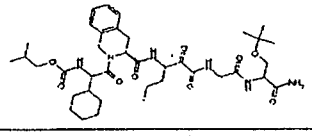
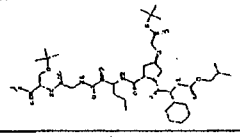
ESTRUCTURA	Clase Ki*
	C
	C
	B
	C
	B
	C
	B
	B

001772

ESTRUCTURA	Clase Ki*
	C
	A
	A
	A
	B
	A
	B
	B

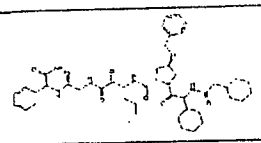
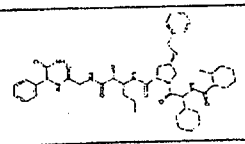
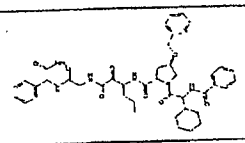
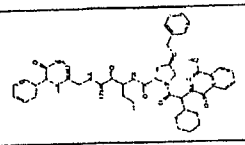
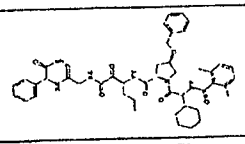
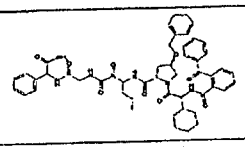
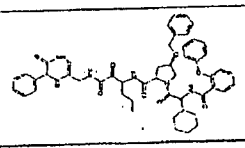
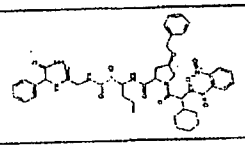
163

001773

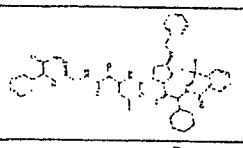
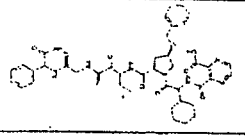
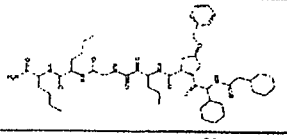
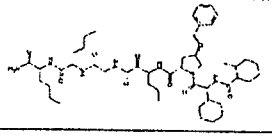
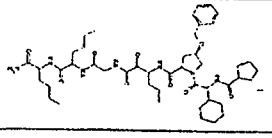
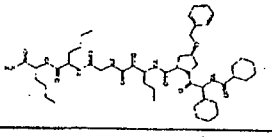
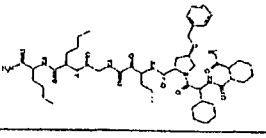
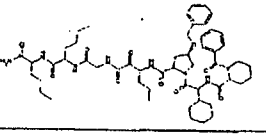
ESTRUCTURA	Clase Kir
	B
	C
	B
	B
	B
	B
	C
	B

164

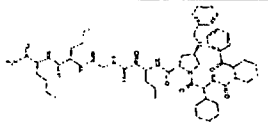
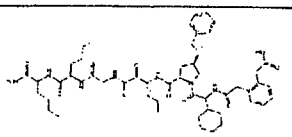
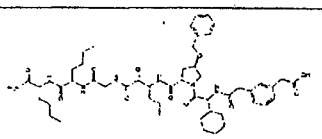
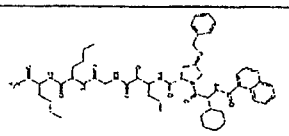
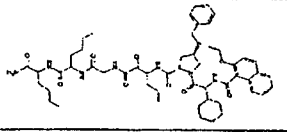
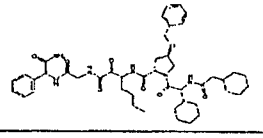
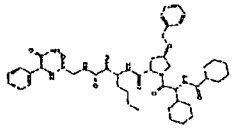
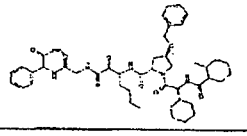
001774

ESTRUCTURA	Clase Nº
	B
	B
	B
	B
	B
	C
	C
	A

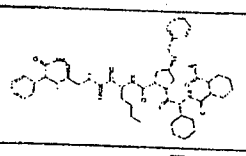
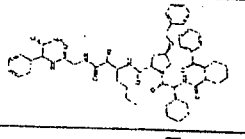
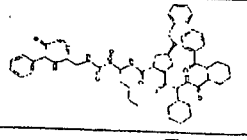
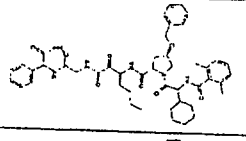
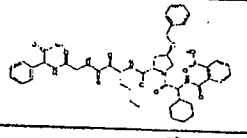
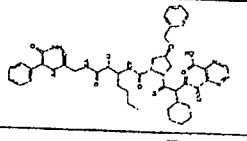
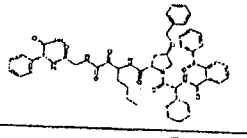
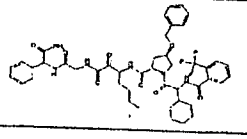
001775

ESTRUCTURA	Clase Kiª
	B
	B
	B
	B
	B
	B
	B
	C

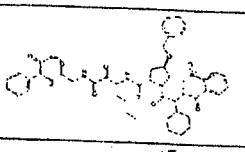
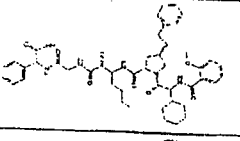
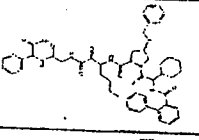
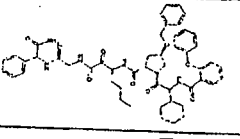
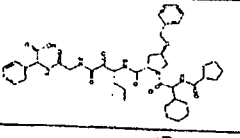
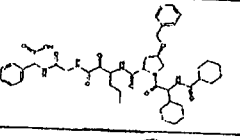
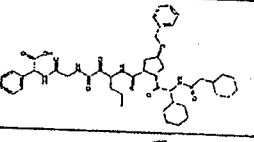
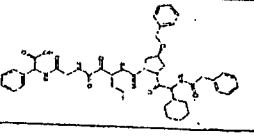
001776

ESTRUCTURA	Clase Kit*
	B
	B
	B
	B
	B
	A
	B
	B

001777

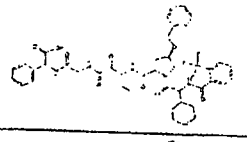
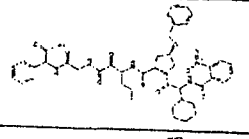
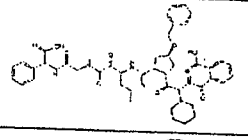
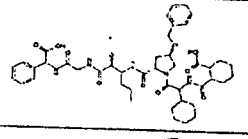
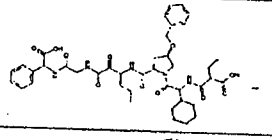
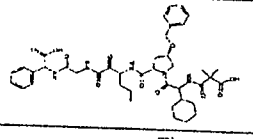
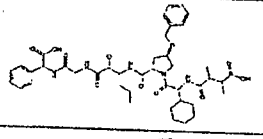
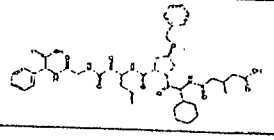
ESTRUCTURA	Clase Ki*
	B
	B
	C
	B
	B
	B
	B
	B

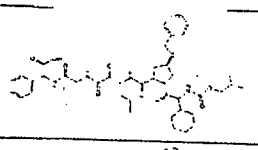
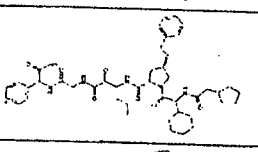
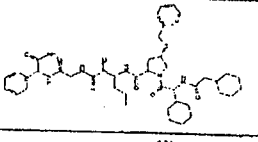
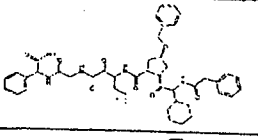
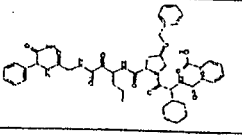
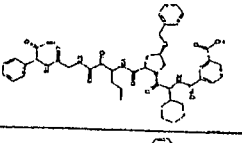
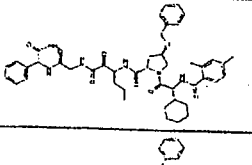
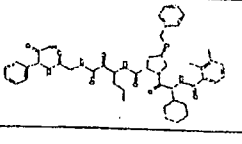
001778

ESTRUCTURA	Clase Ki*
	B
	C
	C
	C
	A
	B
	A
	A

169

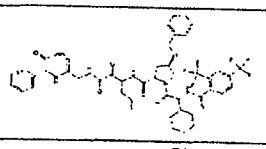
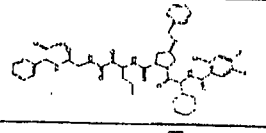
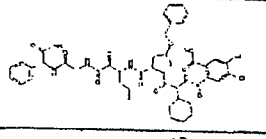
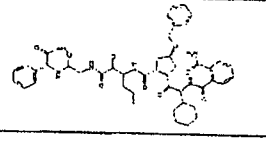
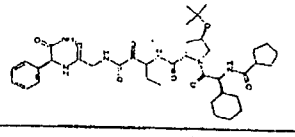
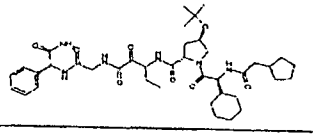
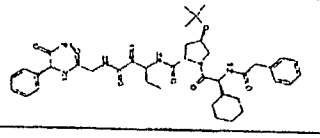
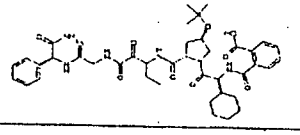
001779

ESTRUCTURA	Clase Kir
	B
	A
	A
	A
	A
	B
	B
	A

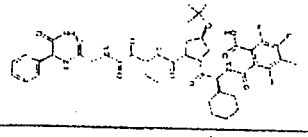
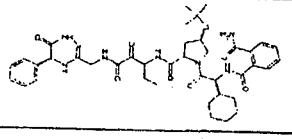
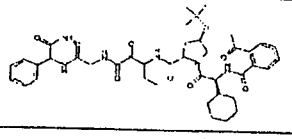
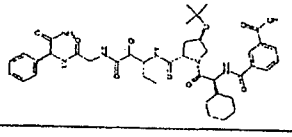
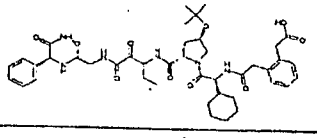
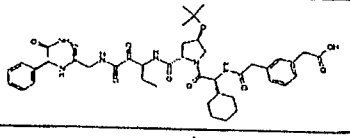
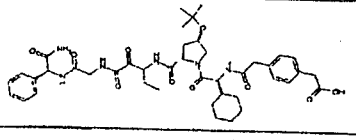
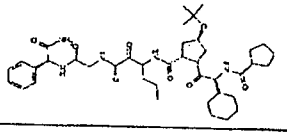
ESTRUCTURA	Clase Kit*
	A
	B
	B
	C
	B
	B
	B
	B

171

001781

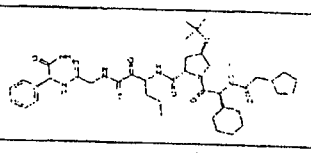
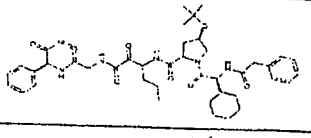
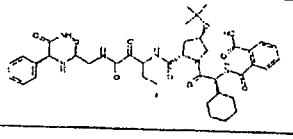
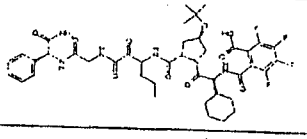
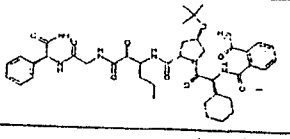
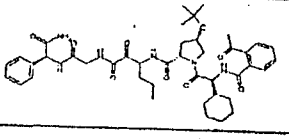
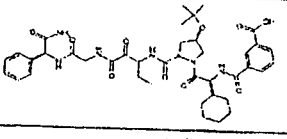
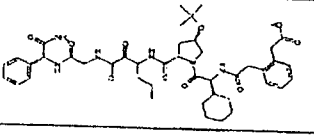
ESTRUCTURA	Clase Kif
	C
	C
	C
	C
	B
	B
	B
	B

001782

ESTRUCTURA	Clase Kit*
	A
	B
	C
	C
	B
	B
	B
	B

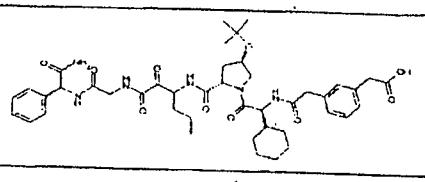
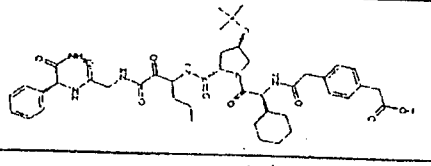
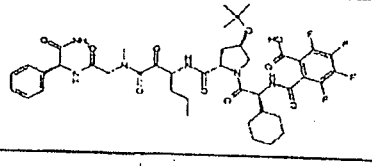
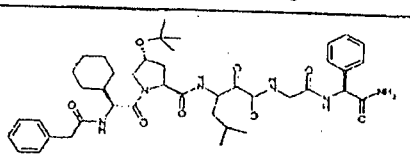
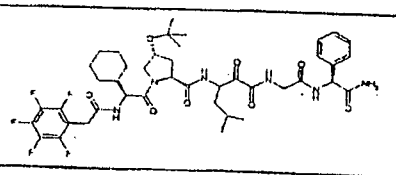
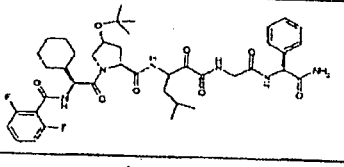
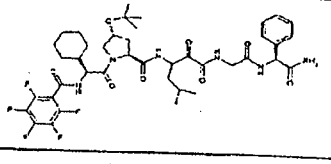
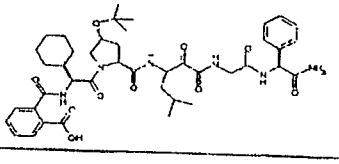
173

001783

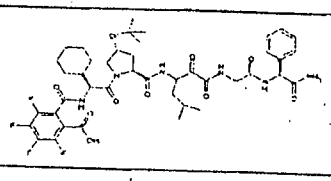
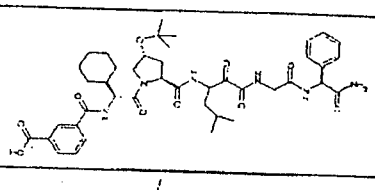
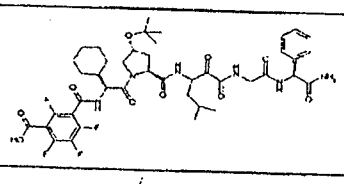
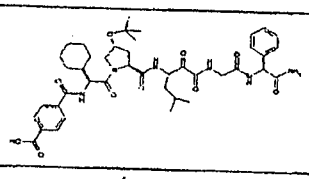
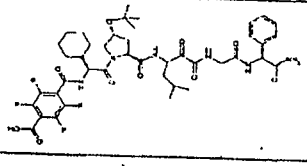
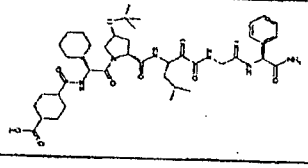
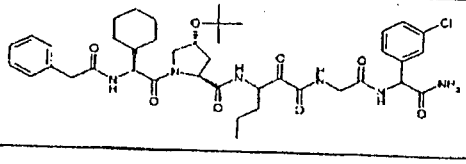
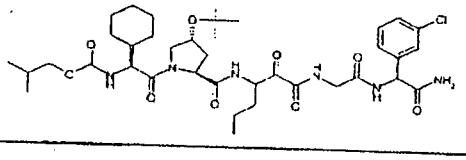
ESTRUCTURA	Clase Ki*
	A
	A
	A
	A
	B
	C
	B
	A

174

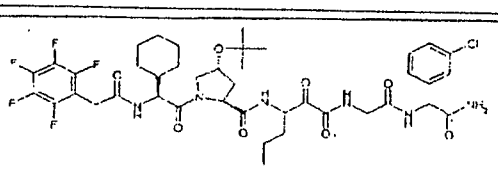
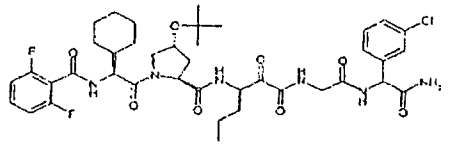
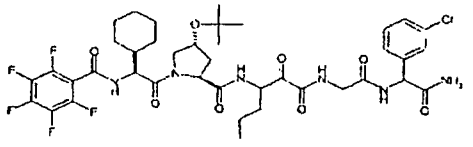
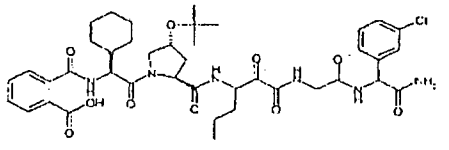
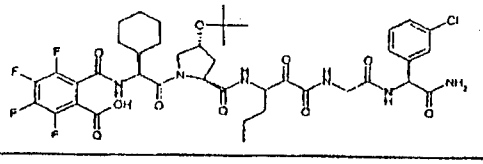
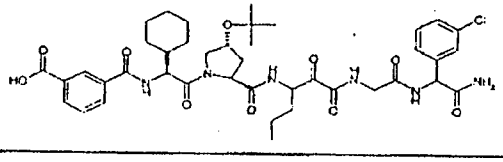
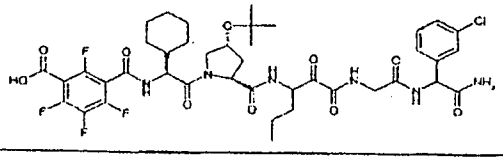
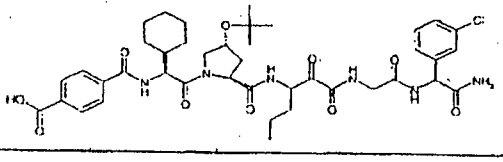
001784

ESTRUCTURA	Clase Ki*
	C
	A
	C
	C
	C
	C
	C
	C

001785

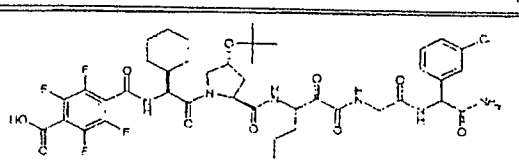
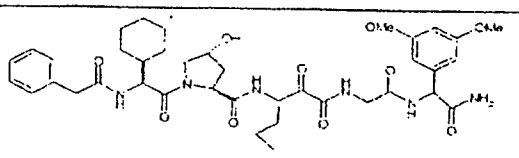
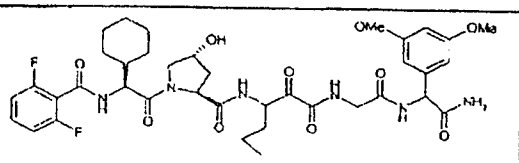
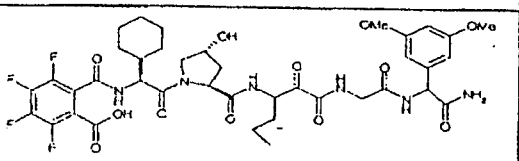
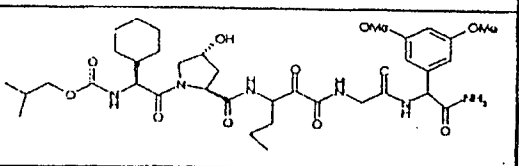
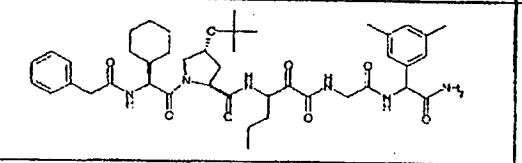
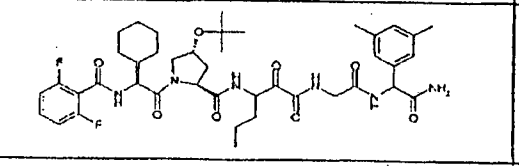
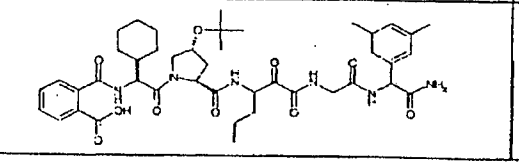
ESTRUCTURA	Clase Ki*
	C
	C
	C
	C
	C
	C
	B
	B

001786

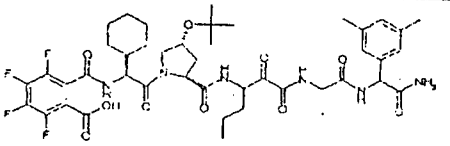
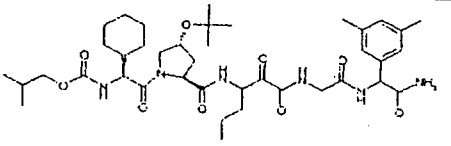
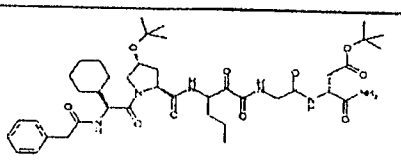
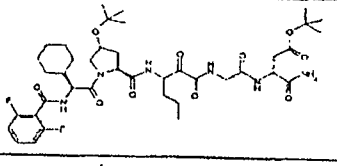
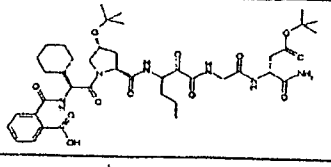
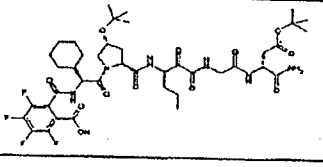
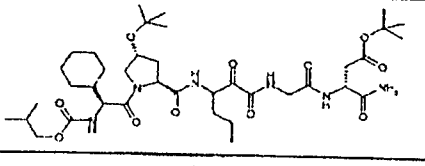
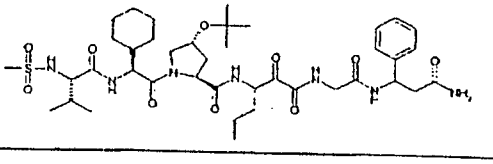
ESTRUCTURA	Clase Ki*
	B
	B
	C
	B
	A
	B
	B
	B

177

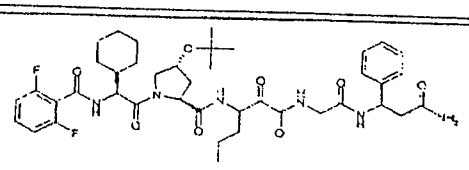
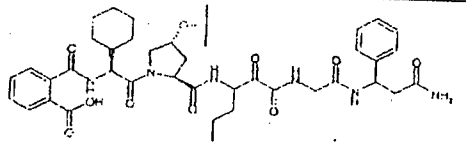
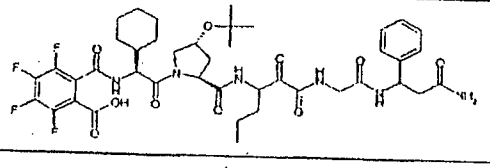
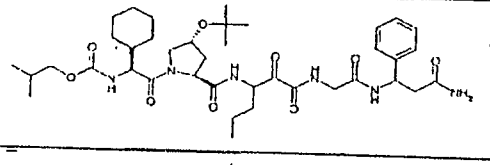
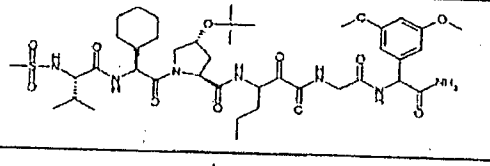
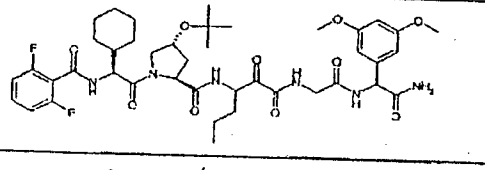
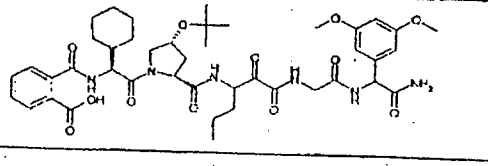
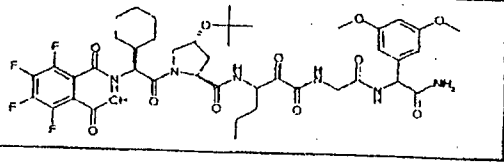
001787

ESTRUCTURA	Clase Ki*
	B
	B
	B
	B
	B
	B
	B
	B

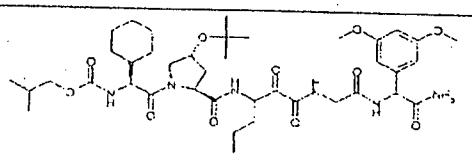
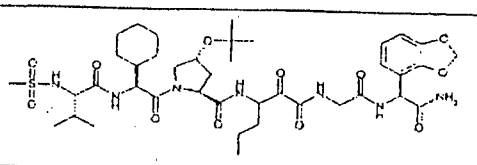
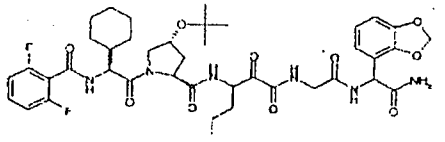
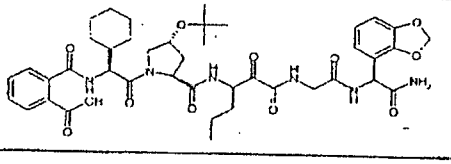
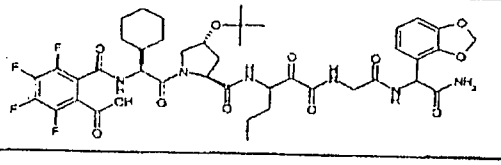
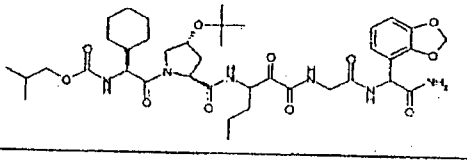
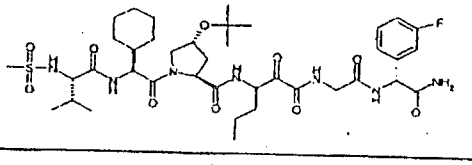
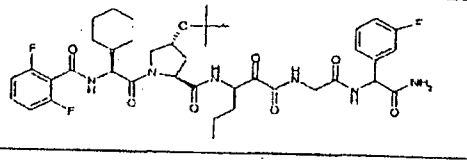
001788

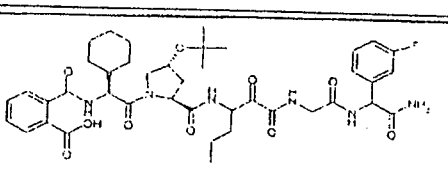
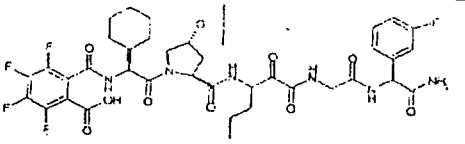
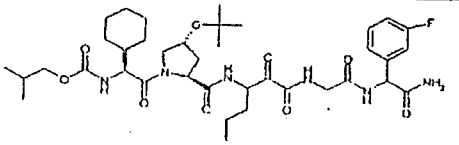
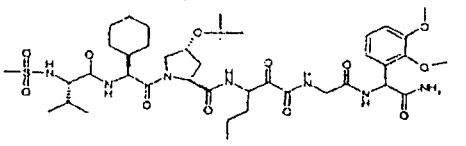
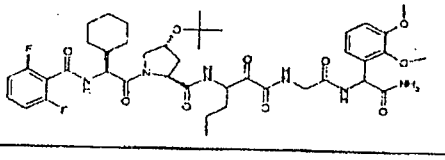
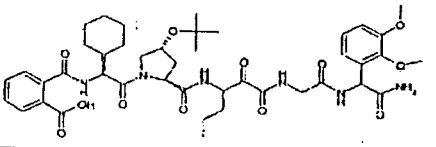
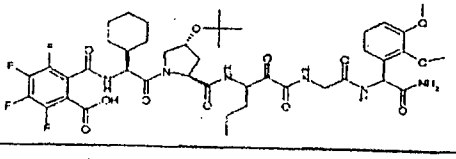
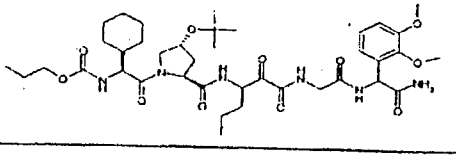
ESTRUCTURA	Clase Ki*
	A
	B
	C
	C
	C
	C
	C
	B

001789

ESTRUCTURA	Clase Ki*
	C
	C
	B
	C
	B
	B
	B
	B

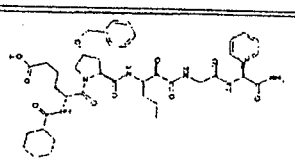
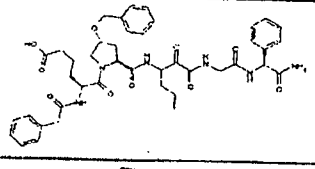
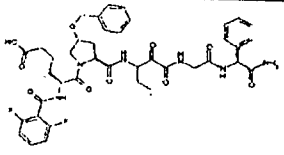
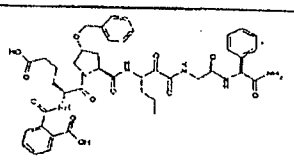
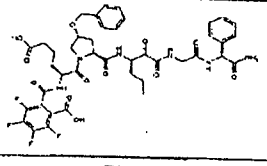
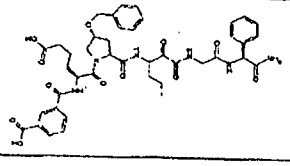
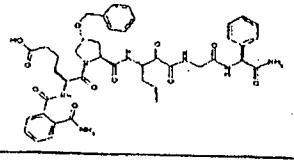
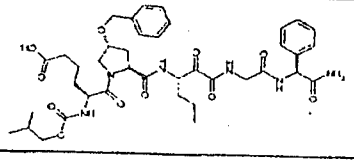
001790

ESTRUCTURA	Clase Ki*
	B
	B
	B
	B
	B
	B
	B
	B

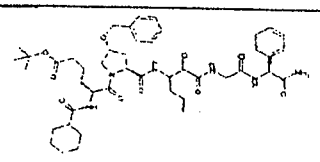
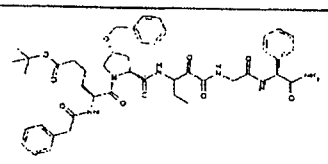
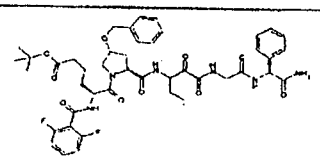
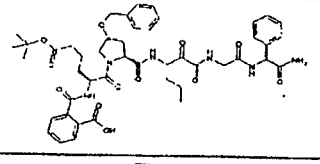
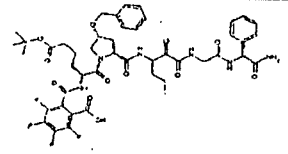
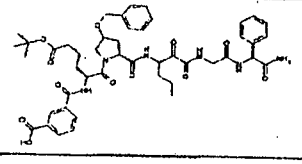
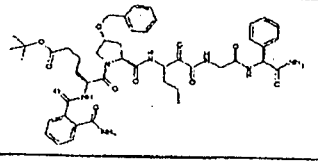
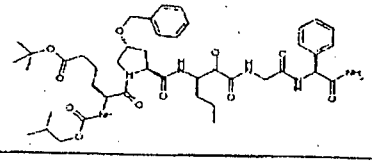
ESTRUCTURA	Clase Ki*
	B
	B
	B
	B
	B
	B
	B
	B

182

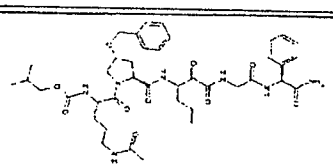
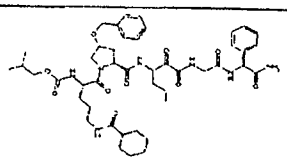
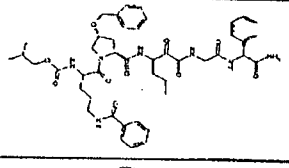
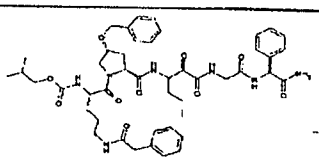
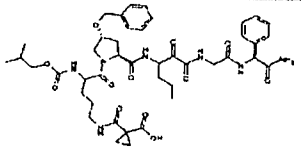
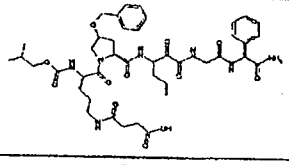
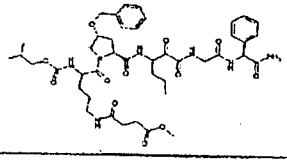
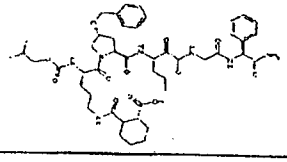
001792

ESTRUCTURA	Clase Ki*
	B
	B
	B
	B
	B
	C
	B
	B

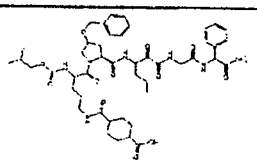
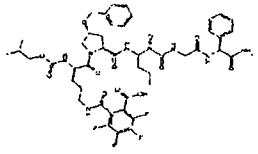
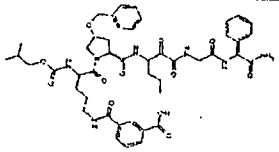
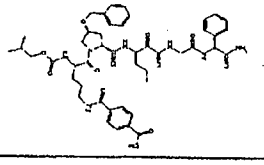
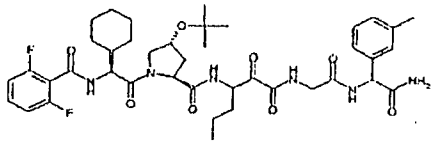
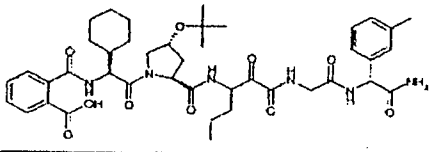
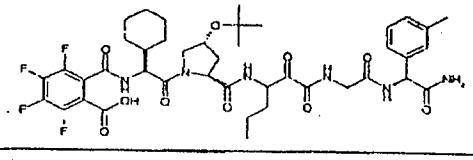
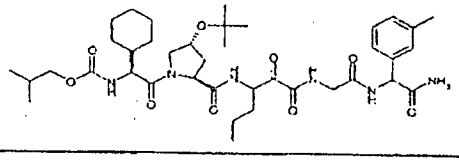
001793

ESTRUCTURA	Clase Ki*
	C
	C
	C
	C
	B
	C
	C
	C

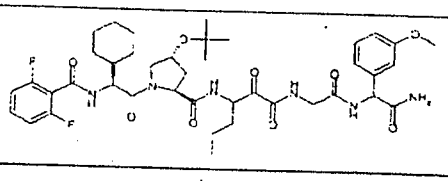
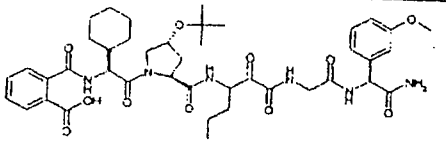
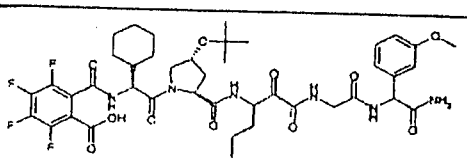
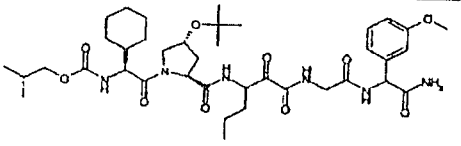
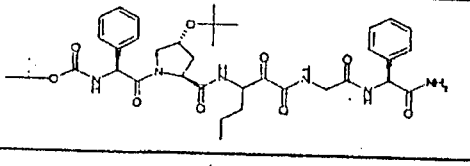
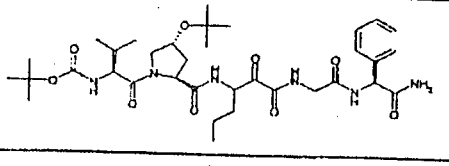
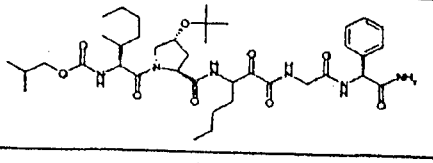
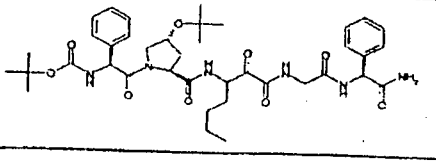
001794

ESTRUCTURA	Clase Ki*
	C
	C
	C
	C
	C
	C
	C
	C

001795

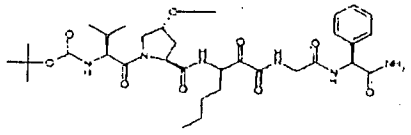
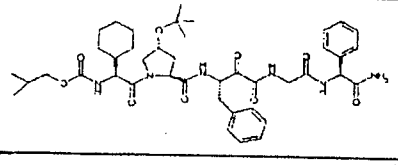
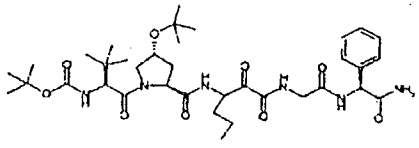
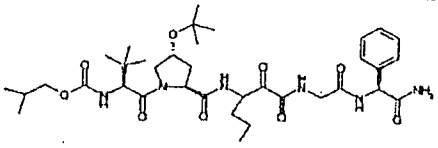
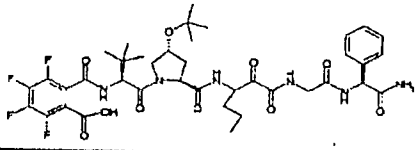
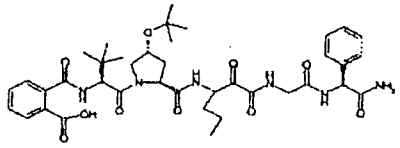
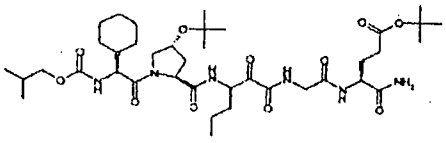
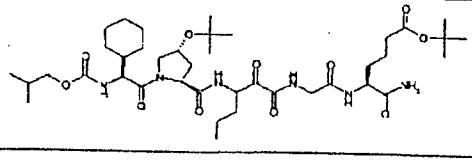
ESTRUCTURA	Clase Ki*
	C
	C
	B
	B
	B
	B
	B
	B

001796

ESTRUCTURA	Clase Ki*
	B
	B
	B
	B
	C
	B
	B
	C

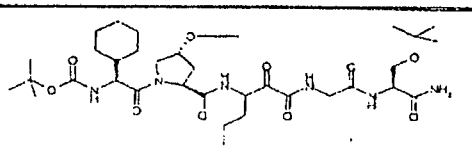
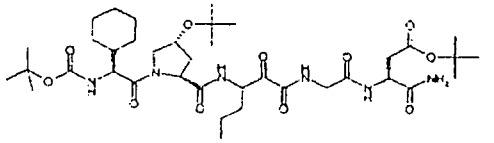
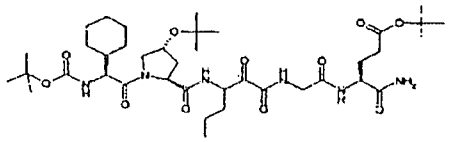
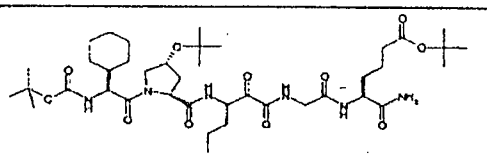
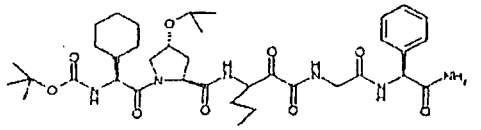
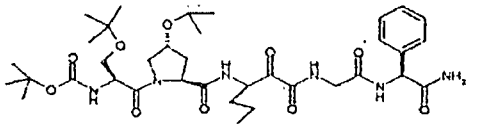
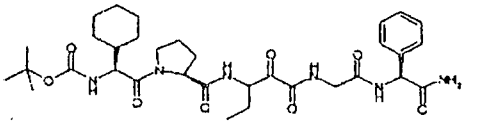
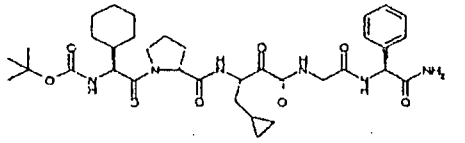
187

001797

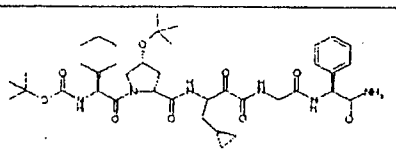
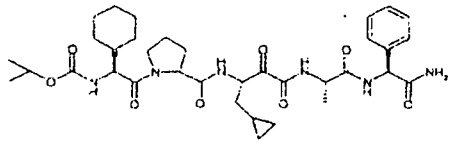
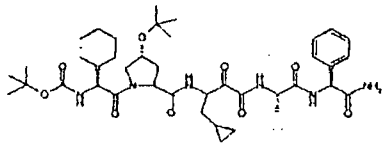
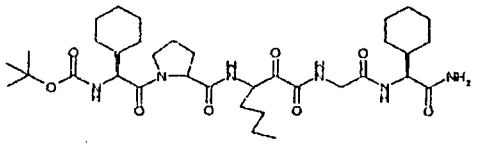
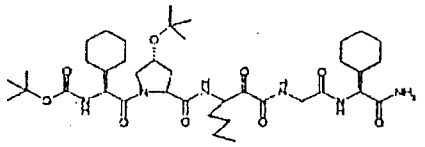
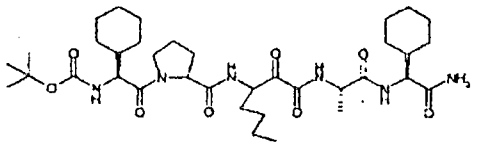
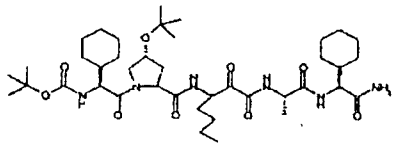
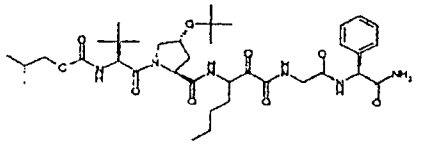
ESTRUCTURA	Clase Ki*
	B
	C
	B
	B
	B
	B
	C
	C

188

091798

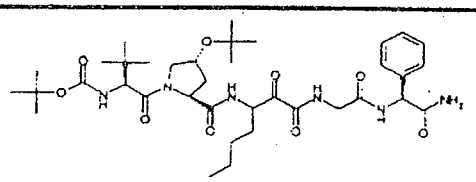
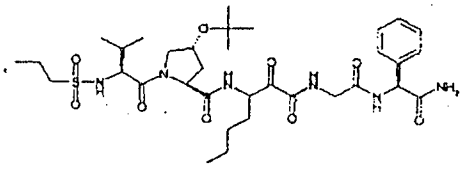
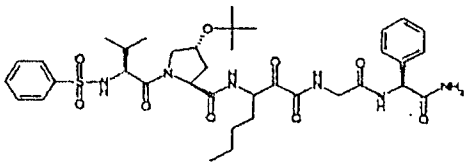
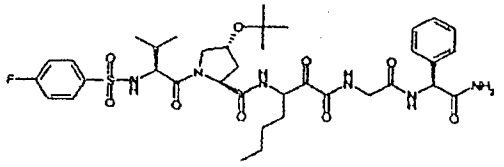
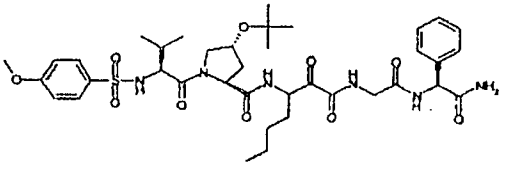
ESTRUCTURA	Clase Ki*
	C
	C
	C
	C
	B
	C
	C
	C

001799

ESTRUCTURA	Clase Ki*
	B
	C
	B
	C
	C
	C
	C
	B

190

001800

ESTRUCTURA	Clase Ki*
	B
	C
	C
	C
	C

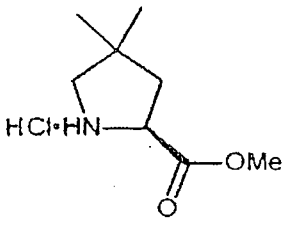
Se prepararon compuestos adicionales y sus rangos de actividad (Ki*) se suministran en las **Tablas 4** y **5** que se anexan. El procedimiento utilizado para preparar los compuestos en las **Tablas 4** y **5** se define a continuación.

I) <u>Síntesis de los intermediarios para los compuestos de las Tablas 4 y 5:</u>

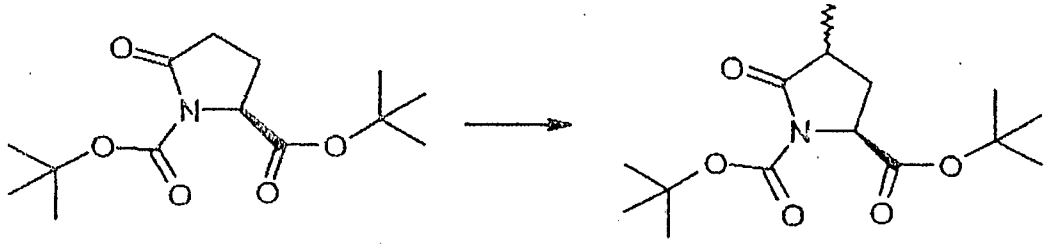
Ejemplo I. Síntesis de éster metílico de 4,4-dimetil prolina (H-Pro(4,4-diMe)-OMe)

191

001801



Paso 1. Síntesis de terbutil N-tert-butoxicarbonil-4-metil-L-piroglutamato (Boc-PiroGlu 4-metil)-OtBu):

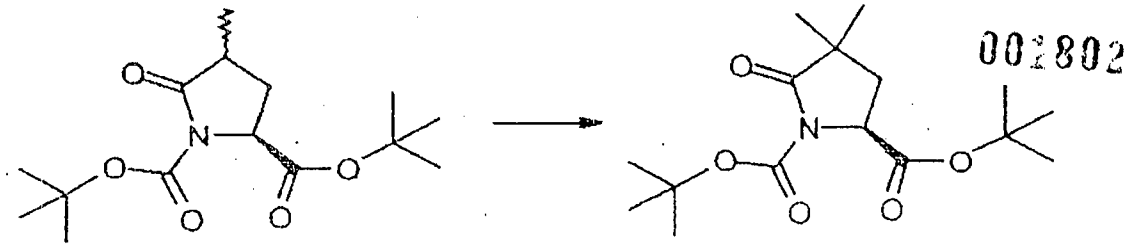


A una solución de N-tert-butoxicarbonil-piroglutamato de terbutilo (11,5 g, 40 mmol) en THF (200 mL) bajo agitación a -78 °C, se agregó una solución 1M de hexametildisilazida de litio en THF (42 mL, 42 mmol) por goteo durante 5 minutos. Luego de 30 minutos, se agregó metilioduro (3,11 mL, 50 mmol). Luego de un adicional de 2 horas a -78 °C, el baño de frío se removió y se agregó cloruro de amonio acuoso saturado al 50% (200 mL). La solución se agitó durante 20 minutos, luego se extrajo con éter (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía con 1:1 acetato de etilo/hexanos para dar Boc-PiroGlu(4-metil)OtBu (10,6 gramos, 35,4 mmol, 88%) como una mezcla de isómeros (2:1 cis a trans).

Paso 2. Síntesis de N-tert-butoxicarbonil-4,4-dimetil-L-piroglutamato de terbutilo (Boc-PirooGlu(4.4-dimetil)-OtBu):

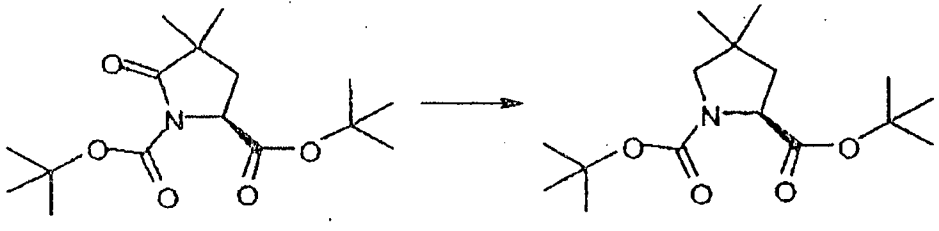
192

002802



A una solución de N-tert-butoxicarbonil-4-metil-L-piroglutamato de terbutilo (12 g, 4,0 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) bajo agitación a -78 °C, se agregó una solución 1M de hexametildisilazida de litio en tetrahidrofurano (4,4 mL, 4,4 mmol) por goteo durante 5 minutos. Luego de 30 minutos, se agregó metilioduro (0,33 mL, 5,2 mmol). Luego de un adicional de 3 horas a -78 °C, el baño de frío se removió y se agregó cloruro de amonio acuoso saturado al 50% (40 mL). La solución se agitó durante 20 minutos, luego se extrajo con éter (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 25 mL), bicarbonato de sodio saturado (2 X 25 mL), salmuera (50 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para dar BocPiroGlu(4,4-dimetil)-OtBu (0,673 g, 54%).

Paso 3 Síntesis de N-tert-butoxicarbonil-4.4-dimetilprolina de terbutilo (BocPro 4.4-dimetil -OtBu)



Modificación del procedimiento conocido: Pedregal, C.; Ezquerra, J.; Escribano, A.; Carreno, M. C.; Garcia Ruano, J. L. *Tetrahedron Letters* **1994,** 35(13), 2053-2056).

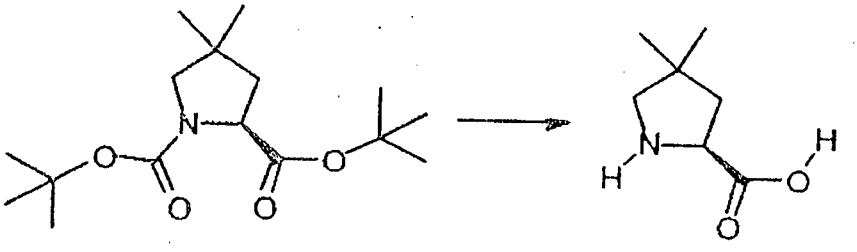
03-3340

193

001803

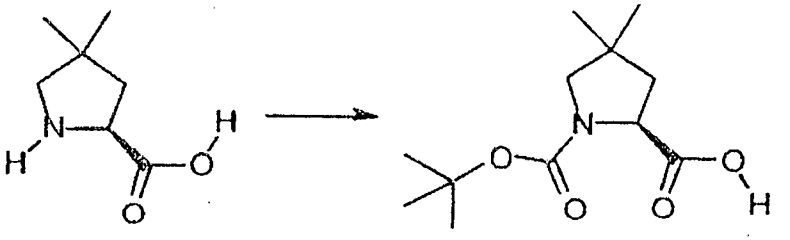
A una solución de N-tert-butoxicarbonil-4,4-dimetilpiroglutamato. de terbutilo (2,0 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) bajo agitación a -78 °C, se agregó una solución 1M de trietilborohidruro de litio en tetrahidrofurano (2,4 mL, 2,4 mmol) por goteo durante 5 minutos. Luego de 30 minutos, el baño de frío se removió y se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 mL). La mezcla de reacción se sumergió en un baño de hielo/agua y se agregó peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (10 gotas). La solución se agitó durante 20 minutos a 0°C, luego la mezcla de reacción se concentró al vacío para remover el tetrahidrofurano. La solución acuosa se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 40 mL). Las capas orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en diclorometano (20 mL) y trietilsilano (310 µL, 2,0 mmol), luego se enfrió hasta -78 °C y se agregó por goteo dietiletearato de trifluoruro de boro (270 µL, 2,13 mmol). Se continuó agitando durante 30 minutos, momento en el cual se agregaron trietilsilano adicional (310 µL, 2,0 mmol) y dietiletearato de trifluoruro de boro (270 µL, 2,13 mmol). Luego de bajo agitación a -78 °C durante un adicional de dos horas, el baño de frío se removió y se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado (4 mL). Luego de 5 minutos la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 40 mL). Las capas orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para dar Boc-Pro(4,4-dimetil)-OtBu.

Paso 4. Síntesis de 4.4-dimetilprolina H-Pro 4.4-dimetil)-OH):



Una solución de N-tert-butoxicarbonil-4,4-dimetilprolina de terbutilo en diclorometano (5 mL) y trifluoroacético (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. La solución se concentró, se secó en vacío extremo y se llevó hasta el paso siguiente sin purificación adicional.

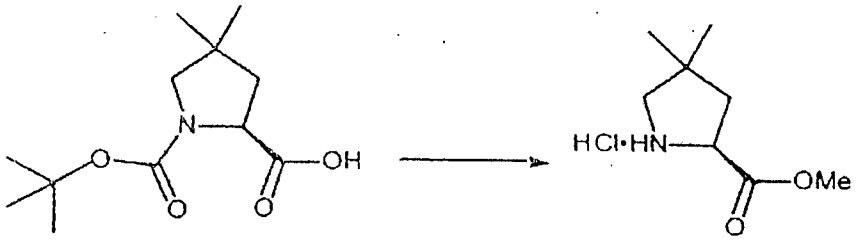
Paso 5. Síntesis de N-tert-butoxicarbonil 4.4-dimetilprolina (Boc-Pro(4.4-dimetil)-OH):



A una solución de sal trifluoroacética de 4,4-dimetilprolina (1,5 mmol) en dioxano (7 mL), acetonitrilo (12 mL) y diisopropiletilamina (700 µL, 4 mmol) se agregó una solución de di-terbutil-dicarbonato (475 mg, 2,18 mmol) en acetonitrilo (5 mL). Luego de agitar durante 12 horas a temperatura ambiente la solución se concentró al vacío, se disolvió en bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 mL) y se lavó con éter dietílico (3 x 40 mL). La capa acuosa se acidificó hasta pH=3 con ácido cítrico, luego se extrajo con diclorometano (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio se filtraron y se concentraron.

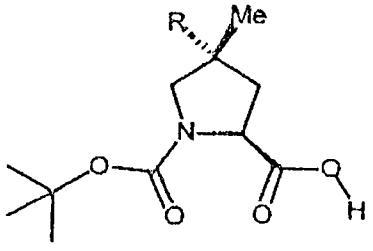
Paso 6. Síntesis de sal de clorhidrato del éster metílico de 4.4-dimetilprolina (HCl-HPro 4.4-dimetil)-OMe):

001895



A una solución de Boc-Pro(4,4-diMe)-OH (0,5 g, 2,06 mmol) en metanol anhidro (8 ml) se agregó por goteo tionilcloruro (448 l, 6,18 mmol) y la reacción se agitó durante seis horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró hasta obtener un sólido amorfo (377 mg, 95%).

Ejemplo II. Procedimiento General para la síntesis de N-terbutoxicarbonil-4-alquil-4-metil-prolina:

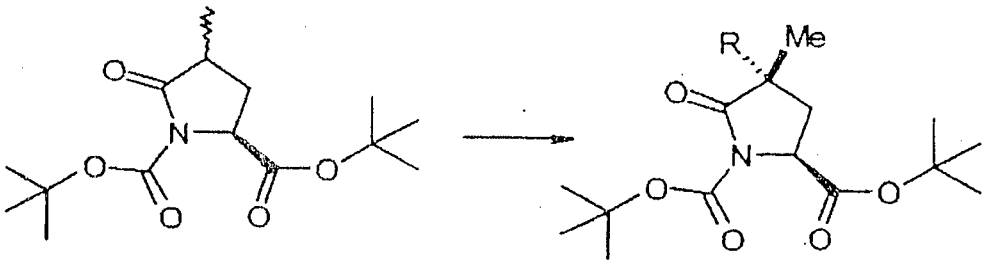


En los siguientes pasos 1-4 se sintetizaron los compuestos en los cuales en grupo R es alilo y bencilo

Paso 1. Síntesis de N-tert-butoxicarbonil-4-alquil-4-metil-L-piroglutamato de terbutilo:

196

001806



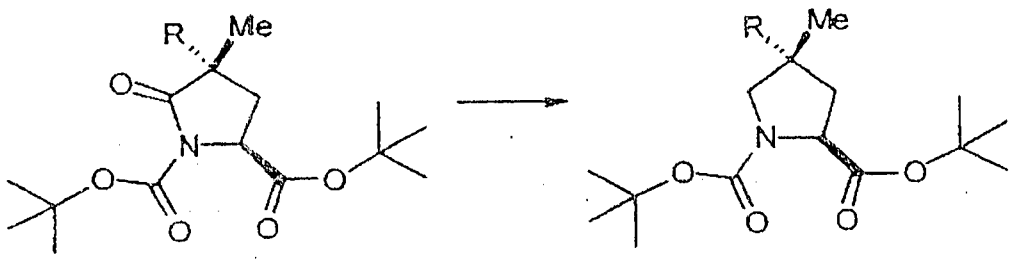
A una solución de N-tert-butoxicarbonil-4-metil-L-piroglutamato de terbutilo (10,2 g, mmol) (Ver el ejemplo I, paso 1) en tetrahidrofurano (170 mL) bajo agitación a -78 °C, se agregó una solución 1M de hexametildisilazida de litio en tetrahidrofurano (37,5 mL, 37,5 mmol) por goteo durante 5 minutos. Luego de 40 minutos, alquil haluro (61.4 mmol) se agregó. Luego de un adicional de 3 horas a -78 °C, el baño de frío se removió y cloruro de amonio acuoso saturado al 50% (200 mL) se agregó. La solución se agitó durante 20 minutos, luego se extrajo con éter (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se diluyeron con hexanos (150 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado (100 mL), agua (2 x 100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía flash con el uso de acetato de etilo en hexanos al 20% para dar el N-tert-butoxicarbonil-4-alquil-4-metil-L-piroglutamato de terbutilo puro.

Paso 2. Síntesis de N-tert-butoxicarbonil-4-alquil-4-metilprolina de terbutilo:

Modificación del procedimiento conocido: Pedregal, C.; Ezquerra, J.; Escribano, A.; Carreno, M. C.; Garcia Ruano, J. L. *Tetrahedron Letters* (1994) 35(13), 2053-2056).

197

001807

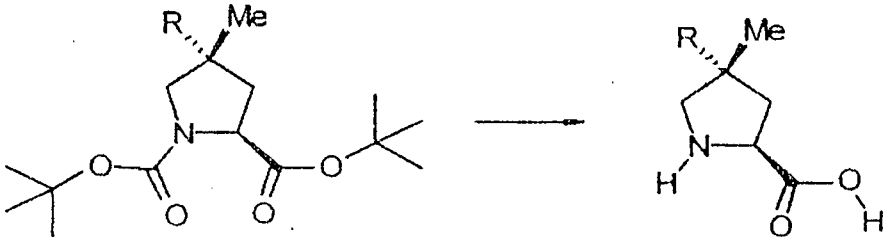


A una solución de N-tert-butoxicarbonil-4-alquil-4metilpiroglutamato de terbutilo (16,6 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) bajo agitación a -78 °C, se agregó una solución 1M de trietilborohidruro de litio en tetrahidrofurano (20 mL, 20 mmol) por goteo durante 10 minutos. Luego de 120 minutos, el baño de frío se dejó entibiar hasta -25 °C cuando se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado (40 mL). La mezcla de reacción se sumergió en un baño de hielo/agua y se agregó peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (4 mL). La solución se agitó durante 10 minutos a 0°C, luego la mezcla de reacción se concentró al vacío para remover el tetrahidrofurano. La solución acuosa se diluyó con agua (300 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 200 mL). Las capas orgánicas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en diclorometano (100 mL) y trietilsilano (2,6 mL, mmol), luego se enfrió hasta -78 °C y se agregó por goteo dietiletearato de trifluoruro de boro (2,2 mL, mmol). Se continuó la agitación durante 1 hora, cuando se agregaron trietilsilano adicional (2,6 mL, mmol) y dietiletearato de trifluoruro de boro (2,2 mL, mmol). Luego de bajo agitación a -78°C durante un adicional de 4 horas, el baño de frío se removió y se agregaron bicarbonato de sodio acuoso saturado (30 mL) y agua (150 mL) Luego de 5 minutos la mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 200 mL). Las capas orgánicas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron.

Paso 3. Síntesis de 4-alquil-4-metilprolina:

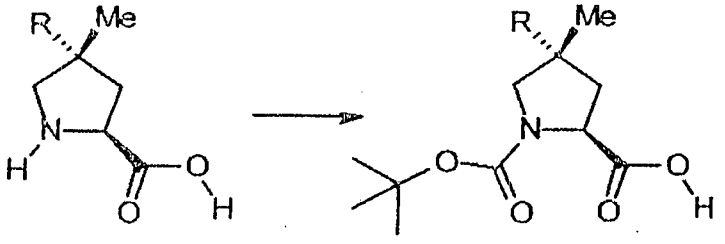
198

001808



Una solución de terbutil N-tert-butoxicarbonil-4-alquil-4-metilprolina en diclorometano (5 mL) y trifluoroacético (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se agregó tolueno y la solución se concentró y luego se secó en vacío extremo.

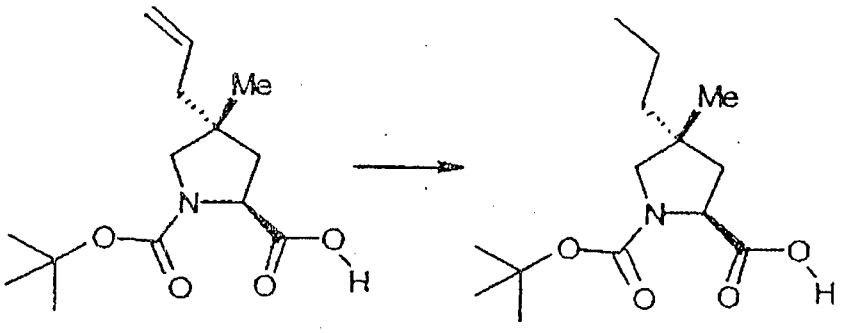
Paso 4. Síntesis de N-tert-butoxicarbonil 4-alquil-4-metilprolina:



A una solución de sal trifluoroacética de 4-alquil-4-metilprolina (1,5 mmol) en dioxano (7 mL), acetonitrilo (12 mL) y diisopropiletilamina (700 µL, 4 mmol) se agregó una solución de di-terbutil-dicarbonato (475 mg, 2,18 mmol) en acetonitrilo (5 mL). Luego de agitar durante 12 horas a temperatura ambiente la solución se concentró al vacío, se disolvió en bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 mL) y se lavó con éter dietílico (3 x 40 mL). La capa acuosa se acidificó hasta pH=3 con ácido clorhídrico 1N, luego se extrajo con diclorometano (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash mediante el uso de 1:1 acetato de etilo/hexanos con ácido acético al 1%.

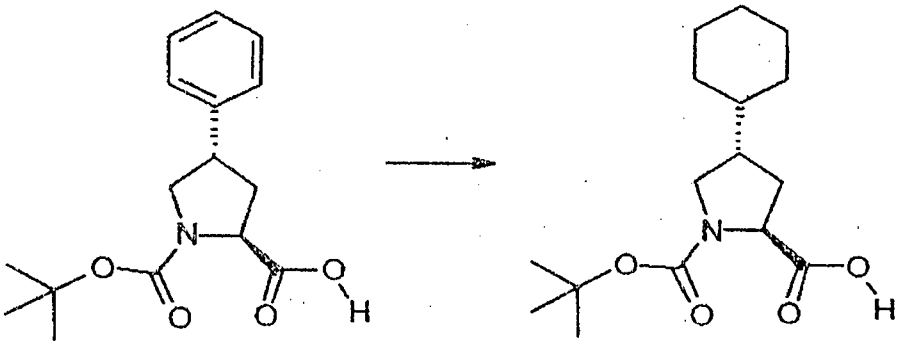
001809

Ejemplo III. Síntesis de N-tert-butoxicarbonil 4-propil-4-metilprolina:



Una solución de N-tertbutoxicarbonil-4-alil-4-metilprolina (400 mg, 1.48 mmol) (ver Ejemplo II Paso 4) y Pd al 10% en carbono (400 mg) en metanol (20 mL) se hidrogenó a 50 psi durante 4 horas. La mezcla se filtró y se concentró.

Ejemplo IV. Síntesis de Boc-4-ciclohexilprolina:

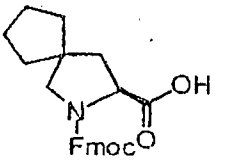


Una solución de la Boc-4-fenilprolina (750 mg) y Rh al 5% en carbono (750 mg) en metanol (15 mL) se hidrogenó a 50 psi durante 24 horas. La mezcla se filtró y se concentró para dar 730 mg de producto.

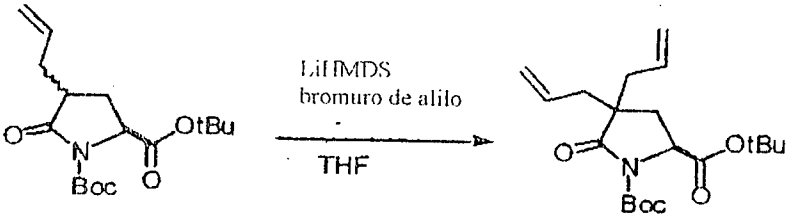
Ejemplo V: Preparación de ácido Fluorenilmetoxicarbonil-Pro(4-espirociclo-pentano)carboxílico

200

001810



Paso 1. Síntesis de Boc-piroglutamic(4-alil)-tert-butiléster

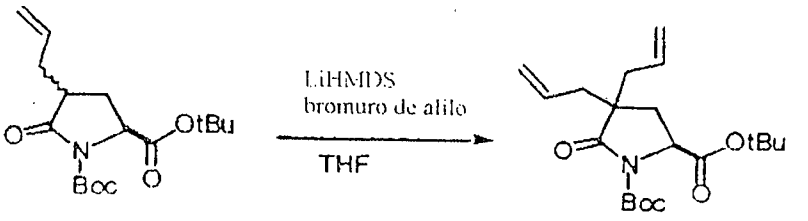


A una solución fría (-78 °C) del N-Boc-tertbutil piroglutamato comercialmente disponible (10 g, 35,1 mmol) en THF (175 ml) se agregó hexametildisilazida de litio (36,8 mL, 36,8 mmol) durante cinco minutos. Se continuó la agitación durante treinta minutos. Se agregó por goteo una solución de bromuro de alilo (6,1 ml, 70,2 mmol) en THF (39 mL) a la primera solución. Luego de dos horas a -78 °C, la reacción se inactivó por el agregado lento de solución de cloruro de amonio saturado (50 mL). La mezcla de reacción luego se diluyó con acetato de etilo y se separaron las capas. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio y se concentró.

La cromatografía flash en columna realizada en 2:8 acetato de etilo: hexanos logró el producto (6 g, 53%). NMR δ ppm (CDCl3): 5,7 (m, 1 H), 5,1 (dd, 2H), 4,4 (m, 1 H), 2,6 (m, 2H), 2,4 (m, 1 H), 1,8-2,2 (m, 1 H), 1,45 (s, 9H), 1,4 (s, 9H).

Paso 2. Síntesis de N-Boc-piroglutamic(4,4-dialil)-terbutiléster:

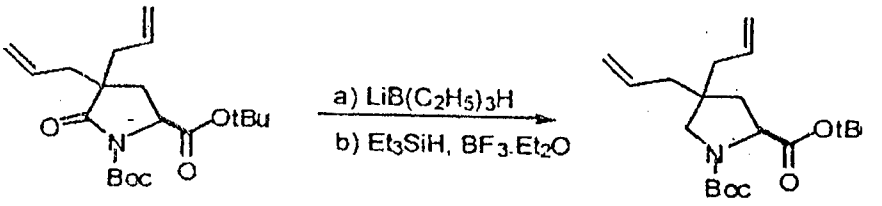
201



001811

El N-Boc-piroglutamic(4-alil)-terbutiléster obtenido en el Paso 1 anterior (2,68 g, 8,24 mmol) se sometió a una segunda alquilación con bromuro de alilo en condiciones similares. La cromatografía flash en 15:85 de acetato de etilo: hexanos suministró 2,13 g de producto (71 %) como un aceite claro.

Paso 3. Síntesis de Boc-Pro(4.4-dialil)-terbutiléster:



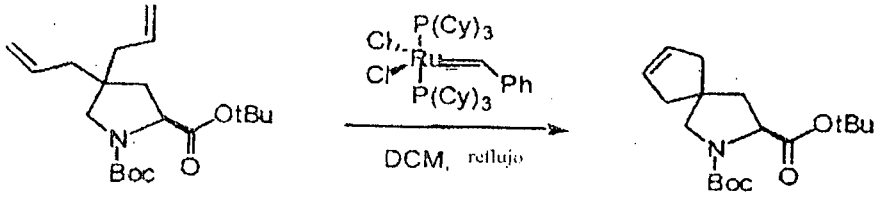
Parte a: A una solución fría (-78 °C) de Boc-PiroGlu(4,4-dialil)-tert-butiléster (2,13 g, 5,83 mmol) en tetrahidrofurano (14 ml) se agregó trietilborohidruro de litio (1M en tetrahidrofurano, 7,29 ml, 7,29 mmol) durante cinco minutos. Luego de dos horas a -78 °C, la reacción se entibió hasta 0 °C y se inactivó mediante el agregado lento de solución de bicarbonato de sodio saturado (20 ml) y peróxido de hidrógeno al 30% (20 gotas). Se continuó la agitación durante 20 minutos. El tetrahidrofurano se removió con presión reducida y el residuo blanco espeso restante se diluyó con agua (80 ml) y se extrajo tres veces con diclorometano. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró y se llevó hasta el paso siguiente sin purificación adicional.

Parte b): Al producto obtenido en la parte (a) en diclorometano (14 ml) se le agregó trietilsilano (931 µl, 5.83 mmol) seguido de estearato dietílico de

001812

trifluoruro de boro (776 µ,l, 6,12 mmol). Luego de treinta minutos se agregaron más trietilsilano (931 µ1, 5,83 mmol) y estearato dietílico de trifluoruro de boro (776 µl, 6,12 mmol) y la reacción se agitó a -78 °C durante tres horas cuando la reacción se inactivó mediante la incorporación lenta de solución de bicarbonato de sodio saturado y agua . La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano y la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró. La cromatografía flash en columna en acetato de etilo en hexanos al 15% produjo 1,07 de aceite sin color (57%). NMR δ ppm (CDCl3): 5,7-5,8 (m, 2H), 5,1 (m, 4H), 4,1-4,2 (2 dd's, 1 H rotámeros), 3,5-3,3 (dd, 1 H) y 3,2 (dd, 1 H) rotámeros, 2,2-2,0 (m, 5H), 1,7(m, 1 H), 1,46 (s, 9H), 1,43 (s, 9H).

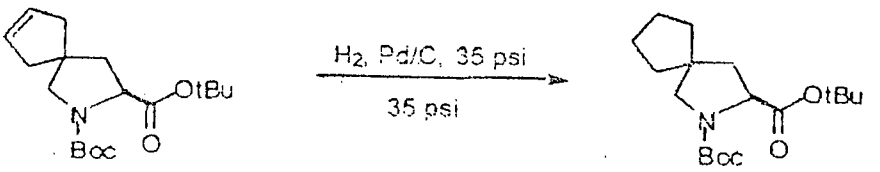
Paso 4: Síntesis de Boc-Pro(4-espirocyciopenten)-terbutiléster:



Al Boc-Pro(4,4-dialil)-terbutiléster (1,07 g, 3,31 mmol) en diclorometano (66 ml) se agregó dicloruro de Bis(triciclohexilfosfin)bencilideno rutenio IV al 5% (catalizador de Grubbs) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo restante se purificó por cromatografía flash en columna en acetato de etilo en hexanos al 15%. Se obtuvo un aceite amarillo (0,57 g, 53%). NMR δ ppm (CDCl3): 5,56 (bs, 2H), 4,2 y 4,1 (t, 1 H, rotámeros), 3,2-3,5 (m, 2H), 2,2-2,5 (m, 5H), 1,9 (dd, 1 H) 1,47 y 1,46 (2 s's, 9H, rotámeros), 1,45 y 1,44 (2 s's, 9H, rotámeros).

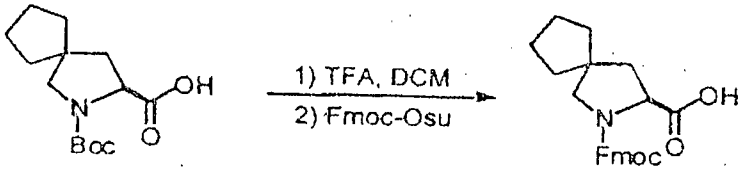
Paso 5 Síntesis de Boc-Pro(4-espirociclopentan)-terbutiléster:

001813



Una solución de Boc-Pro(4-espirociclopentan)-terbutiléster (1,12 g) en metanol (18 ml), agua (4 ml) y ácido acético (4 ml) se colocó en el agitador Parr y se hidrogenó durante tres horas a 35 psi en presencia de paladio al 10% en carbono (300 mg). El catalizador se filtró y el filtrado se concentró hasta lograr un aceite sin color (1,26 g). NMR δ ppm (CDCl3): 4,1 y 4,2 (t, 1 H, rotámeros, 3,4 (d, 1 H), 3,2 (d, 1 H), 2,1 (m, 1 H), 1,9 (m, 1 H), 1,6-1,7 (m, 10H), 1,5 (3 s's, 18H, rotámeros).

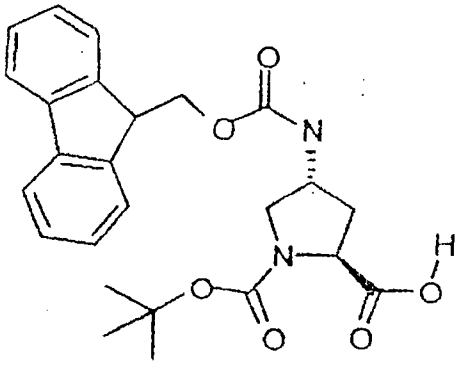
Paso 6. Síntesis de ácido Fmoc-Pro(4-espiroaclópentan)-carboxílico:



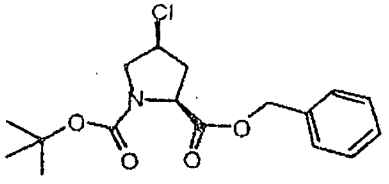
El Boc-Pro(4-espirocyciopentan)-terbutiléster (1,26, 3,9 mmol) se trató con diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (15 ml) durante tres horas. La mezcla de reacción se concentró y el aceite amarillo obtenido se disolvió en agua (6 ml). Se agregó por porciones carbonato de fluorenilmetil succinilo (1,45 g, 4,3 mmol) disuelto en dioxano (6 ml) seguido del agregado de carbonato de potasio (2,16 g, 15,6 mmol). La reacción se agitó durante 18 horas y se concentró. El residuo restante se diluyó con luna solución de bicarbonato de sodio saturado (10 mL) y se lavó con éter dietílico (3 x 10 ml). La capa acuosa luego se acidificó hasta un pH - 1 con una solución 1N de bisulfato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta obtener una espuma beige (1,3 g, 100%).

001814

Ejemplo VI. Síntesis de Boc-Pro(4t-NH(Fmoc) -(OH:



Paso 1. Síntesis de éster bencílico de N^{a}-tert-butoxicarbonil-cis-4-cloro-L-prolina:

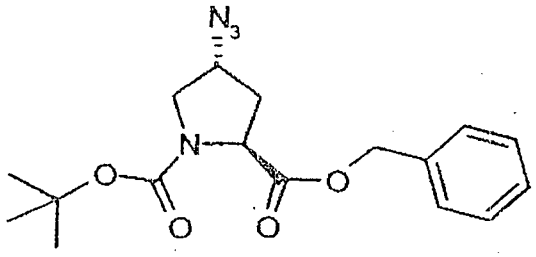


Una mezcla de la N-tert-butoxicarbonil-trans-4-hidroxi-prolina disponible en el mercado (8,79 g, 38 mmol), carbonato de potasio (13,0 g, 94 mmol), bromuro de bencilo (4,5 ml, 38 mmol) y dimetilformamida (150 mL) se agitó durante 18 h. Al agregado de acetato de etilo (100 mL) le siguió la filtración. El filtrado blanco turbio se clarificó mediante el agregado de HCl 1M (100 mL). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 mL), se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. Se agregó tolueno al éster bencílico bruto, y la solución se filtró y se concentró. Se agregaron diclorometano (70 mL) y tetracloruro de carbono (70 mL), seguido de trifenilfosfina (21,11 g, 80 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 h, se inactivó con etanol (7 mL) y se agitó durante 5 h más. La solución se concentró

001815

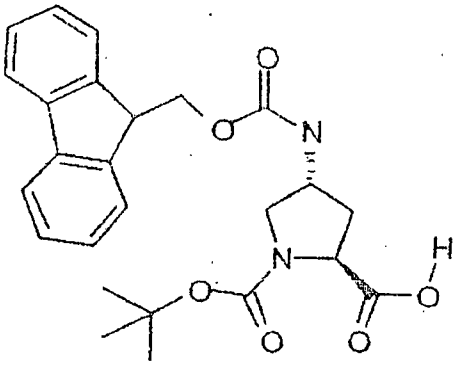
hasta aproximadamente 100 ml, luego se agregó diclorometano (40 mL), seguido del agregado de éter (200 mL) mientras se agitaba. La solución se enfrió durante 4 h, se filtró y se concentró para dar un aceite amarillo-marrón que se purificó por cromatografía flash mediante el uso de éter/hexano/diclorometano 2:2:1 para dar el compuesto del título (9,13 g, 26,9 mmol, 71 %) como un sólido blanco.

Paso 2 Síntesis de éster bencílico de N^{α}-tert-butoxicarbonil-trans-4-azido-L-prolina



Una solución de éster bencílico de N^{α}-tert-butoxicarbonil-cis-4-cloro-L-prolina (9,0 g, 26,5 mmol) y azida de sodio (7,36 g, 113 mmol) en dimetilformamida (270 mL) se calentó a 75°C durante 2 días. Se agregó agua (100 mL) y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 mL), se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. El aceite se purificó por cromatografía flash mediante el uso de acetato de etilo/hexanos 1:1 para dar el compuesto del título (8,59 g, 24,8 mmol, 94%).

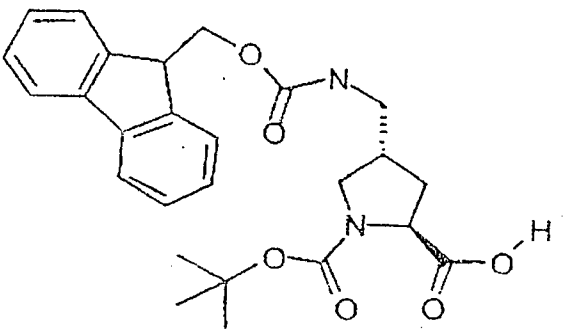
Paso 3. Síntesis de Boc-Pro(4t-NH(Fmoc))-OH:



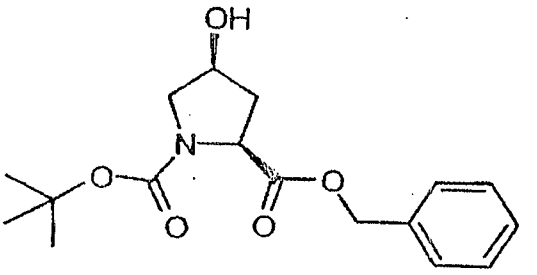
Una mezcla de éster bencílico de N-α-t-butoxicarbonil-trans-4-azido-L-prolina (8,59 g, 24,8 mmol) y paladio al 10% en carbono (900 mg) en etanol (500 mL) se hidrogenó a 50 psi durante 14 h mediante el uso de un aparato de hidrogenación Parr. La mezcla se filtró, se concentró, se disolvió en metanol (60 mL), se filtró y se concentró para dar un aceite sin color. El aceite se disolvió en agua (53 mL) que contenía carbonato de sodio (5,31 g, 50,1 mmol) y se agregó una solución de fluorenilmetil succinil carbonato (8,37 g, 29,8 mmol) en dioxano (60 mL) durante 40 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h, luego se concentraron para remover el dioxano y se diluyó con agua (200 mL). La solución se lavó con éter (3 x 100 mL). El pH de la solución acuosa se ajustó hasta 2 por el agregado de ácido cítrico (precaución! formación de espuma!) y agua (100 mL). La mezcla se extrajo con diclorometano (400 mL, 100 mL, 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título.

Ejemplo VII. Síntesis de N-t-butoxicarbonil-4-trans-(N-fluorenilmetiloxicarbonil-aminometil)-L-prolina (Boc-Pro(4t-MeNHFmoc)OH):

001817



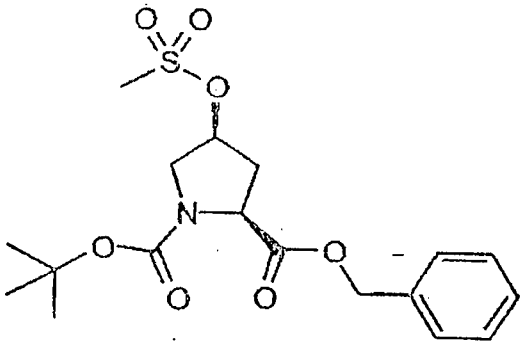
Paso 1 Síntesis de éster bencílico de tert-butoxicarbonil cis-4-hidroxi-L-prolina (Boc Pro(4-cis-OH)-Obn):



A una mezcla de cis-hidroxi-L-prolina (5 g, 38,1 mmol) en benceno (45 mL) y alcohol bencílico (45 mL) se agregó ácido p-toluenosulfónico monohidrato (7,6 g, 40,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 125°C durante 20 h mientras el agua (2ml) se removió mediante el uso de una trampa de Dean-Stark. La solución se filtró mientras estaba caliente, y luego se agregó éter (150 ml). La solución se dejó enfriar durante tres h a temperatura ambiente, luego tres h a 4°C. Se recolectó el sólido resultante, se lavó con éter (100 mL) y se secaron al vacío durante 1 h para dar 13,5 gramos de sólido blanco. El sólido se disolvió en dioxano (40 mL) y diisopropiletilamina (7,6 mL), y luego se agregó di-terbutil-dicarbonato (10 g, 45,8 mmol) durante 5 min. mientras se utilizaba un baño de hielo para mantener constante la temperatura de reacción. Luego de 10

h a temperatura ambiente la mezcla de reacción se vertió en agua fría (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 100 mL) y cloruro de sodio acuoso, saturado (50 mL), se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía flash mediante el uso de 40-60% acetato de etilo en hexanos para dar el compuesto del título (10,04 g, 31,24 mmol, 82%).

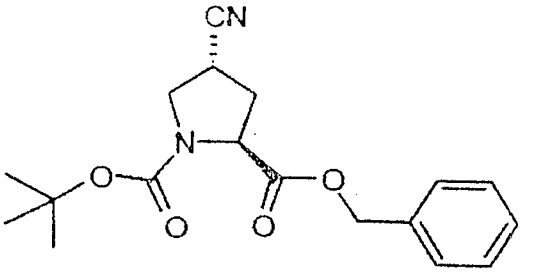
Paso 2. Síntesis de éster bencílico de N-t-butoxicarbonil-cis-4-mesiloxi-L-prolina (Boc-Pro(4-cis-OMs)-OBn):



A un solución de Boc-Pro(4-cis-OH)-OBn (8,45 g, 26,3 mmol) en piridina (65 mL) a 0°C, se agregó cloruro de metansulfonilo (3,4 mL, 44 mmol) por goteo durante 7 min. La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente durante 2 h, luego se agitó durante la noche. Una solución de agua al 10% en piridina (20 mL) se agregó durante 15 min. y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 mL) bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado (50 mL), se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se disolvió en tolueno (100 mL) y se concentraron para remover traces of piridina. El residuo se secó al vacío durante 30 min. para

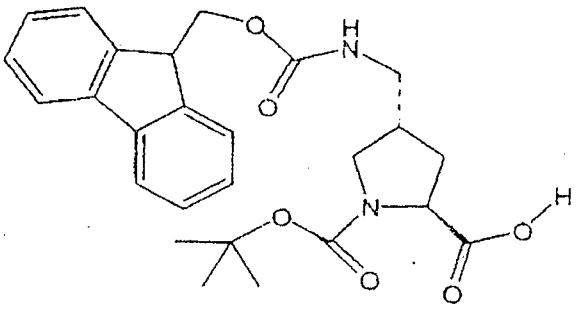
obtener el compuesto del título (10,7 g, 102%), luego se usó en el paso siguiente sin purificación.

Paso 3: éster bencílico de N-t-butoxicarbonil-trans-4R-ciano-L-prolina (Boc-Pro(4-trans-CN -) OBn):



Una solución de Boc-Pro(4-cis-OMs)-OBn (10,7 g, 26,3 mmol) y cianuro de tetrabutilamonio (15,0 g, 56 mmol) en dimetilformamida (100 mL) se calentó en un baño de aceite a 55°C durante 28 h. Luego de enfriar, se agregó agua (150 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 100 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado (100 mL), se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash (1:1 éter/hexanos) y luego se recristalizó a partir de acetato de etilo/hexanos para dar el compuesto del título (2,40 g, 7,26 mmol, 28%).

Paso 4. N-t-butoxicarbonil-4-trans-(N-fluorenilmetiloxicarbonil aminometil)-L-prolina Boc-Pro(4t-MeNHFmoc)-OH)

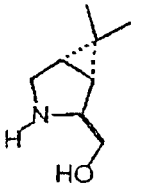


Una mezcla del compuesto del Paso 3 anterior (2,31 g, 7 mmol), agua (10 mL), metanol (85 mL) y paladio al 10% en carbono (700 mg) se hidrogenó a 50 psi durante 11 h mediante el uso de un aparato de hidrogenación Parr. La mezcla se filtró y se concentraron. Agua (15 mL) y carbonato de sodio (1,5 g, 14,2 mmol) se agregó al el residuo. Una solución de fluorenilmetil succinil carbonato (2,36 g, 7,0 mmol) en dioxano (17 mL) se agregó durante 5 min. y se continuó la agitación durante 28 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío hasta un volumen de 15 mL, y se agregó agua (100 mL). La solución se lavó con éter (3 x 75 mL). El pH de la solución acuosa se ajustó hasta 2 mediante el agregado de ácido cítrico (aprox. 20 g, precaución! formación de espuma!) y agua (100 mL). La mezcla se extrajo con diclorometano (4 x 100 mL), y Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. El producto bruto contenía una impureza mayor que necesitaba una purificación de tres pasos. El producto bruto se disolvió en diclorometano (50 mL) y ácido trifluoroacético (50 mL) y se agitó durante 5 h antes de concentrar. El residuo se purificó por HPLC preparatoria de fase inversa. La sal de trifluoroacetato de 4-(N-fluorenylmetiloxicarbonil-aminometil)prolina pura (1,887 g, 3,93 mmol) se disolvió en dioxano (10 mL), acetonitrilo (20 mL) y diisopropiletilamina (1,4 mL, 8 mmol). A la mezcla de reacción se agregó una solución de di-terbutildicarbonato (1,1 g, 5 mmol) en dioxano (5 mL). Luego de agitar durante 18 h, el pH de La

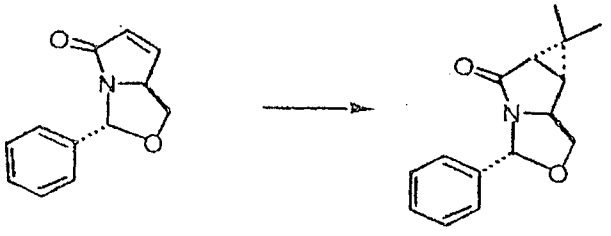
001821

solución se ajustó hasta 2 mediante el agregado de ácido cítrico (precaución: formación de espuma!) y agua (100 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 mL) y Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (100 mL), se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se disolvió en bicarbonato de sodio acuoso saturado(100 mL) y se lavó con éter (3 x 75 mL). La capa acuosa se ajustó hasta pH = 3 mediante el agregado de ácido cítrico, luego se extrajo con diclorometano (4 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron hasta obtener el compuesto del título (1,373 g, 2,94 mmol, 42%).

Ejemplo VIII. Síntesis de 3.4-isopropilidenprolinol:



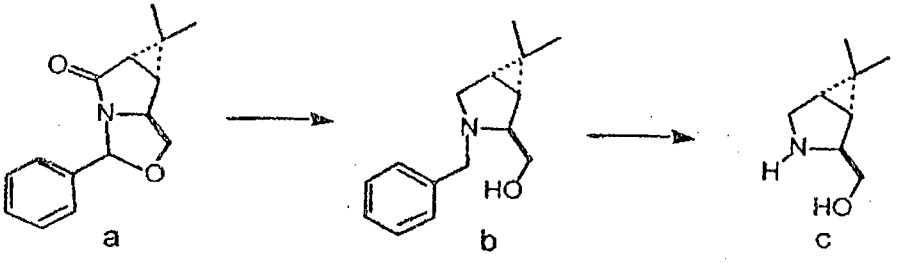
Paso I Reacción de ciclopropanación (*Tetrahedron Lett.* 1993. 34(16). 2691 y 2695):



A una solución agitada de ioduro de isopropiltrifenil- fosfonio (4,14 g, 9,58 mmol) en tetrahidrofurano (60 mL) a 0°C, se agregó n-butillitio (1,6 M en hexanos,

5,64 mL, 9,02 mmol) durante 5 min. Luego de 30 min, una solución de enamida ((5R, 7S)-5-fenil-5,6,7,7a-tetrahidro-6-oxapirrolicin-3-ona) (1,206 gramos, 6,0 mmol) (ver J. Org. Chem. 1999, 64(2), 547 para la síntesis de la enamida como material inicial) en tetrahidrofurano (40 mL) se agregó durante 10 min. Luego de un adicional de 10 min, el baño de frío se removió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se vertió en agua (400 mL) y se extrajo con éter dietílico (400 mL) y acetato de etilo (2 x 400 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar el producto bruto deseado. El residuo se purificó por cromatografía flash eluyendo con 3:5:2 acetato de etilo/hexanos/ cloruro de metileno para dar el producto ciclopropanado puro (750 mg, 3,08 mmol, 51 %).

Paso 2. Síntesis de 3.4-isopropilidenprolinol P[3.4-(diMe-ciclopropil)]-alcohol) *(J. Org. Chem.* (1999) 64(2). 330):



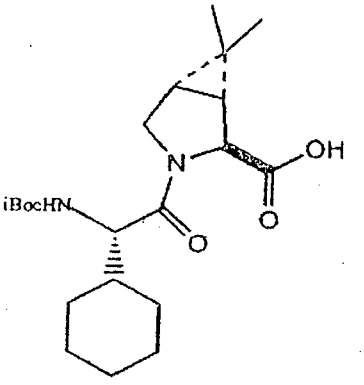
a b c

Una mezcla del producto obtenido en el paso 1 anterior (1,23 gramos, 5,06 mmol) y hidruro doble de litio y aluminio (1.0 M en THF, 15 mL, 15 mmol) se calentó a reflujo durante 5 horas. Luego de enfriar hasta 0°C, el hidruro de aluminio restante se inactivó cuidadosamente mediante el agregado por goteo de sulfato de sodio acuoso saturado (1,5 mL) durante 15 min. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (40 mL) y luego se filtró a través de celite. El filtrado se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar N-bencil aminoalcohol bruto (1,25 gramos), que se llevó al paso siguiente sin purificación adicional. Una solución de N-bencil aminoalcohol bruto (1,25 gramos, 5,06 mmol) en 1:1 ácido

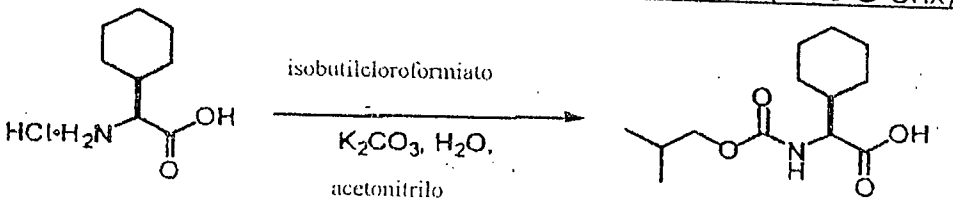
001823

acético/acetato de etilo (30 mL) con Pd al 10%/C (1 gramo) se hidrogenó a 50 psi durante 16 horas mediante el uso de un aparato para hidrogenación Parr. La mezcla de reacción se filtró para remover el catalizador con base de carbono y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en agua (30 mL) y el pH se ajustó hasta 13 con NaOH al 50%. La mezcla se extrajo con éter (3 x 60 mL). El extracto combinado se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar aminoalcohol bruto (485 mg, 3,43 mmol). Se llevó este material hasta el paso siguiente sin purificación adicional.

Ejemplo IX. Síntesis de ácido iBoc-G(Chx)Pro(3,4-isopropiliden)- carboxílico



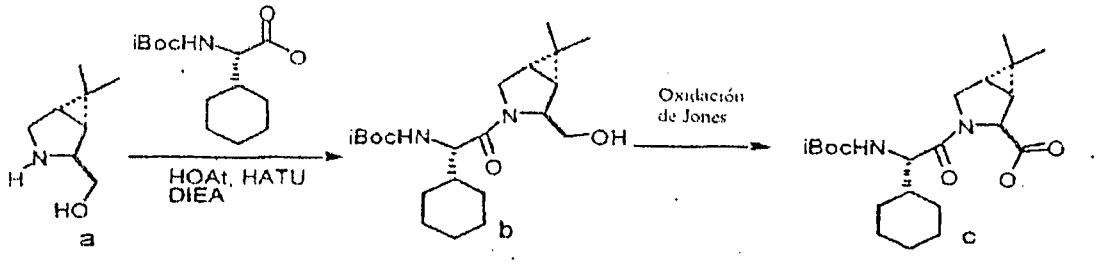
Paso 1 Síntesis de isobutiloxicarbonil- ciclohexilglicina (iBoc-G Chx)-OH):



A una solución de disponible en el mercado clorhidrato de ciclohexilglicina (15 g, 77,4 mmol) en acetonitrilo (320 ml) y agua (320 ml) se agregó carbonato de potasio. Se agregó isobutilcloroformiato (11,1 ml, 85,1 mmol) a la solución clara durante 15 minutos y la reacción se agitó durante 17 horas. El acetonitrilo se removió con presión reducida y la fase acuosa restante se extrajo dos veces con éter (100 ml). Luego, la fase acuosa se acidificó hasta un pH 1 con ácido

clorhídrico 6N y se extrajo con diclorometano (3 X 300 ml). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró para producir 18,64 g (94%) como un sólido blanco.

Paso 2. Síntesis de isobutiloxicarbonil-ciclohexilalicil-3,4-isopropilidenprolina iBoc-G(Chx)- P[3,4-(diMe-cicloprol)]-OH):



a) Paso de acoplamiento:

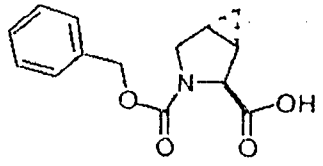
A una solución de iBoc-G(Chx)-OH (890 mg, 3,45 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se agregó HATU (1,33 g, 3,5 mmol), HOA (476 mg, 3,5 gramos) y luego diisopropiletilamina (2,5 mL, 14 mmol). Luego de 2 minutos, se agregó 3,4-isopropilidenprolinol (485 mg, 3,43 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Al agregado de bicarbonato de sodio acuoso saturado le siguió la extracción con éter y acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash eluyendo con 1:1 acetato de etilo/hexanos para dar el alcohol dipéptido puro iBoc-G(Chx)-3,4-isopropilidenprolinol (870 mg, 2,3 mmol, 67%)

b) Paso de Oxidación de Jones

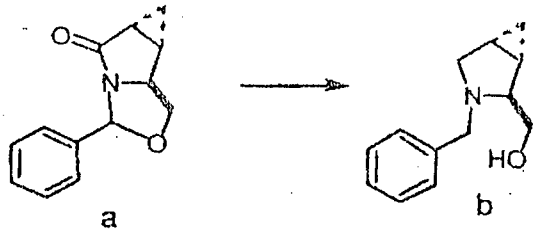
A una solución de alcohol dipéptido iBoc-G(Chx)-3,4-isopropilidenprolinol (100 mg, 0,26 mmol) en acetona (2 mL) bajo agitación a 0°C se agregó reactivo de Jones (300 µL) por goteo durante 5 min. [Reactivo de Jones: Preparado a partir de trióxido de cromio (13,4 g) y ácido sulfúrico concentrado (11.5 mL) diluido con agua hasta un volumen total de 50 mL.] Luego de agitar a 0°C

durante 3 horas, se agregó isopropanol (500 µL) y se continuó la agitación durante un adicional de 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron para dar el dipéptido iBoc-G(Chx)-3,4-isopropilidenprolina (100 mg, 0,25 mmol, 96%).

Ejemplo X. Síntesis de N-Cbz-3.4-metanoprolina:



Paso 1. Síntesis de N-bencil-3,4-metanoprolinol:

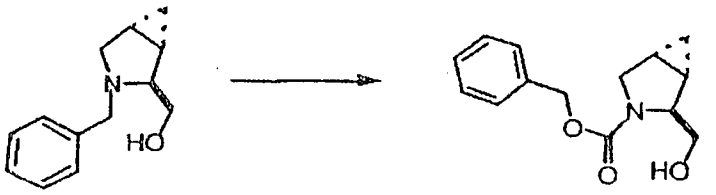


a b

Una mezcla del material inicial de bencilideno (J. Org. Chem. 1999, 64(2), 547) (4,6 gramos, 21,4 mmol) y hidruro doble de aluminio y litio (1,0 M en THF, 64 mL, 64 mmol) se calentó a reflujo durante 5 horas. Luego de enfriar hasta 0°C, el hidruro de aluminio restante se inactivó con cuidado mediante el agregado por goteo de sulfato de sodio acuoso saturado (5 mL) durante 15 min. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y luego se filtró a través de celite. El filtrado se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar N-bencil aminoalcohol bruto (3,45 gramos), que se llevó al paso siguiente sin purificación adicional.

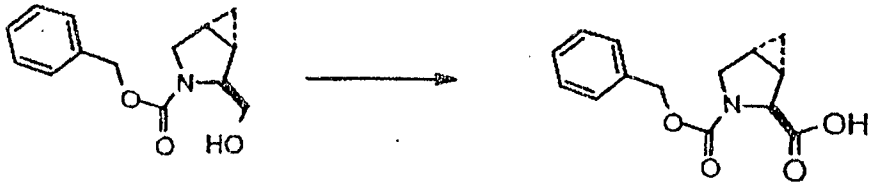
001826

Paso 2. Síntesis de N-benciloxicarbonil-3,4-metanprolinol (CBz-P(3.4-CH2)-ol:



Una solución de N-bencil aminoalcohol bruto (3 gramos, 14,76 mmol) en metanol (120 mL) y HCl concentrado (1.5 mL) con Pd al 10%/C (300 mg) se hidrogenó a 50 psi durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró para remover el catalizador con base de carbono y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en agua /dioxano (100 mL) y se agregó diisopropiletilamina (3,2 mL). Se agregó cloroformiato de bencilo (2,76 mL, 16,2 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en HCl 1M (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash mediante el uso de 1:3 acetato de etilo/hexanos para dar el N-Cbz-3,4-metanoprolinol (2,4 g)

Paso 3. Síntesis de N-benciloxicarbonil-3,4-methanoprolina (CBz-P(3.4-CH2)-OHM



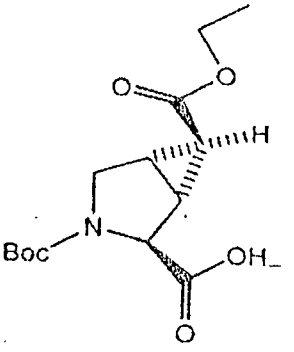
A una solución de N-Cbz-3,4-metanoprolinol (2,2 g, 8,90 mmol) en acetona (68 mL) bajo agitación a 0°C, se agregó reactivo de Jones (6,6 mL) por goteo durante 5 min. [Reactivo de Jones: Preparado a partir de trióxido de cromio (13.4

217

001827

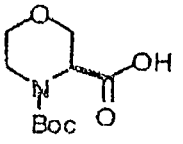
g) y ácido sulfúrico concentrado (11,5 mL) diluido con agua hasta un volumen total de 50 mL.] Luego de bajo agitación a 0°C durante 3 horas, se agregó isopropanol (11 mL) y se continuó la agitación durante un adicional de 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (400 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en magnesio sulfate, se filtraron y se concentraron para dar N-Cbz-3,4-metanoprolina (2,25 g, 96%)

Ejemplo XI. Síntesis de Boc-(6S-carboetoximetano) prolina:



La síntesis del compuesto del título se realizó de acuerdo con el procedimiento publicado: Marinozzi, M.; Nataini, B.; Ni, M.H.; Costantino, G.; Pellicciari R. IL Farmaco (1995) 50 (5), 327-331.

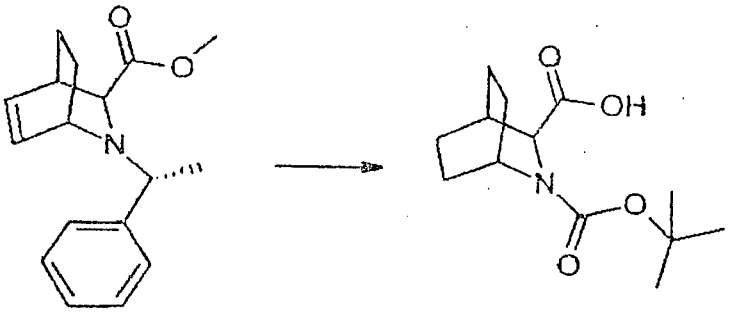
Ejemplo XII. Síntesis del Ácido Boc-3-morfolino carboxílico



La síntesis del compuesto del título se realizó de acuerdo con el procedimiento publicado: Kogami Y., Okawa, K. Bull. Chem. Soc. Jpn. (1987) 60, 2963-2965.

001828

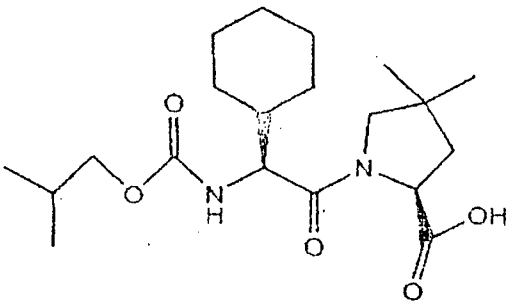
Ejemplo XIII. Síntesis de N-tert-butoxicarbonil 2-aza-3S-hidroxicarbonil-[2.2.2]-biciclooctano:



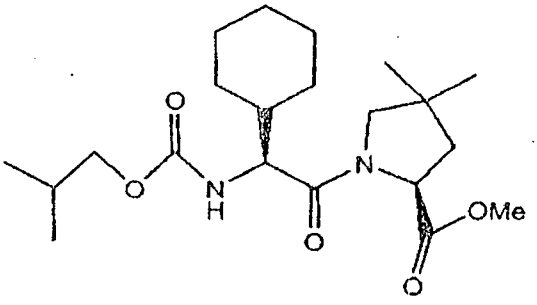
Una solución de 2-aza-2-(1-feniletil)-3S-metoxicarbonil-[2,2,2]biciclooct-5-eno bruto (10 mmol) (Tetrahedron (1992) 48(44) 9707-9718) y Pd al 10% en carbono (1 g) en metanol (30 mL) se acidificó con HCl 12N luego hidrogenar a 50 psi durante 16 horas mediante el uso de un aparato para hidrogenación Parr. La mezcla de reacción se filtró para remover el catalizador con base de carbono y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en HCl concentrado y se agitó durante la noche. La solución se concentró y se disolvió en acetonitrilo (50 mL). Se agregaron diisopropiletilamina (3,5 mL) y di-terbutildicarbonato (1 g). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas y luego se concentró. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y ácido sulfúrico acuoso al 5%. La mezcla de reacción se extrajo con CH_2Cl_2 y las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se disolvió en bicarbonato de sodio saturado al 10%, se lavó con éter dietílico (2x) y se acidificó con ácido sulfúrico acuoso al 5%. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas combinadas de acetato de etilo se secaron se filtraron y se concentraron para dar N-tert-butoxicarbonil 2-aza-3S-hidroxicarbonil-. [2,2,2]-biciclooctano (650 mg).

Ejemplo XIV. Síntesis de isobutiloxicarbonil-ciclohexilglicil-4,4-dimetilprolina (iBoc-G(Chx)-P(4,4-dimetil)-OH):

001829



Paso I: Síntesis de iBoc-G(Chx)-P(4 4-dimetil)-OMe:

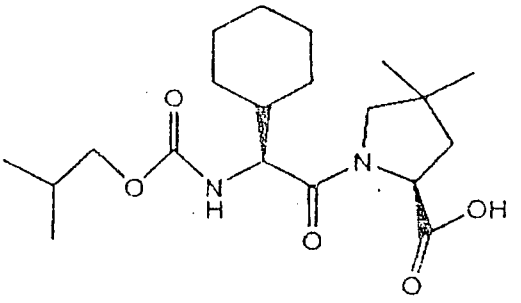


A una solución de iBoc-G(Chx)-OH (Ejemplo IX, Paso 1.) (377 mg, 1,95 mmol) en acetonitrilo (7 mL) se agregó en forma sucesiva HCl.HN-Pro(4,4-dimetil)OMe (Ejemplo I, paso 6) (377 mg, 1,95 mmol), N-hidroxibenzotriazol (239 mg, 1,75 mmol), TBTU (845 mg, 2,63 mmol) y diisopropiletilamina (1,35 mL, 7,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo restante se disolvió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó dos veces con porciones de 10 ml solución de bicarbonato de sodio saturado, solución clorhídrica 1N, y salmuera. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener un sólido blanco (612 mg, 79%).

Paso 2 Síntesis de iBoc-G(Chx)-P(4,4-dimetil)-OH:

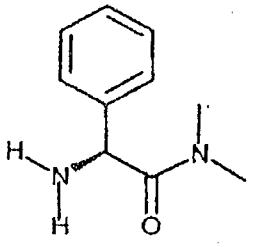
220

002830



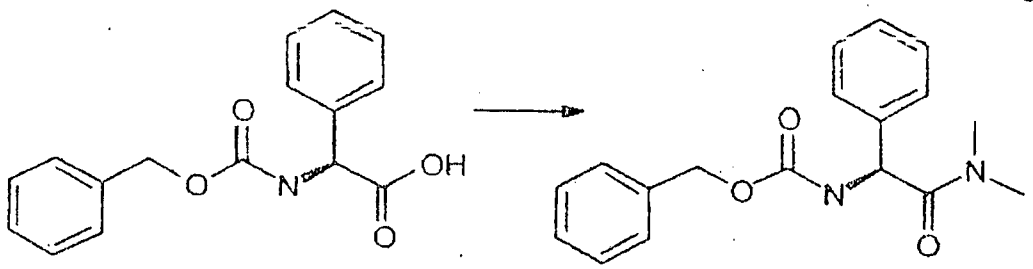
El éster metílico obtenido en Paso 1 anterior (612 mg, 1,54 mmol) en metanol (6 ml) se saponificó en presencia de hidróxido de litio 2M (1,16 ml) durante tres horas. El metanol se removió con presión reducida y el residuo restante se diluyó con acetato de etilo y se acidificó hasta un pH=2 con ácido clorhídrico 1N. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró.

Ejemplo XV. Síntesis de L-fenilglicin dimetilamida

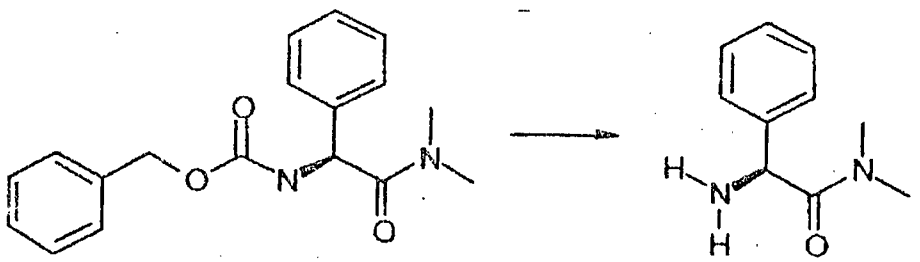


Paso 1. Síntesis de N-benciloxicabonil-L-fenilglicina dimetilamida (CBz-Pha-NMe2):

001831



N-benciloxicarbonil-L-fenilglicina (25 g, 88 mmols) se disolvió en THF (800 mL) y se enfrió hasta -10°C. Se agregaron N-metilmorfolina (9,7 mL, 88 mmols) e isobutilcloroformiato (11,4 mL, 88,0 mmols) y la mezcla se dejó en agitación durante 1 minuto. Se agregó dimetilamina (100 mL, 2M en THF) y la reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para obtener N-benciloxicabonil-L-fenilglicina dimetilamida (32,5 g) como un aceite amarillo.



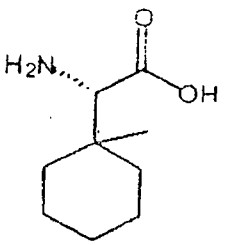
Paso 2. Síntesis de L-fenilglicina dimetilamida (H-Phg-NMe2):

La N-benciloxicarbonil-L-fenilglicina dimetilamida (32,5 g) obtenida en el paso anterior se disolvió en metanol (750 ml) y se agregó paladio al 10% en carbono activado (3,3 g). Esta mezcla se hidrogenó en un aparato Parr a 35 psi hidrógeno durante 2 Horas. La mezcla de reacción se filtró y el solvente se removió al vacío y el residuo se recristalizó a partir de metanol-hexanos para obtener dimetilamida de fenilglicina (26 g) como un sólido blanco grisáceo. El ee

001832

de este material se determinó en >99% por medio del análisis de HPLC del derivado de 2,3,4,6-tetra-O-acetlglucopiranosiltioisocianato.

Ejemplo XVI. Síntesis de (1-metilciclohexil) alucina:



Paso 1. 1-metil-1-hidroximetilciclohexano

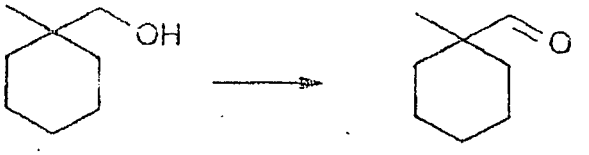


A una solución de 1-metil-1-hidroxicarbonilciclohexano (10 g, 70 mmol) en tetrahidrofurano(300 mL) a 0°C se agregó diborano 1M en tetrahidrofurano (200 mL, 200 mmol) durante 90 minutos. El baño de enfriamiento se removió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos días. El borano restante se inactivó mediante la lenta incorporación de bisulfato de sodio saturado (10 mL) durante 90 min. con frío. El bisulfato de sodio saturado adicional (200 mL) se agregó y luego de 20 min. de agitar la capa acuosa se removió. La capa orgánica se lavó con agua y cloruro de sodio saturado, se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash mediante el uso de éter dietílico al 20% en hexanos para dar 1-metil-1-hidroximetilciclohexano (6,17 g, 48 mmol, 69%).

Paso 2. 1-metilciclohexilcarboxaldehído:

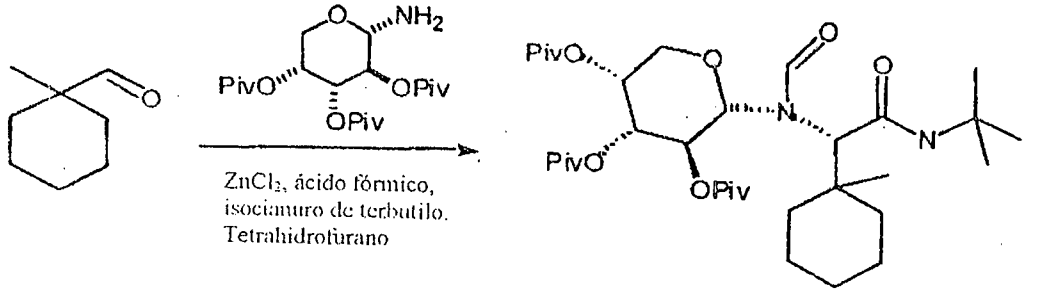
293

001833



A una solución de 1-metil-1-hidroximetilciclohexano (6,17 g, 48 mmol) y trietilamina (20,1 mL, 144 mmol) en diclorometano (150 mL) a 0°C, se agregó una solución de complejo de trióxido de sulfuro y piridina (22,9 g, 144 mmol) en dimetilsulfóxido (150 mL) durante 15 min. El baño de enfriamiento se dejó entibiar hasta temperatura ambiente durante dos horas, momento en cual la mezcla de reacción se vertió en salmuera con hielo (400 mL). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (200 mL). Las capas orgánicas combinadas se diluyeron con hexanos (600 mL) y se lavó con HCl 1M (2 x 150 mL), cloruro de sodio saturado (2 x 100 mL), se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash para dar 1-metilciclohexilcarboxaldehído (1,77 g, 13,8 mmol, 29%).

Paso 3. Síntesis de N-formil-N-glicosil-1-metilciclohexil-ter-butilamida



La síntesis de la 2,3,4-tri-O-pivaloil- -D-arabinosilamina se realizó de acuerdo con el procedimiento publicado (Kunz. H.; Pfrengle, W.; Ruck, K.; Wilfried, S. *Synthesis (1991)* 1039-1042).

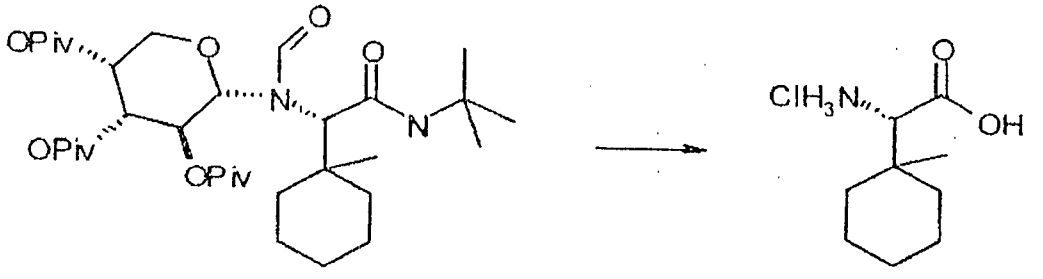
A una solución de 1-metilciclohexilcarboxaldehído (1,17 g, 8,34 mmol), 2,3,4-tri-O-pivaloil- -D-arabinosilamina (8,3 g, 20,7 mmol), ácido fórmico (850 µL,

224

001834

22,2 mmol) y ter-butilisocianuro (2.4 mL, 21.2 mmol) en tetrahidrofurano (170 mL) a -30 °C se agregó cloruro de zinc 0,5M en tetrahidrofurano (41 mL, 20,57 mmol). La solución se agitó a -20 °C durante 3 días, luego se concentró. El residuo se diluyó con CH_2Cl_2 (500 mL), se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2 x 500 mL), agua (500 mL). La capa orgánica se secó, filtró y concentró para dar un aceite claro. La cromatografía flash (acetato de etilo en hexanos al 20%) suministró el producto puro (4,3 g, 6,6 mmol, 33%)

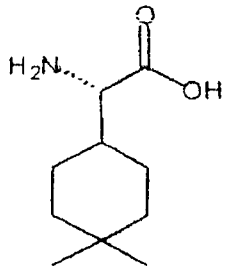
Paso 4. Síntesis de (1-metilciclohexil)glicina:



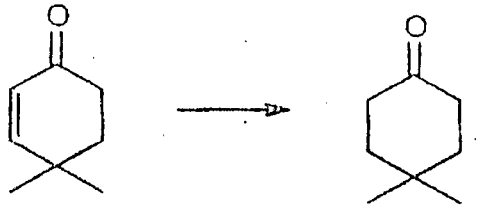
Una solución del producto obtenido en el paso 3 anterior (4.3 g, 6.6 mmol) en diclorometano (30 mL) y HCl metanólico anhidro saturado (30 mL) se agitó durante la noche. La solución se concentró y el residuo se disolvió en agua (100 mL) y se lavó con pentano (2 x 100 mL). La capa acuosa se concentró y el residuo se disolvió en HCl 6N (50 mL) y se calentó a reflujo durante 30 horas. La solución se concentró para dar el clorhidrato de (1-metilcilohexil)glicina (790 mg, 3,82 mmol, 58%).

Ejemplo XVII. Síntesis de (4,4-dimetilciclohexil)glicina:

001835

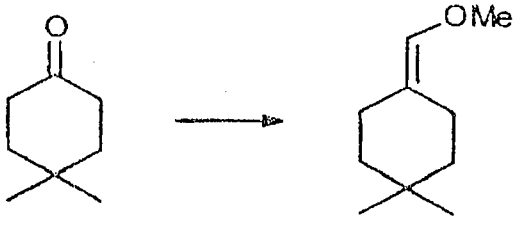


Paso 1. Síntesis de 4,4-dimetilciclohexanona:



Una mezcla de 4,4-dimetilciclohex-2-en-1-ona (12 mL, 91,2 mmol) y 10% Pd tipo Degussa en carbono (2 g) se hidrogenó a 40 psi durante 18 horas. La mezcla se filtró y se concentró (^{1}H NMR mostró una mezcla de cetona y alcohol en una relación de 5:3). La mezcla se disolvió en acetona (400 mL) y se enfrió hasta 0°C. Se agregó reactivo de Jones (40 mL) durante 30 min. y el baño de enfriamiento se removió. Luego de 2 días el exceso de acetona se evaporó y el residuo resultante se disolvió en agua y éter dietílico. La capa de éter se lavó con agua hasta que no tuvo color, se secó, filtró y concentró para dar 4,4-dimetilciclohexanona (7,4 g, 58,6 mmol, 64%).

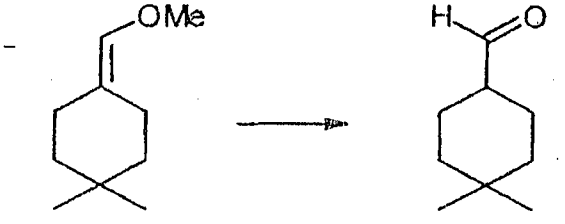
Paso 2. Síntesis del éter enol metílico de 4,4dimetilciclohexilcarboxaldehído:



001836

A una solución de cloruro de metoximetil trifenilfosfonio (8,6 g) en tetrahidrofurano (125 mL) a 0°C se agregó n-butillitio (1,6M en hexanos, 14,3 mL) durante 10 min. Luego de 30 min. la mezcla de reacción se enfrió hasta -78°C y una solución de 4,4-dimetilciclohexanona (2,45 g, 19,1 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) se agregó durante 20 min. Luego de 1 hora el baño de enfriamiento se removió y la reacción se entibió lentamente hasta 0°C. La reacción se diluyó con cloruro de amonio saturado (50 mL), acetato de etilo (100 mL) y hexanos (100 mL). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó, filtró y concentró. El residuo se agitó con hexanos (70 mL) durante 10 min. y se filtró. El filtrado se concentró y se sometió a cromatografía con el uso de acetato de etilo al 25% en hexanos para dar el compuesto del título (1,925 g, 12,5 mmol, 65%).

Paso 3: 4 4-dimetilciclohexilcarboxaldehido:

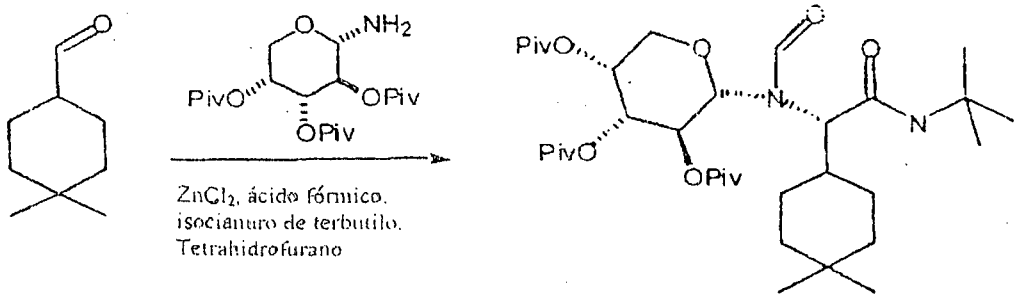


Una solución de el metil enol éter de 4,4dimetilciclohexilcarboxaldehído (1,925 g, 12,5 mmol) (Paso II anterior), tetrahidrofurano (100 mL) y HCl 6M (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con hexanos, éter dietílico, salmuera y agua. La capa orgánica se secó, filtró y concentró para dar 4,4-dimetilciclohexilcarboxaldehído (1,0 g, 7,1 mmol, 57%).

Paso 4. Síntesis de N-formil-N-glicosil- 4.4-dimetilciclohexil- ter-butilamida

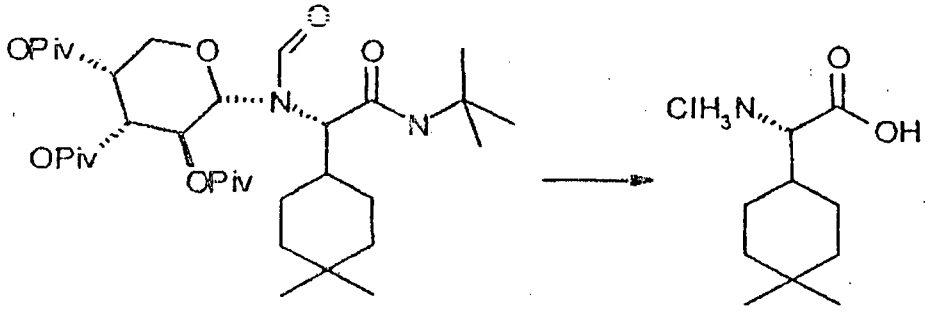
297

001837



A una solución de 4,4-dimetilciclohexilcarboxaldehído (1,17 g, 8,34 mmol), 2,3,4-tri-O-pivaloil-α-D-arabinosilamina (3,43 g, 8,55 mmol), ácido fórmico (350 µL, 9,17 mmol) y ter-butilisocianuro (990 µL, 8,76 mmol) en THF (70 mL) a -30 °C se agregó cloruro de zinc 0,5M en tetrahidrofurano (17 mL, 8,5 mmol). La solución se agitó a -20 °C durante 2 días, luego se concentró. El residuo se diluyó con diclorometano (200 mL), se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2 x 200 mL), agua (200 mL). La capa orgánica se secó, filtró y concentró para dar un aceite claro. La cromatografía flash (acetato de etilo al 20% en hexanos) suministró el producto puro (2,1 g, 3,3 mmol, 39%)

Paso 5. Síntesis de (4,4-dimetilcxclohexil)glicina:

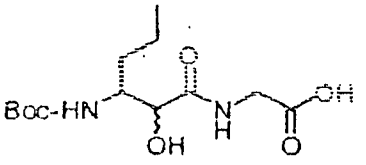


Una solución del producto Ugi obtenido en el paso 4 anterior (2,1 g, 3,3 mmol) en diclorometano (20 mL) y HCl metanólico anhidro saturado (20 mL) se agitó durante la noche. La solución se concentró y el residuo se disolvió en agua

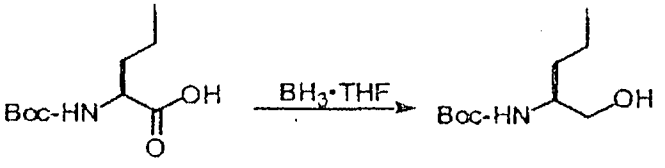
001838

(100 mL) y se lavó con pentano (2 x 100 mL). La capa acuosa se concentró y el residuo se disolvió en HCl 6N (40 mL) y se calentó a reflujo durante 30 horas. La solución se concentró para dar el clorhidrato de (1-metilciclohexil)glicina bruto (300 mg, 1,36 mmol, 41 %).

Ejemplo XVIII Síntesis de Boc-nVal-(CHOH)-Gli-OH:

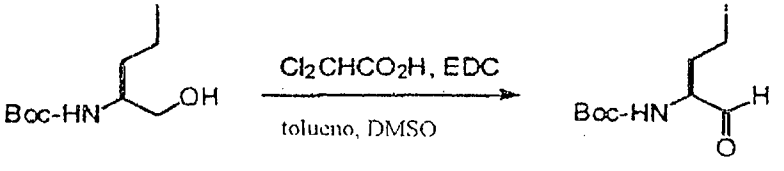


Paso 1. Preparación de Boc-norvalinol:



A una solución de Boc-norvalina (25,0 g, 0,115 mol) en tetrahidrofurano (461 mL), se enfrió hasta 0°C, se agregó el complejo borano/tetrahidrofurano (461 mL de una solución 1,0 M en tetrahidrofurano) por goteo. Luego de 1 hr a 0°C, la solución se entibió hasta temperatura ambiente durante un periodo de 1,5h. TLC indicó que la reacción estaba completa. Se agregó metanol para inactivar la reacción. La solución se concentró para producir el compuesto del título (22,56 g, 96%) como un jarabe espumoso. La TLC de los productos indicó pureza satisfactoria. R_f = 0,34 (40% acetato de etilo/hexanos).

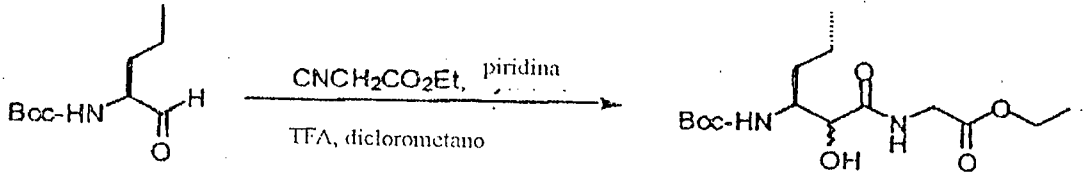
Paso 2. Preparación de Boc-norvalinal:



229
031839

A Boc-norvalinol (7,77 g, 38 mmol), en dimetilsulfóxido anhidro (153 mL) y tolueno (153 mL) se agregó EDC (73,32 g, 382 mmol). Luego de que la solución se enfrió hasta 0°C, se agregó ácido dicloroacético (15,8 mL, 191 mmol) por goteo. Luego de completar la adición, la reacción se agitó durante 15 min. La solución se dejó entibiar hasta temperatura ambiente durante un período de 2h. La mezcla de reacción se concentró para remover el tolueno, luego se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó en forma sucesiva con bisulfato de sodio 1N, bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener Boc-norvalinal bruto que se usó directamente en el paso siguiente. TLC R_f = 0,84 (acetato de etilo al 40%/hexanos).

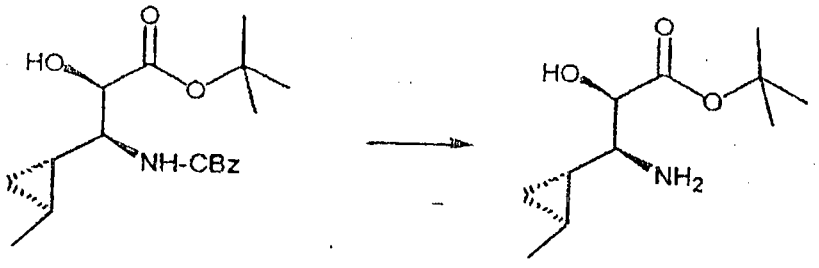
Paso 3. Síntesis de Boc-nVal-(CHOH)- Gli-OEt:.



A una solución del Boc-norvalinal bruto (4,18 g, 20,77 mmol) en diclorometano (83 mL) se agregó etilisocianoacetato (2,72 ml, 24,93 mmol) y piridina (6,72 ml, 83,09 mmol). Luego de que la solución se enfrió hasta 0°C, ácido trifluoroacético (4,15 ml, 41,54 mmol) se agregó por goteo. Luego de agitar durante 1 hr, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas mientras se permitió que el solvente de la mezcla de reacción en un recipiente no cubierto se evapore en condiciones ambientales. La mezcla de reacción se concentró, luego se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó en forma sucesiva con bisulfato de sodio 1N, bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash eluyendo con acetato de etilo al 20% a 40%/hexanos para obtener 2.8 g del compuesto del título como un jarabe amarillo. La

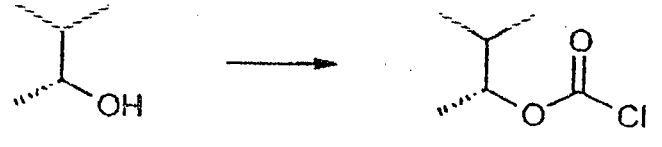
anterior en n-propanol (48 mL). Finalmente, se agregó osmato de potasio (110 mg, 0,30 mmol) en agua (2 mL) y la solución desarrolló muy rápido un color verde oscuro que persistió durante 4 horas. Luego de 6 horas sulfato de sodio saturado (50 mL) se agregó y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La cromatografía flash con acetato de etilo al 20% en hexanos produjo el amino ter-butiléster protegido con cBz como un sólido blanco (316 mg).

Paso 3:



Una mezcla de amino ter-butiléster protegido con cBz (316 mg, 0,9 mmol) y 32 mg de paladio al 10% en carbono en 9 mL metanol se hidrogenó durante 8 horas. La mezcla se filtró y se concentró para obtener la amina libre como un aceite claro (195 mg).

Ejemplo XX. Síntesis de cloroformiato de 1R,2-dimetilPropilo:

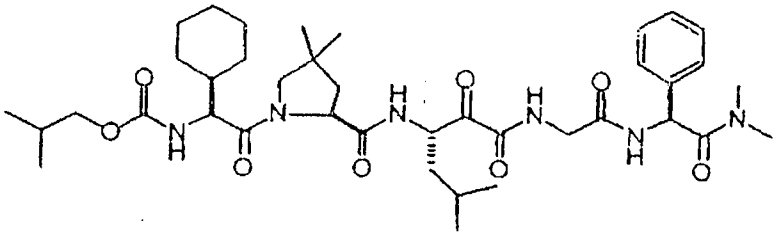


Al 2R-hidroxi-3-metilbutano disponible en el mercado (410 mg, 4,65 mmol) se agregó una solución de fosgeno al 20% en tolueno (1 mL, 2 mmol). La solución se agitó durante 6 horas para generar el cloroformiato (2 mmol) que se

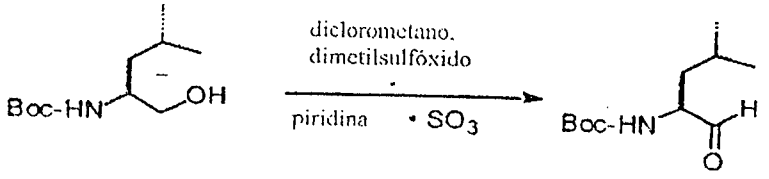
sometió a reacción directa en inmediatamente con la amina deseada. El S-isómero se sintetizó mediante el mismo procedimiento.

II) Síntesis de la fase de solución representativa de los inhibidores de HCV

Ejemplo XXI. Síntesis de la fase de solución de iBoc-G(Chx)-Pro(4,4-dimetil)-Leu-(CO)-Gli-Phg-dimetilamida:



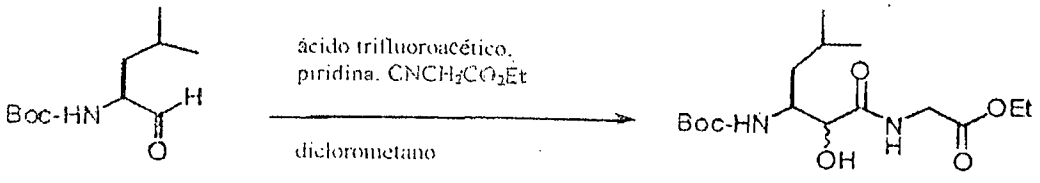
Paso 1. Síntesis de ter-butxloxicarbonil-leucinal (Boc-Leu-CHO):



A una solución de Boc-L-leucinol disponible en el mercado (Advanced Chem Tech) (0,78 g, 3,6 mmol) en diclorometano anhidro (17,5 ml) se agregó trietil amina (2 ml, 14,36 mmol) y la mezcla se enfrió hasta 0°C. Se agregó sulfóxido de dimetilo (17,5 ml) seguido de complejo de piridina trióxido de sulfuro (2,3 g, 14,36 mmol) y la reacción se agitó durante dos horas. TLC en 1:1 acetato de etilo: hexanos confirmó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se concentró y el residuo restante se diluyó con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con ácido clorhídrico 1M (2 x 75 ml) seguido de solución de bicarbonato de sodio saturado (2 x 75 ml) y salmuera (75 ml). La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró para producir 775 mg de producto.

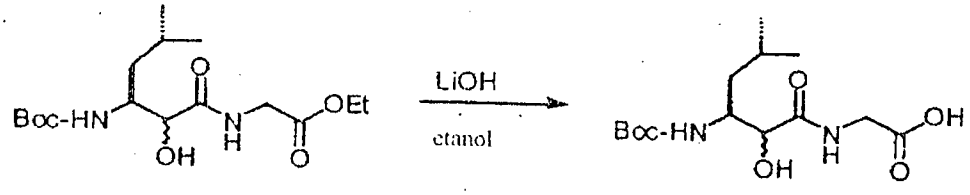
001842

Paso 2. Síntesis de éster etílico de Boc-2-hidroxi-3-amino-5-metil hexanoil-alucina (Boc-Leu-(CHOH)-Gli-OEt):



A una solución de aldehído de Boc-Leucina (0,77 g, 3,59 mmol) en diclorometano anhidro (24 ml) se agregó piridina anhidra (1,16 ml, 14,36 mmol) y etilisocianoacetato (0,4 ml, 4,66 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y ácido trifluoroacético (0,55 ml, 7/18 mmol) se agregó durante dos minutos. La mezcla de reacción se tapó y se agitó a 4 °C durante cuatro días, y a temperatura ambiente durante un día. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (350 ml) y se lavó dos veces cada una con porciones de 75 ml de ácido clorhídrico 1M, bicarbonato de sodio saturado y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se sometió a cromatografía flash en una columna de 2" x 6" de gel de sílice con el uso de acetato de etilo al 10% en hexanos (800 ml) seguido de 1:1 acetato de etilo en hexanos (800 ml). Las fracciones correspondientes al producto se reunieron y se concentraron para producir 980 mg (79%) de producto.

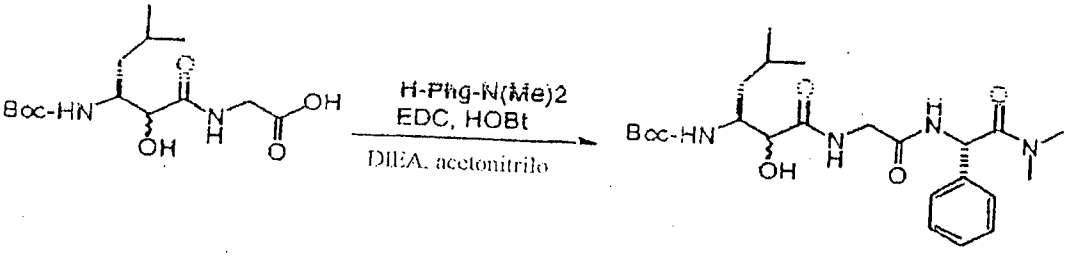
Paso 3. Síntesis de Boc-Leu(CHOH)-Gli-OH:



A una solución de Boc-Leu-(CHOH)-Gli-Oet (0,98 g, 2,83 mmol) en etanol (11,3 ml) se agregó hidróxido de litio 2M (4,25 ml) y la reacción se agitó durante

cinco horas a temperatura ambiente. El etanol se removió con presión reducida y la capa acuosa se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1M seguido de salmuera, se secó, se filtró y se concentró para producir 775 mg (86%) de producto como un sólido blanco.

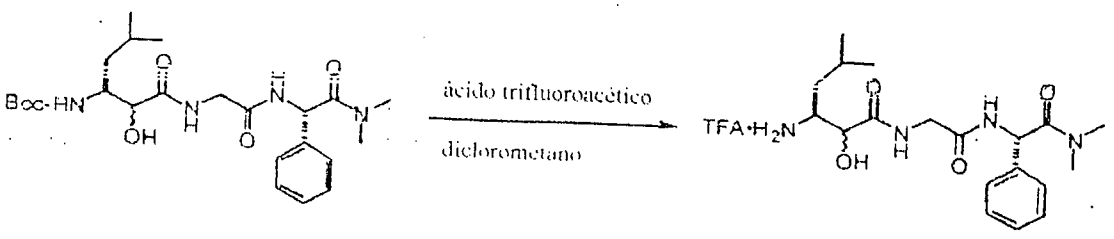
Paso 4. Síntesis de Boc-Leu-(CHOH)-Gli-Phg-dimetilamida:



A una solución de Boc-Leu-(CHOH)-Gli-OH (0,37 g, 1,18 mmol) en acetonitrilo (23 ml) se agregó en forma sucesiva dimetilamida de fenilglicina (obtenida en el Ejemplo XV, Paso 2), EDC (0,34 g, 1,76 mmol), N-hidroxibenzotriazol (HOBt) (0,18 g, 1,18 mmol) y diisopropiletilamina (DIEA) (0,82 ml, 4,7 mmol) y la reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo restante se diluyó con acetato de etilo y se lavó en forma sucesiva con dos porciones de 75 ml ácido clorhídrico 1M, bicarbonato de sodio saturado y salmuera. La capa orgánica luego se secó, se filtró y se concentró. El producto bruto se sometió a cromatografía flash en una columna de 2" x 6" de gel de sílice con el uso de 4:1 acetato de etilo: hexanos (700 ml) seguido de acetato de etilo (1000 ml) y metanol al 10% en diclorometano (600 ml). Las fracciones correspondientes al producto se reunieron y concentraron para producir 445 mg (80%) de un sólido blanco.

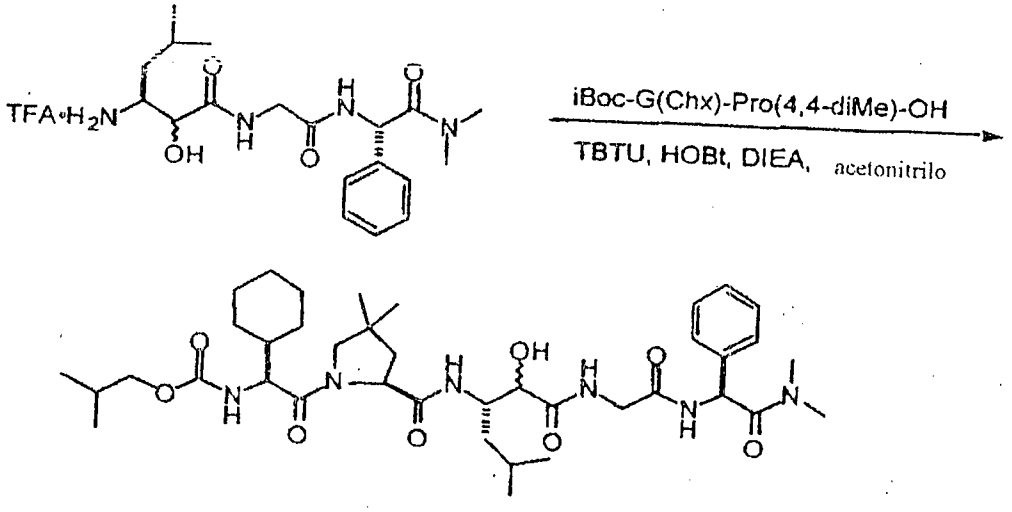
Paso 5 Síntesis de Sal de trifluoroacetato de H-Leu-(CHOH)-Gli-Phg-dimetilamida

001844



A una solución de Boc-Leu-(CHOH)-Gli-Phg-dimetilamida (70 mg, 0,146 mmol) en diclorometano (1 ml) se agregó ácido trifluoroacético (1 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se llevó al paso siguiente sin purificación adicional.

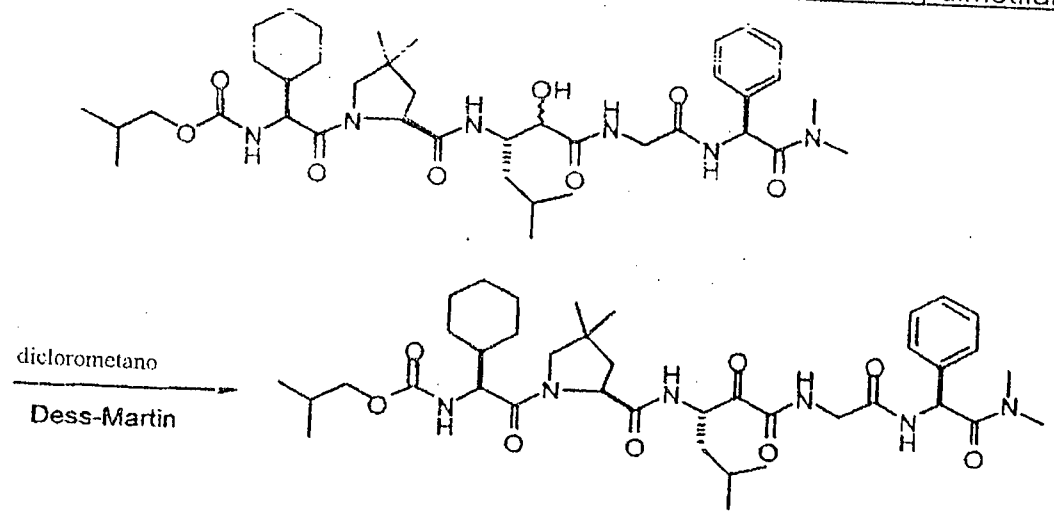
Paso. 6 Síntesis de iBoc-G(Chx)-Pro(4,4-dimetil)-Leu-(CHOH)-Gli-Phg-dimetilamida:



A una solución de iBoc-G(Chx)-P(4,4-diMe)-OH (Ejemplo XIV, paso 2) (53 mg, 0,148 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se agregó en forma sucesiva TFA.2HN-Leu(CHOH)Gli-Phg-NMe2 (61 mg, 0,148 mmol), N-Hidroxibenzotriazol (HOBt) (23 mg, 0,148 mmol), TBTU (71,5 mg, 0,222 mmol y diisopropiletilamina (103 l, 0,593 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se concentró. El residuo restante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 1M (2 x 5 ml), solución de bicarbonato de sodio saturado (2

x 5 ml), y salmuera (2 x 5 ml). La capa orgánica se secó, filtró y concentró. El producto (100 mg) se llevó al paso siguiente sin purificación adicional.

Paso 7. Síntesis de iBoc-G(Chx)-Pro(4,4-dimetil)-Leu- CO)-Gli-Phg-dimetilamida:



A una solución de iBoc-G(Chx)-Pro(4,4-dimetil)-Leu-(CHOH)-Gli-Phg-dimetilamida (30 mg, 0,04 mmol) en diclorometano (1 ml) se agregó el reactivo de Dess-Martin disponible en el mercado (Omega Chemical Company Inc.) (67,8 mg, 0,16 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla de reacción se concentró y el residuo restante se agitó en tiosulfato de sodio al 5%. Luego se diluyó con diclorometano y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con tiosulfato de sodio (4 x 3 ml), seguido de agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto bruto se disolvió en hexanos y alcohol isopropílico y se sometió a purificación por HPLC con el uso de una columna Kromasil 5 de fase normal de sílice (Fenomenex, 250 x 21.20 mm, tamaño de poros de 100 angstrom, partículas de gel de 5 µm) eluyendo con un gradiente a 30 minutos que consistía de 0 a 25% de alcohol isopropílico en hexanos (25 ml/minutos). Las fracciones correspondientes al producto se reunieron y concentraron. La

001846

liofilización del produjo 6,7 mg de polvo blanco. El especto de masa de baja resolución confirmó la masa deseada (MH+ = 741,4).

III) Síntesis de fase sólida: La síntesis de fase sólida es útil para la producción de pequeñas cantidades de ciertos compuestos de la presente invención. Como con la síntesis convencional de fase sólida de los péptidos, los reactores para la síntesis de fase sólida de peptidil cetoamidas están formados por un recipiente reactor con por lo menos una superficie permeable al solvente y reactivos disueltos, aunque no permeable a la resina de síntesis del tamaño seleccionado de malla. Dichos reactores incluyen recipientes de reacción de fase sólida de vidrio con un vidrio fritado sinterizado, tubos de polipropileno o columnas con frituras, o el reactor Kans™ fabricado por Irori Inc., San Diego CA. El tipo de reactor elegido depende del volumen de resina para fase sólida necesaria, y se pueden utilizar diferentes tipos de reactor en diferentes etapas de una síntesis. En los ejemplos posteriores se hará referencia a los siguientes procedimientos:

Procedimiento A: *Reacción por acoplamiento*: A la resina suspendida en N-metilpirrolidina (NMP) (10-15 mL/ gramo de resina) se agregó Fmoc-amino ácido (2 eq), HOAt (2 eq), HATU (2 eq) y diisopropiletilamina (4 eq). Se dejó que la mezcla reacciones durante 4-48 horas. Los reactivos se drenaron y la resina se lavó en forma sucesiva con dimetilformamida, diclorometano, metanol, diclorometano y éter dietílico (usar 10-15 mL de solvente/ gramo de resina). Luego la resina se secó al vacío.

Procedimiento B: *Desprotección de Fmoc*: La resina con Fmoc-desprotegido se trató con piperidina al 20% en dimetilformamida (10 mL de reactivo/ g de resina) durante 30 minutos. Los reactivos se drenaron y la resina se lavó en forma sucesiva con dimetilformamida, diclorometano, metanol, diclorometano y éter dietílico (usar 10 mL de solvente/ gramo de resina).

001847

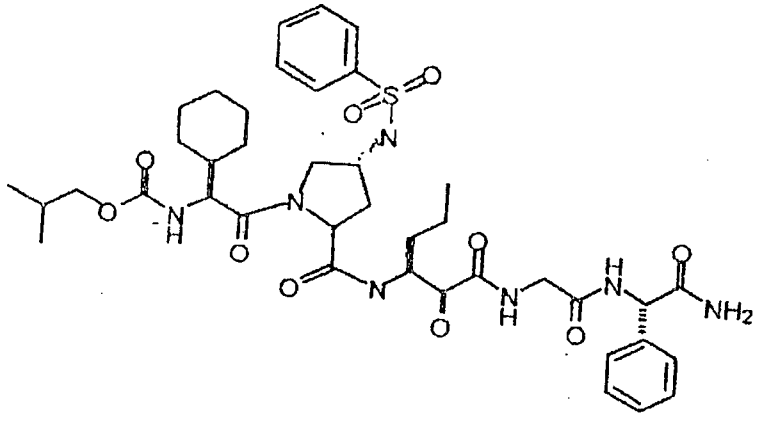
Procedimiento C: *Desprotección de Boc*: La resina con Boc desprotegido se trató con una mezcla de 1:1 de diclorometano y ácido trifluoroacético durante 20-60 minutos (10 mL de solvente/ gramo de resina). Los reactivos se drenaron y la resina se lavó en forma sucesiva con diclorometano, dimetilformamida, diisopropiletilamina al 5% en dimetilformamida, dimetilformamida, diclorometano, y dimetilformamida (10 mL de solvente/ gramo de resina).

Procedimiento D: *Hidrólisis de semicarbazona*: Se suspendió la resina en un cocktail de disociación (10 mL/ g de resina) que consistía de ácido trifluoroacético: ácido pirúvico: diclorometano: agua 9:2:2:1 durante 2 Horas. Los reactivos se drenaron y se repitió el procedimiento tres veces más. La resina se lavó en forma sucesiva con diclorometano, agua y diclorometano y se secó al vacío.

Procedimiento E: *Disociación de HF*: La resina de péptido-nVal(CO)-G-O-PAM seca (50 mg) se colocó en un recipiente de HF que contenía una pequeña vara de agitación. Se agregó anisol (10% del volumen total) como depurador. En presencia de ácido glutámico y amino ácidos de cisteína, también se agregaron tioanisol (10%) y 1,2-etanditiol (0,2%). El recipiente de HF luego se colgó en un aparato para HF (Immuno Dynamics) y el sistema se lavó con nitrógeno durante cinco minutos. Luego se enfrió hasta -70°C con un baño de hielo seco/ isopropanol. Luego de 20 minutos, se destiló HF hasta el volumen deseado (10 mL de HF/ g de resina). Se dejó proceder la reacción durante una hora y media a 0°C. El trabajo consistió en remover todo el HF con el uso de nitrógeno. Luego se agregó diclorometano a la resina y se agitó la mezcla durante cinco minutos. A esto le siguió el agregado de ácido acético al 20% en agua (4 mL). Luego de agitar durante 20 minutos, se filtró la resina con el uso de un embudo fritado se removió el diclorometano con presión reducida. El residuo restante y la mezcla se lavaron con hexanos (2x) para remover los depuradores. Mientras tanto, se

enjuagó la resina en 1 mL de metanol. La capa acuosa (HOAc al 20%) se agregó nuevamente a la resina y la mezcla se agitó durante cinco minutos y luego se filtró. Se removió el metanol con presión reducida y se liofilizó la fase acuosa. Luego se disolvió el péptido en metanol al 10-25% (que contenía ácido trifluoroacético al 0,1%) y se purificó por HPLC de fase inversa.

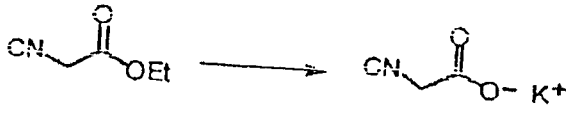
Ejemplo XXII Síntesis representativa en fase sólida de inhibidores de Hep C: (iBocG(Chx)-P(4t-NHSO2Ph)-nV-(CO)-G-G(Ph)-NH2)



Paso 1 Síntesis de Fmoc-nV-(dpsc)-Gli-OH:

A) Síntesis de isocianoacetato de alilo (pasos a-b a continuación):

a) Síntesis de sal de potasio del ácido osicianoacético:

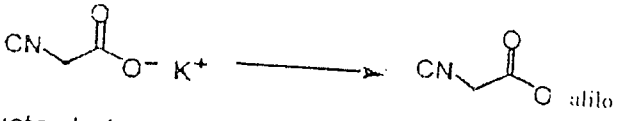


Se agregó etil isocianoacetato (96,6 ml, 0,88 mol) por goteo a una solución congelada de etanol (1,5 L) y hidróxido de potasio (59,52 g, 1,0 mol). La reacción se entibió lentamente hasta la temperatura ambiente. Luego de dos horas el producto precipitado se filtró en un embudo de vidrio y se lavó con varias porciones de etanol congelado. La sal de potasio del ácido isocianoacético

001849

obtenida de este modo se secó al vacío hasta obtener un sólido marrón dorado (99,92 g, 91,8%).

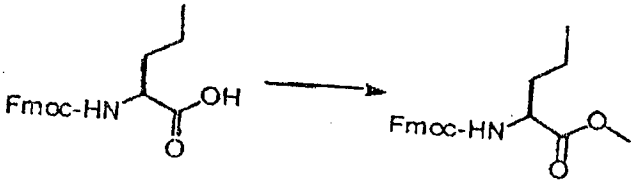
b) Síntesis de isocianoacetato de alilo:



Al el producto de la parte a (99,92 g, 0,81 mol) disuelto en acetonitrilo (810 ml) se agregó bromuro de alilo (92 ml, 1,05 mol). Luego de calentar a reflujo durante cuatro horas se obtuvo una solución de color marrón oscuro. La mezcla de reacción se concentró y el residuo restante se disolvió en éter (1,5 L) y se lavó tres veces con agua (500 ml). La capa orgánica se secó, filtró y concentró para obtener un jarabe marrón oscuro. El producto bruto se purificó por destilación al vacío a 7 mm Hg (98 C) hasta obtener un aceite claro (78,92 g, 78%). NMR δ ppm (CDCl3): 5,9 (m, 1H), 5,3 (m, 2H), 4,7 (d, 2H), 4,25 (s, 2H).

B) Síntesis de 9-fluorenilmetoxicarbonil-norvalinal (pasos a-c a continuación):

a) Síntesis de éster metílico de 9-fluorenilmetoxicarbonil-L-norvalina (Fmoc-nVal-OMe):

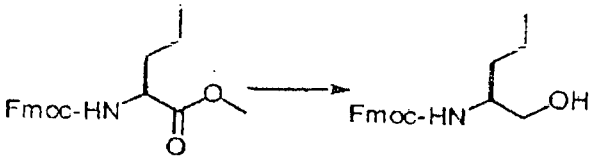


A una solución congelada de la Fmoc-norvalina disponible en el mercado (25 g, 73,75 mmol) en metanol anhidro (469 ml) se agregó cloruro de tionilo (53,76 ml, 737,5 mmol) durante una hora. El TLC en acetato de etilo tomado una hora después confirmó la finalización de la reacción (Rf = 0,85). La mezcla de reacción se concentró y el residuo restante se disolvió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con varias porciones de 200 ml de bicarbonato de sodio saturado seguido de salmuera. La capa orgánica se secó, filtró y concentró para

001850

obtener FmocnorVal-OMe) como un sólido blanco (26,03 g) en rendimiento cuantitativo. NMR δ ppm (CD3Od): 7,7 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,3 (m, 2H), 4,3 (m, 2H), 4,1 (m, 2H), 3,7 (s, 3H), 1,7 (m, 1H), 1,6 (m, 1H), 1,4 (m, 2H), 0,95 (t, 3H).

b) Síntesis de 9-fluorenilmetoxicarbonil-norvalinol (Fmoc-nValinol):

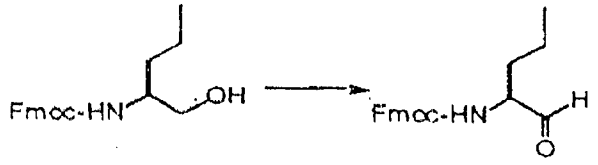


A Fmoc-nVal-OMe (26,03 g, 73,75 mmol) en tetrahidrofurano (123 ml) y metanol (246 ml) se agregó cloruro de calcio (16,37 g, 147,49 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se agregó borohidruro de sodio (11,16 g, 294,98 mmol) en varios lotes. A la pasta espesa obtenida, se agregó metanol (500 ml) y la reacción se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 90 minutos. El TLC en 2:3 acetato de etilo: hexanos confirmó la finalización de la reacción (Rf = 0,25). La reacción se inactivó con la incorporación lenta de agua (100 ml) a 0°C., El metanol se removió con presión reducida y la fase acuosa restante se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (3 x 500 ml), bicarbonato de sodio saturado (3 x 500 ml) y salmuera (500 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta obtener un sólido blanco (21,70 g, 90,5%). NMR δ ppm (CD_3OD): 7,8 (m, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,3 (m, 2H), 4,3-4,5 (m, 2H), 4,2 (m, 1H), 3,6 (s, 1H), 3,5 (s, 2H), 1,5 (m, 1H), 1,3-1,4 (m, 3H), 0,99 (m, 3H).

c) Síntesis de 9-fluorenilmetoxicarbonil-norvalinal (Fmoc-nVal-CHO):

241

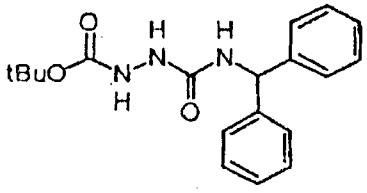
001851



A una solución de Fmoc-norValinol (21,70 g, 66,77 mmol) en diclorometano (668 ml) se agregó trietilamina (37,23 mi, 267 mmol) y la solución se enfrió hasta 0°C. Una suspensión de complejo de sulfuro de piridina trióxido (42,51 g, 267 mmol) en dimetilsulfóxido (96 ml) se agregó a la solución congelada. Luego de una hora, el TLC en 2:3 acetato de etilo: hexanos confirmó la finalización de la reacción. El diclorometano se removió con presión reducida y el residuo restante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua (2 x 50 ml), bisulfato de sodio 1N saturado (2 x 50 ml), bicarbonato de sodio saturado (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se concentró para producir un sólido blanco. Se asumió el rendimiento teórico (21,57 g) y la reacción se llevó al paso siguiente sin purificación adicional.

c) Síntesis de sal de trifluoroacetato de difenilmetil semicarbazida (dpsc) (pasos a-b a continuación):

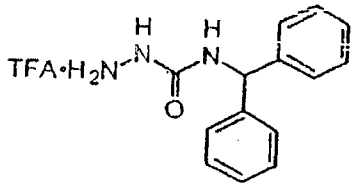
a) Síntesis de Boc-semicarbazid-4-il difenilmetano



A una solución de carbonildiimidazol (16,2 g, 0,10 mole) en dimetilformamida (225 ml) se agregó una solución de carbazato de t-butilo (13,2 g, 0,100 mol) en dimetilformamida (225 ml) por goteo durante 30 minutos. Luego se agregó difenilmetilamina (18,3 g, 0,10 mol) durante 30 minutos. La reacción se

dejó agitar a temperatura ambiente durante una hora. Se agregó agua (10 mL) y la mezcla se concentró hasta aproximadamente 150 mL con presión reducida. Esta solución se vertió en agua (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo (400 mL). La fase de acetato de etilo se lavó dos veces, cada una con 75 mL de HCl 1N, agua, solución de bicarbonato de sodio saturado y cloruro de sodio, y se secó con sulfato de magnesio. La mezcla se filtró y la solución se concentró para dar 29,5 g (85% de rendimiento) de una espuma blanca. Este material podría purificarse mediante recristalización de acetato de etilo/hexano, pero fue lo suficientemente puro como para usarlo en el paso siguiente: p.f. 142-143°C. ^{1}H NMR (CDCl3) δ 1,45 (s, 9H), 6,10 (cid, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,67 (bs, 1H), 7,21-7,31 (m, 10H). Cálculo analítico para $C_{19}H_{23}N_3O_3$: C, 66,84; H, 6,79; N, 12,31. Encontrado: C, 66,46; H, 6,75; N; 12,90.

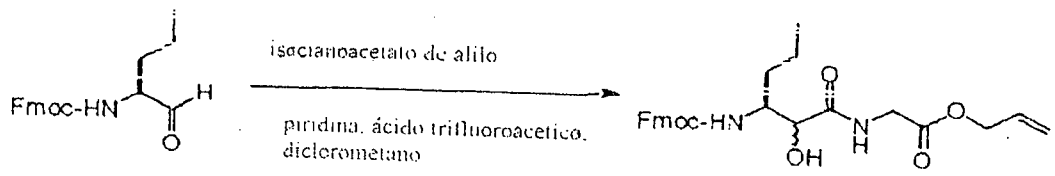
b) Síntesis de sal de trifluoroacetato de difenilmetil semicarbazida (dpsc)



Una solución de Boc-semicarbazid-4-il difenilmetano (3,43 g, 10 mmol) en diclorometano (12,5 mL) se trató con 12,5 mL de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La solución se agregó por goteo a 75 mL de éter y el sólido resultante (2,7 g, 80%) se recolectó por filtración. p.f. 182-184°C. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6,05 (s, 1H), 7,21-7,35 (m, 10H), ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 57,6, 118,3 (q, CF3), 126,7, 127,9, 141,6, 156,9, 160,9 (q, $CF_3\underline{C}O_2H$).

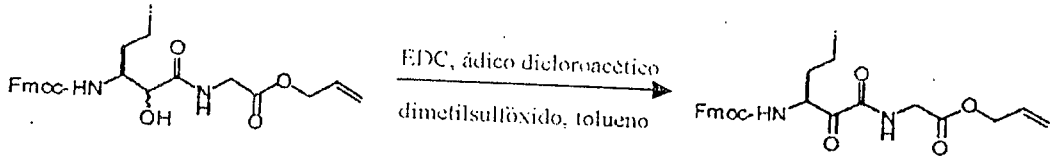
D) Síntesis de Fmoc-nVal-(CHOH)-Gli-Oalil:

001853



A una solución de Fmoc-nVal-CHO (Paso IB) (5,47 g, 16,90 mmol) en diclorometano (170 ml) se agregó isocianoacetato de alilo (Paso IA) (2,46 ml, 20,28 mrnol) y piridina (5,47 ml, 67,61 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se agregó ácido trifluoroacético (3,38 ml, 33,80 mmol) por goteo. La reacción se agitó a 0°C durante 1 hr, y luego a temperatura ambiente durante 48 horas. El TLC absorbido en acetato de etilo confirmó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se concentró y se sometió a cromatografía flash con el uso de 20% a 70% de acetato de etilo en hexanos. Las fracciones que contenían el producto deseado se reunieron y concentraron hasta obtener una espuma blanca (6,88 g, 87,3%). El TLC en 50:50 de acetato de etilo muestra una mancha (Rf = 0,37). NMR δ ppm (CD3OD): 7,8 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,3 (m, 2H), 5,9 (m, 1H), 5,1-5,4 (m, 2H), 4,55-4,65 (m, 2H), 4,3-4,4 (m, 2H), 4,15-4,25 (m, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,9-4,0 (m, 3H), 1,5-1,6 (m, 2H), 1,35-1,45 (m, 3H), 0,9 (m, 3H).

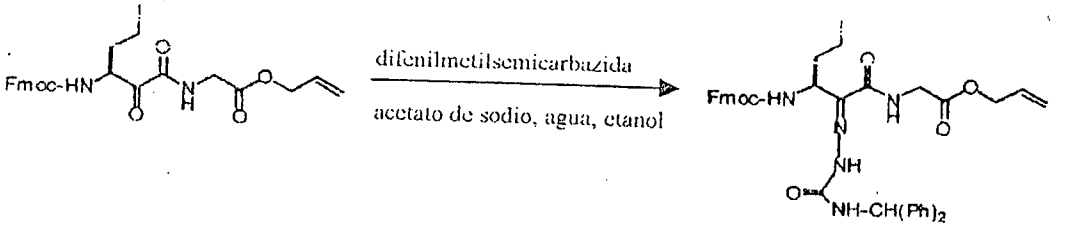
E) Síntesis de Fmoc-nVal-(CO)-Gli-Oalilo:



A una solución de Fmoc-nVal-(CHOH)-Gli-Oalil (Paso D) (5,01 g, 10,77 mmol) en dimetilsulfóxido (100 ml) y tolueno (100 ml) se agregó EDC (20,6 g, 107,7 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se agregó ácido dicloroacético (4,44 ml, 53,83 mmol) por goteo. La reacción se agitó durante 15

minutos a 0°C y 1 hr a temperatura ambiente. Luego de enfriar nuevamente hasta 0°C , se agregó agua (70 ml) y el tolueno se removió con presión reducida. El residuo restante se diluyó con acetato de etilo y se lavó varias veces con una solución de bicarbonato de sodio saturado seguido de bisulfato de sodio 1N y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se asumió el rendimiento teórico de 4,99 g y la reacción se llevó al paso siguiente sin purificación adicional. El TLC en 50:50 de acetato de etilo muestra una mancha (Rf = 0,73).

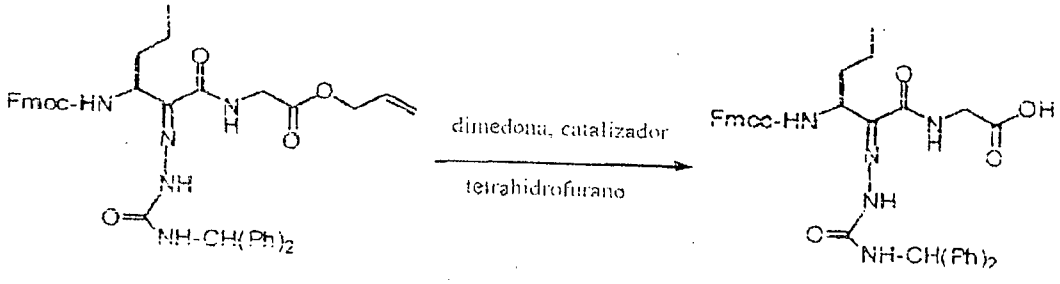
F) Síntesis de Fmoc-nVal-(dpsc)-Gli-Oalilo:



A una solución de Fmoc-nVal-(CO)-Gli-Oalil (Paso E) (4,99 g, 10,75 mmol) en etanol (130 ml) y agua (42 ml) se agregó sal de trifluoroacetato de difenilmetil semicarbazida (dpsc) (Paso IC) (7,6 g, 21,5 mmol) y acetato de sodio .3H_2O (1,76 g, 12,9 mmol), en forma sucesiva. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 90 minutos. La finalización de la reacción se confirmó por TLC tomado en 1:1 de acetato de etilo: hexano. El etanol se removió con presión reducida y el residuo restante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con bisulfato de sodio 1N (2 x 10 ml), bicarbonato de sodio saturado (2 x 10 ml), seguido de salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó, filtró y concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en acetato de etilo al 20% a 50% en hexanos para dar un sólido blanco (5,76 g, 78%). El TLC en 50:50 de acetato de etilo: hexanos mostró dos manchas (cis y trans isómeros) con Rf = 0,42 y 0,5.

002855

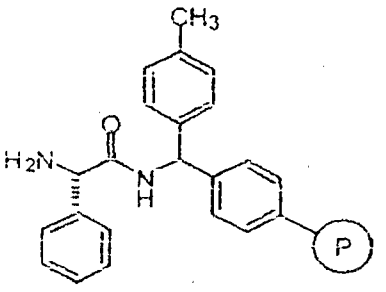
G) Síntesis de Fmoc-nVal-(dpsc)-Gli-OH:



A una solución de Fmoc-nVal-(dpsc)-Gli-Oalil (Paso IG) (4,53 g, 6,59 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml) se agregó dimedona (4,62 g, 32,97 mmol) seguido de catalizador de tetrakis(trifenilfosfin) paladio(0) (0,76 g, 0,66 mmol). La finalización de la reacción se confirmó por medio de TLC luego de 90 minutos con el uso de 9:1 diclorometano: metanol. La mezcla de reacción se concentró y el residuo restante se disolvió en acetato de etilo y se lavó tres veces con porciones de 50 ml de bifosfato de potasio 0,1M. La capa orgánica se trató luego con 50 ml de bisulfito de sodio y el sistema de dos fases se agitó durante 15 minutos. Se separaron las fases y el procedimiento se repitió dos veces más. La capa orgánica se secó y se concentró y se sometió a cromatografía cromatografía flash con acetato de etilo al 20% a 100% en hexanos. A esto le siguió solución al 9:1 de diclorometano: metanol. Las fracciones correspondientes al producto bruto se reunieron y concentraron para obtener un sólido blanco (3,99 g, 94%). El TLC en 9:1 diclorometano: metanol mostró dos manchas (cis y trans isómeros). NMR δ ppm (CD3OD): 7,75 (m, 2H), 7,6 (m, 3H), 7,2-7,4 (m, 14H), 6,1-6,2 (m, 1H), 4,25-4,4 (m, 2H), 4,1-4,2 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 1,6-1,8 (m, 2H), 1,3-1,5 (m, 2H), 0,95 (t, 3H).

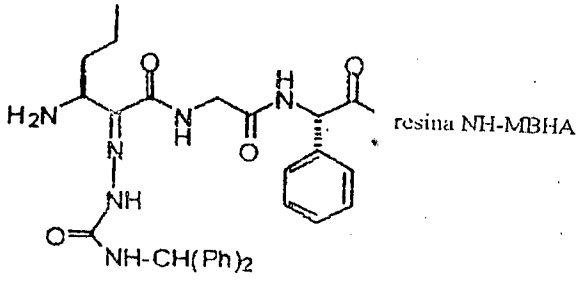
Paso 2. Síntesis de resina H-Phg-MBHA:

001856



La resina MBHA disponible en el mercado (2,6 g, 1,12 mmol/g, 2,91 mmol) se transfirió a un recipiente fritado de reacción de fase sólida de 250 mL equipado con una entrada de nitrógeno. Luego se lavó totalmente con porciones de 30 ml diclorometano, metanol, dimetilformamida y diclorometano y se acopló durante 18 horas al Fmoc-Phg-OH disponible en el mercado (2,17 g, 5,82 mmol) de acuerdo con el Procedimiento A con 99,82% de eficiencia. La resina se sometió luego a desprotección de Fmoc de acuerdo con procedimiento B. Un ensayo cuantitativo de ninhidreno en una pequeña alícuota dio una resina y una solución azul oscura, lo que indica el éxito de la reacción.

Paso 3 Síntesis de resina H-nVal(dpsc)-Gli-Ph4-MBHA:

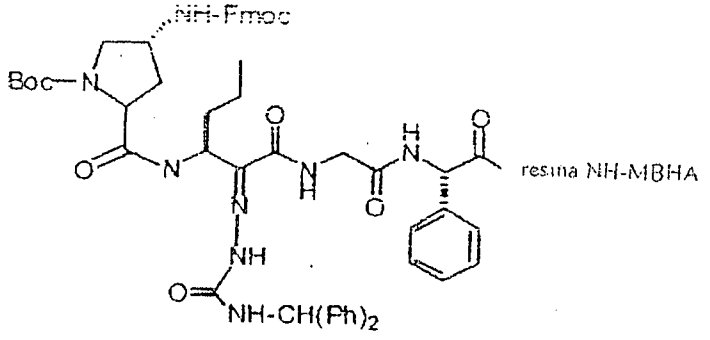


La resina obtenida en el paso II (2,6 g, 0,8 mmol/g, 2,91 mmol) se sometió a reacción con Fmoc-nVal-(dpsc)-Gli-Oalil (Paso IG) (5,82 mrnol, 3,77 g) de acuerdo con Procedimiento A. Luego de 18 horas, el análisis cuantitativo de ninhidreno indicó 99,91 de eficiencia de acoplamiento. La resina se sometió a Desprotección de Fmoc de acuerdo con procedimiento B. Un ensayo cualitativo

001857

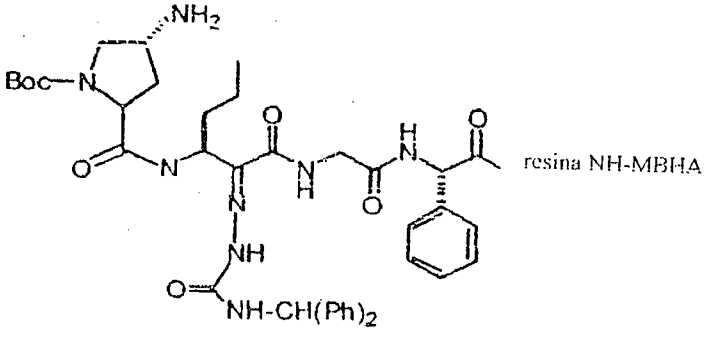
de ninhidreno en una pequeña alícuota dio resina y solución azul oscuro, lo que indicó el éxito de la reacción.

Paso 4 Síntesis de Resina Boc-Pro(4t-NHFmoc)-nVal(dpsc)-Gli-Phg-MBHA:



El compuesto resina H-nVal(dpsc)-Gli-Phg-MBHA (Paso 3 anterior) (600 mg, 0,8 mmol/g, 0,67 mmol) se transfirió a un tubo fritado de polipropileno y se acopló a Boc-Pro(4t-NHFmoc)-OH (Ejemplo VI, Paso 3) (610 mg, 1,34 mmol) de acuerdo con procedimiento A. Luego de 18 horas, el análisis cuantitativo de ninhidreno indicó 99,96% de eficiencia de acoplamiento.

Paso 5. Síntesis de resina Boc-Pro(4 t-NHP)-nVal(dpsc)-Gli-Phg-MBHA:

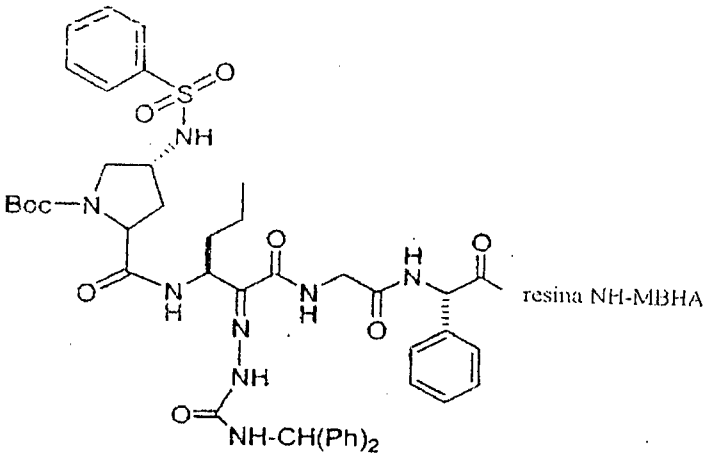


La resina del paso anterior (resina Boc-Pro(4t-NHFmoc)-nVal(dpsc)-Gli-PhgMBHA) se sometió a desprotección de Fmoc de acuerdo con procedimiento B. Un ensayo cualitativo de ninhidreno en

001858

una pequeña alícuota dio resina y solución azul oscuro, lo que indicó el éxito de la reacción.

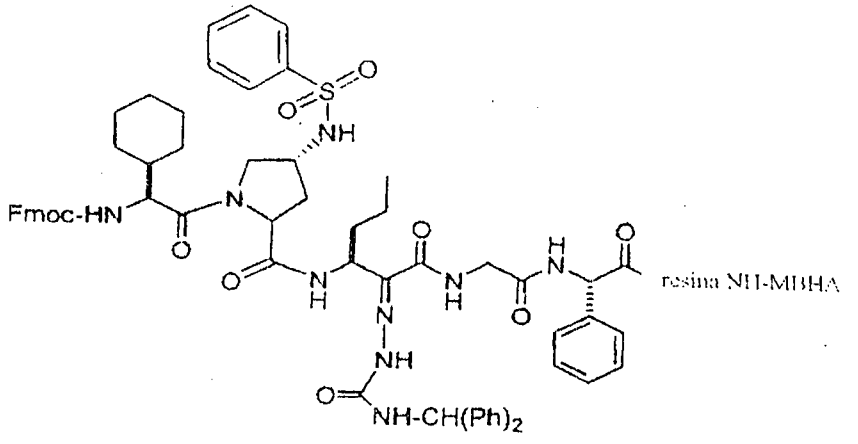
Paso 6. Síntesis de resina Boc-Pro(4t-$NHSO_2$.Bn)-nVal dpsc)-Gli-Phg-MBHA:



A la resina obtenida del paso anterior (resina Boc-Pro(4t-NH2)-nVal(dpsc)-Gli-Phg-MBHA) (0,2 g, 0,22 mmol) suspendida en NMP (2 ml) se agregó 2,4,6-colidina (0,24 ml, 1,79 mmol) y cloruro de bencensulfonilo y la reacción se agitó durante 18 horas. El solvente se drenó y la resina se lavó minuciosamente con porciones de 2 ml de diclorometano, metanol, dimetilformamida y diclorometano. El análisis cualitativo de ninhidreno mostró perlas sin color y solución lo que indicó el éxito de la reacción.

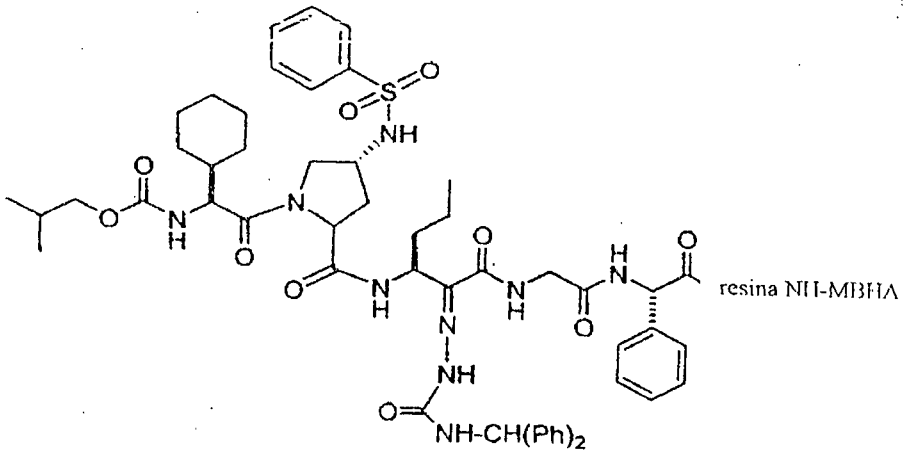
Paso 7 Síntesis de resina Fmoc-G(Chx)-Pro(4t-$NHSO_2$Bn)-nVal-(dasc)-Gli-Pha-MBHA:

091859



La resina obtenida en el paso anterior, (resina Boc-Pro(4t-$NHSO_2Bn$)-nVal(dpsc)Gli-Phg-MBHA) se sometió al procedimiento de desprotección Boc de acuerdo con Procedimiento C. Luego se acopló Fmoc-G(Chx) (0,17 g, 0,45 mmol) de acuerdo con procedimiento A. Luego de 18 horas el análisis cualitativo de ninhidreno mostró perlas sin color y el análisis cuantitativo de ninhidreno indicó 99,79% de eficiencia de acoplamiento.

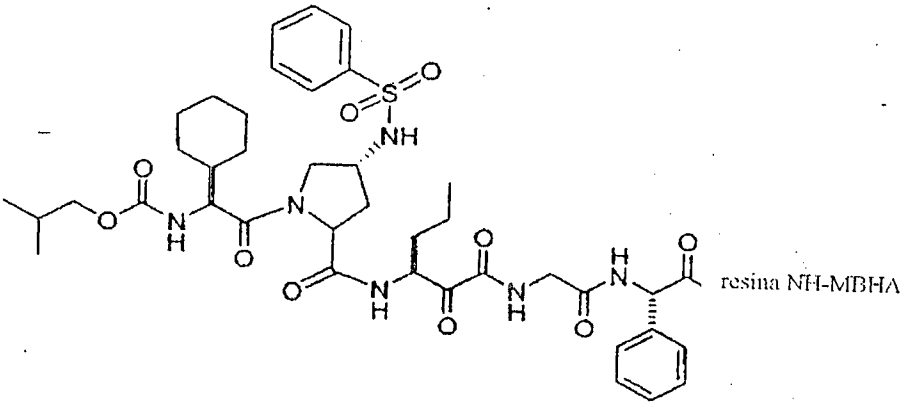
Paso 8. Síntesis de resina iBoc-G(Chx)-Pro(4t-$NHSO_2Bn$)-nVal dpsc)-Gli-Phg MBHA:



001830

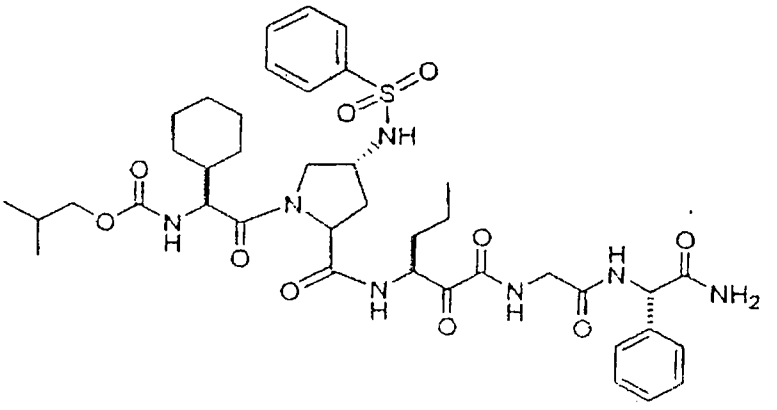
La resina obtenida en el paso anterior (resina Fmoc-G(Chx)-Pro(4t-$NHSO_2Bn$)nVal(dpsc)-Gli-Phg-MBHA) se sometió a Desprotección de Fmoc de acuerdo con procedimiento B. Un ensayo de ninhidreno en una pequeña alícuota dio resina y solución azul oscuro, lo que indicó el éxito de la reacción. A la resina (0,2 g, 0,22 mmol) suspendida en 2 ml de NMP se agregó isobutilcloroformiato (0,12 ml, 0,90 mmol) seguido de diisopropiletilamina (0,31 ml, 1,79 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. El análisis cualitativo de ninhidreno mostró perlas sin color y solución lo que indicó el éxito de la reacción.

Paso 9. Síntesis de resina iBoc-G(Chx)-Pro(4t-$NHSO_2Bn$)-nVal CO)-Gli-Phg-MBHA:



El compuesto del paso anterior (resina iBoc-G(Chx)-Pro(4t-$NHSO_2Bn$)-nVal(dpsc)-Gli-Phg-MBHA (200 mg) se sometió a hidrólisis de semicarbazona, Procedimiento D.

Paso 10. Síntesis de iBoc-G(Chx)-Pro(4t-$NHSO_2Bn$)-nVal CO)-GliPhg-NH_2:



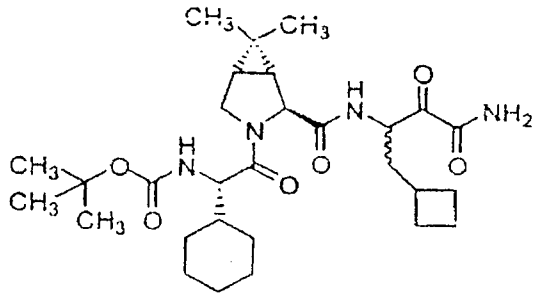
La resina del paso anterior (resina iBoc-G(Chx)-Pro(4t-NHSO$_2$Bn)-nVal(CO)Gli-Phg-MBHA) (100 mg) se sometió a condición de disociación de HF (Procedimiento E) para producir el producto bruto deseado. El material se purificó por HPLC con el uso de una columna de fase inversa de 2,2 x 25 cm, que contenía una resina C-18 formada por partículas de gel de un tamaño de 10 micrones con un tamaño de poros de 300 angstrom, eluyendo con un gradiente mediante el uso de acetonitrilo al 20-50% en agua. La HPLC analítica con el uso de una columna de fase inversa de 4,6 x 250 mm, que contenía una resina C-18 resina formada por partículas de gel de un tamaño de 5 micrones con un tamaño de poros de 300 angstrom, eluyendo con acetonitrilo al 25-75% (que contenía ácido trifluoroacético al 0.1 %) mostró un pico a los 13,5 minutos. El espectro de masa de baja resolución confirmó la masa deseada (MH+ 826,4).

IV. Compuestos adicionales preparados por Síntesis de la Fase de Solución:

A continuación se muestran los compuestos representativos para preparar compuestos adicionales de la invención, y los compuestos preparados mediante dichos procedimientos aparecen enumerados en la Tabla 5.

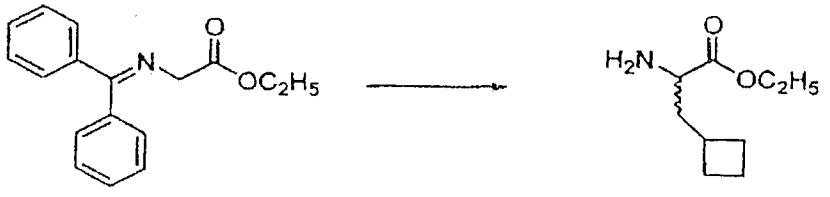
Ejemplo XXIII : Preparación de un compuesto de la fórmula XXIII:

001862



XXIII

Paso 1.



XXIIIa

XXXIIIb

Una solución agitada de la cetimina **XXIIIa** (50 g, 187,1 mmol) en N_2 en THF anhidro (400 mL) se enfrió hasta -78 °C y se trató con una solución 1M de K-^{t}BuO (220 mL, 1,15 equiv.) en THF. La mezcla de reacción se entibió hasta 0 °C y se agitó durante 1 hr y se trató con ciclobutano de bromoetilo (28 mL, 249 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en Et_2O (300 mL) y se trató con HCl acuoso (2 M, 300 mL) La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se extrajo con Et_2O (1 L). La capa acuosa se hizo básica hasta un pH -12-14 con NaOH (50 acuoso) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron para dar amina pura **(XXIIIb,** 18 g) como un aceite sin color.

Paso 2.

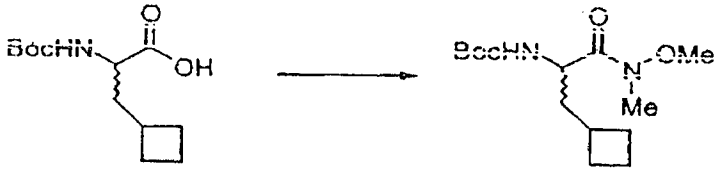
001863



XXIIIb XXIIIc

Una solución de amina XXIIIb (18 g, 105,2 mmol) a 0°C en CH_2Cl_2 (350 mL) se trató con di-ter-butildicarbonato (23 g, 105,4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 hr. Luego de la finalización de la reacción (TLC), la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en THF/H_2O (200 ml, 1:1) y se trató con $LiOH \cdot H_2O$ (6,5 g, 158,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y la capa acuosa básica se extrajo con Et_2O. La capa acuosa se ácidoificó con HCl concentrado hasta un pH ~1-2 y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para producir **XXIIIc** como un aceite viscoso sin color que se usó durante el paso siguiente sin purificación adicional.

Paso 3.



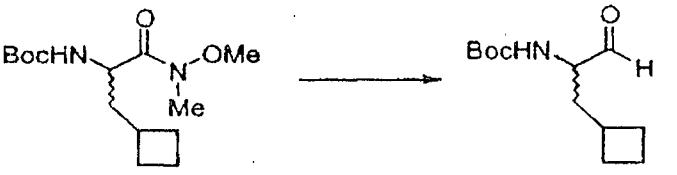
XXIIIc **XXIIId**

Una solución del ácido **XXIIIc** (15,0 g, 62 mmol) en CH_2Cl_2 (250 mL) se trató con reactivo BOP (41,1 g, 93 mmol), N-metil morfolina (27 mL), clorhidrato

001864

de N,O-dimetil hidroxilamina (9,07 g, 93 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con HCl 1N acuoso (250 mL), y las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía (SiO_2, EtOAc/Hex 2:3) para producir la amida **XXIIId** (15,0 g) como un sólido sin color.

Paso 4.

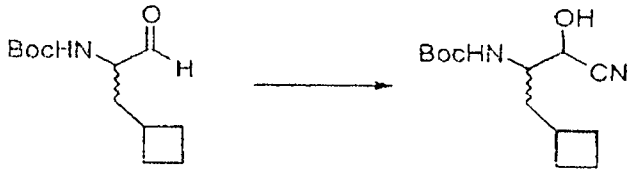


XXIIId **XXIIIe**

Una solución de la amida **XXIIId** (15 g, 52,1 mmol) en THF anhidro (200 mL) se trató por goteo con una solución de $LiAlH_4$ (1M, 93 mL, 93 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y se inactivó cuidadosamente a 0°C con una solución de $KHSO_4$ (10% acuosa) y se agitó durante 0,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con HCl acuoso (1M, 150 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x200 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso (1M), $NaHCO_3$ saturado, salmuera, y se secaron ($MgSO_4$). La mezcla se filtró y se concentró al vacío para producir **XXIIIe** como un aceite viscoso sin color (14 g).

Paso 5.

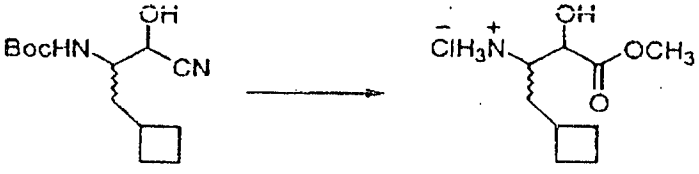
001865



XXIIIe **XXIIIf**

Una solución del aldehído **XXIIIe** (14 g, 61,6 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL), se trató con Et_3N (10,73 mL, 74,4 mmol), y cianohidrina de acetona (10,86 g, 127,57 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 hrs. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se diluyó con HCl acuoso (1 M, 200 mL) y se extrajo en CH_2Cl_2 (3x200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O, salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío y se purificaron por medio de cromatografía (SiO_2, EtOAc/Hex 1:4) para producir **XXIIIf** (10,3 g) como un líquido sin color.

Paso 6.



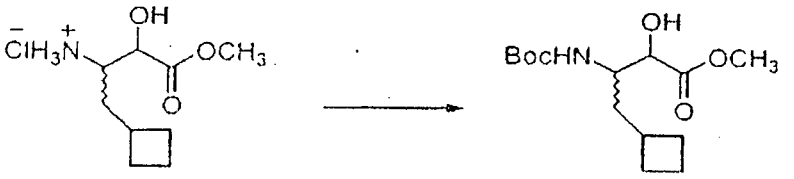
XXIIIf **XXIIIg**

Se trató metanol saturado con HCl*, preparado mediante la formación de burbujas de gas de HCl a CH_3OH (700 ml) a 0°C, se trató con cianohidrina **XXIIIf** y se calentó a reflujo durante 24 h. La reacción se concentró al vacío para producir **XXIIIg,** que se usó en el paso siguiente sin purificación. * En forma

001866

alternativa también se puede usar HCl 6M preparado mediante el agregado de AcCl a metanol seco.

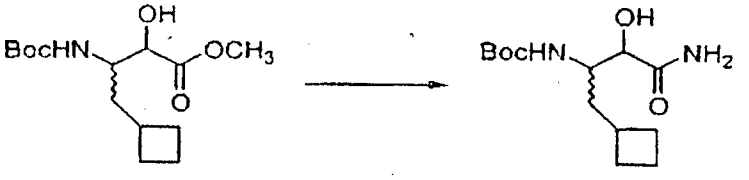
Paso 7.



XXIIIg XXIIIh

Una solución del clorhidrato de amina **XXIIIg** en CH_2Cl_2.(200 mL) se trató con Et_3N (45,0 mL, 315 mmol) y BOC_2O (45,7g, 209 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agito, luego, a temperatura ambiente durante la noche y se diluyó con HCl (2 M, 200 mL) y se extrajo en CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) se filtraron y se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía (EtOAc/Hex 1:4) para producir éster de hidroxi **XXIIIh.**

Paso 8.



XXIIIh XXIIII

Una solución de éster metílico **XXIIIh** (3 g, 10,5 mmol) en THF/H_2O (1:1) se trató con LiOH•H2O (645 mg, 15,75 mmol) y se agitó a temperatura ambiente.

durante 2 hr. La mezcla de reacción se ácidoificó con HCl acuoso (1 M, 15 mL) y se concentró al vacío. El residuo se secó al vacío.

Una solución del ácido en CH_2Cl_2 (50 mL) y DMF (25 mL) se trató con NH_4Cl (2,94 g, 55,5 mmol), EDCI (3,15 g, 16,5 mmol), HOOBt (2,69 g, 16,5 mmol), y NMM (4,4 g, 44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 d. Los solventes se removieron con vacío y el residuo se diluyó con HCl acuoso (250 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secaron ($MgSO_4$) se filtraron y concentraron al vacío para obtener **XXIIIi**, que se usó como estaba en los pasos siguientes. (En forma alternativa, también puede obtenerse **XXIIIi** directamente mediante la reacción de **XXIIIf** (4,5 g, 17,7 mmol) con H_2O_2 acuoso (10 mL), $LiOH{\cdot}H_2O$ (820 mg, 20,8 mmol) a 0°C en 50 mL de CH_3OH durante 0,5 h.)

Paso 9.

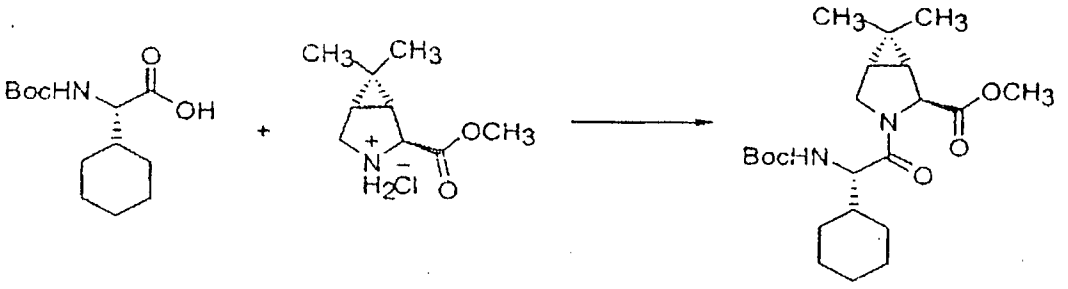


XXIIIi **XXIIIj**

Una solución de **XXIIIi** obtenida en el paso anterior se disolvió en HCl 4N en dioxano y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar **XXIIIj** como un sólido, que se usó sin purificación adicional.

Paso 10.

001858



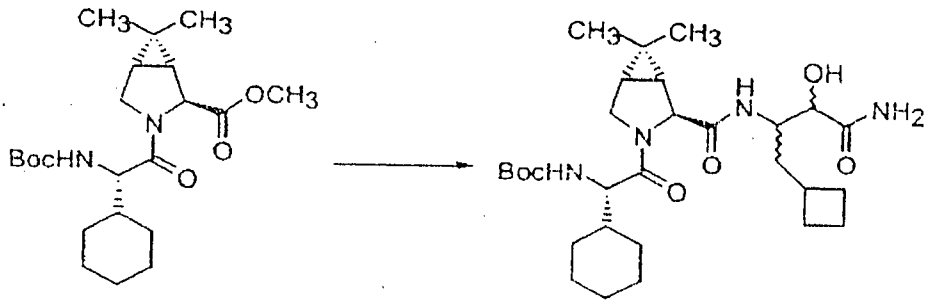
XXIIIk XXIIII XXIIIm

El amino éster **XXIIII** se preparó siguiendo el método de R. Zhang y J. S. Madalengoitia (J. Org. *Chem. 1999, 64,* 330), con la excepción de que el grupo Boc se disoció por medio de la reacción del amino ácido con protección Boc con HCl metanólico.

Una solución del amino ácido comercial Boc-Chg-OH, **XXIIIk** (Senn chemicals, 6,64 g, 24,1 mmol) y clorhidrato de amina **XXIIII** (4,5 g, 22 mmol) en CH_2Cl_2 (100 mL) a 0°C se trató con Reactivo BOP y se agitó a temperatura ambiente. durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío,* luego se diluyó con HCl acuoso 1M y se extrajo en EtOAc (3x200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ saturado (200 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *al vacío,* y se sometieron a cromatografía (SiO_2, EtOAc/Hex 3:7) para obtener **XXIIIm** (6.0 g) como un sólido sin color.

Paso 11.

001859



XXIIIm XXIIIn

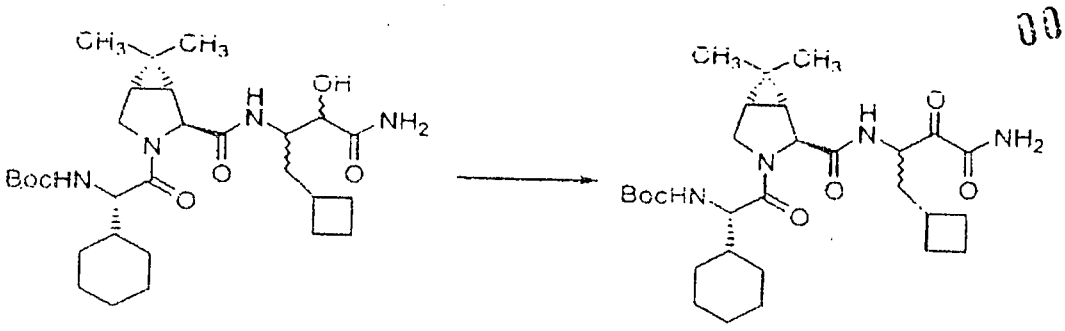
Una solución de éster metílico **XXIIIm** (4,0 g, 9,79 mmol) en THF/H_2O (1:1) se trató con LiOH•H_2O (401 mg, 9,79 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. durante 3 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso y se concentró al vacío para obtener el ácido libre.

Una solución de ácido (1,5 g, 3,74 mmol) en DMF/CH_2Cl_2 (1:1 50 mL) se trató con amina **XXIIIj** (772 mg, 3,74 mmol), EDCI (1,07 g, 5,61 mmol), HOOBt (959 mg, 5,61 mmol) y NMM (2,15 mL, 14,96 mmol) a -10°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 48 h y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con HCl acuoso 1M y se extrajo con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas combinadas se extrajeron con $NaHCO_3$ acuoso, HCl acuoso, salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para obtener **XXIIIn** (2,08 g) como un sólido de color tostado.

Paso 12.

260

001870

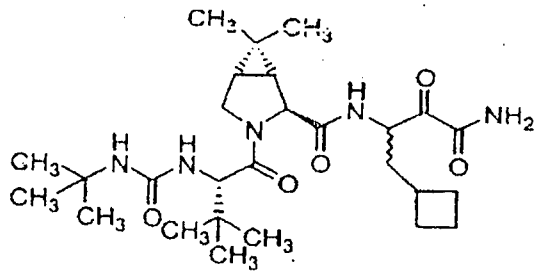


XXIIIn

XXIII

Una solución de amida **XXIIIn** (2,08 g, 3,79 mmol) en tolueno y DMSO (1:1 20 mL) a 0°C se trató con EDCI (7,24 g, 37,9 mmol) y ácido dicloroacético (2,42 g, 19,9 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2, se lavó con $NaHCO_3$ saturado, y salmuera. Las capas orgánica se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía (SiO_2, Acetona/Hexanos 3:7) para producir **XXIII** como un sólido sin color.

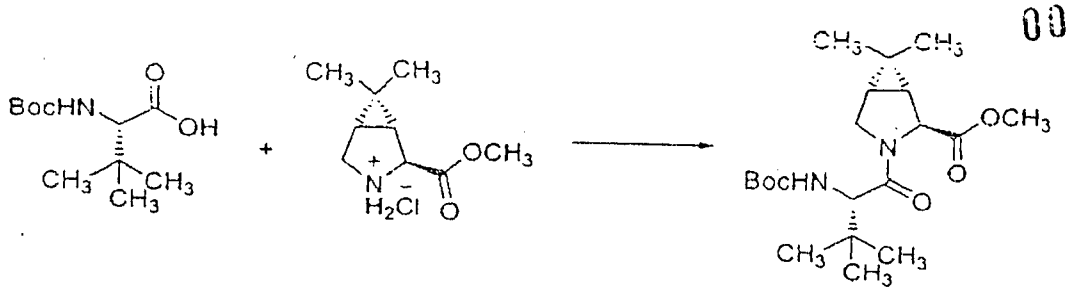
Ejemplo XXIV Preparación de un compuesto de la fórmula XXIV:



XXIV

Paso 1.

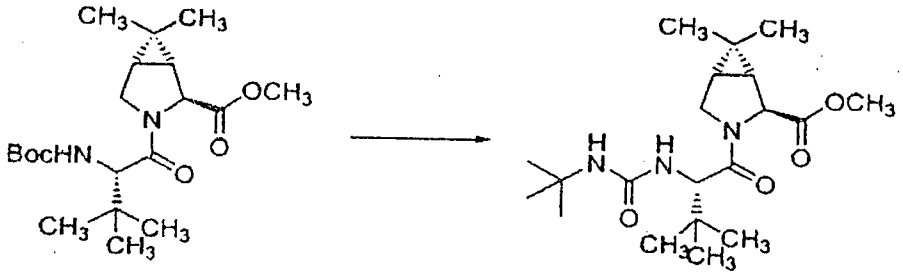
001871



XXIVa XXIIII XXIVb

Una solución de Boc-ter-Lue **XXIVa** (Fluka, 5,0 g 21,6 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro/DMF (50 ML, 1:1) se enfrió hasta 0°C y se trató con la amina **XXIIII** (5,3 g, 25,7 mmol), NMM (6,5 g, 64,8 mmol) y Reactivo BOP (11,6 g, 25,7 mrnol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, se diluyó con HCl acuoso (1 M) y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl (acuoso, 1 M), $NaHCO_3$ saturado, salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía (SiO_2, Acetona/Hexano 1:5) para producir **XXIVb** como un sólido sin color.

Paso 2.



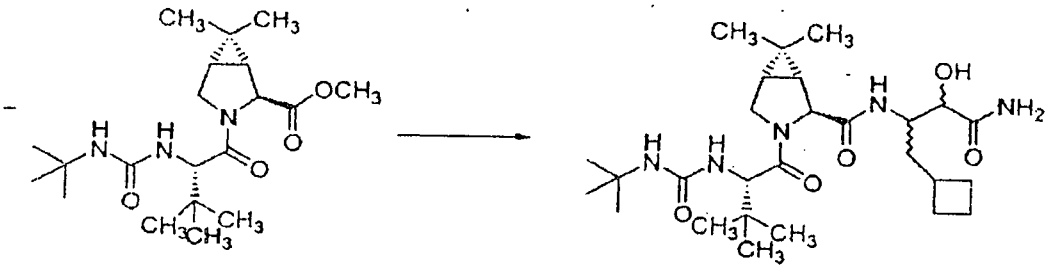
XXIVb XXIVc

Una solución de éster metílico **XXIVb** (4,0 g, 10,46 mmol) se disolvió en HCl (solución 4M, dioxano) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La

mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener la sal de clorhidrato de amina usada en el paso siguiente.

Una solución de la sal de clorhidrato de amina (397 mg, 1,24 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se enfrió hasta -78°C y se trató con ter-butil isocianato (250 mg, 2,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con HCl acuoso (1M) y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso (1M), $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La capa orgánicas se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, acetona/Hex 1:4) para producir **XXIVc** como un sólido sin color.

Paso 3.



XXIVc **XXIVd**

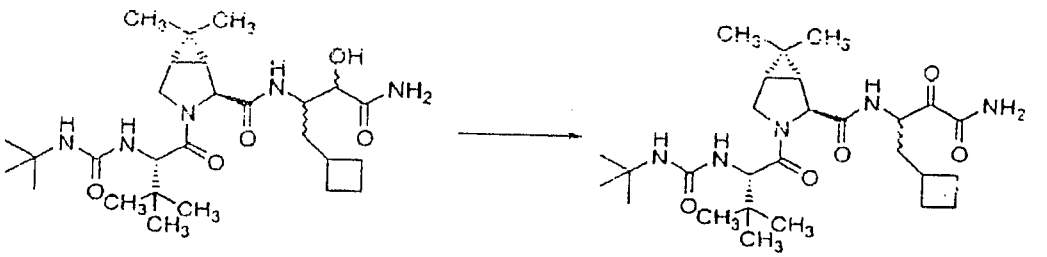
Una solución de éster metílico **XXIVc** (381 mg, 1,0 mmol) en THF/H_2O (1:1, 5 mL) se trató con LiOH•H_2O (62 mg, 1,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso y se concentró al vacío para obtener el ácido libre.

Una solución de ácido (254,9 mg, 0,69 mmol) en DMF/CH_2Cl_2 (1:1, 5,0 mL) se trató con amina **XXIIIj** (159 mg, 0,763 mmol), EDCI (199 mg, 1,04 mmol), HOOBt (169,5 mg, 1,04 mmol) y NMM (280 mg, 2,77 mmol) a -20°C. La mezcla de reacción se agitó a -20°C durante 48 h y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con HCl acuoso 1M y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas

001873

combinadas se extrajeron con $NaHCO_3$ acuoso, HCl acuoso, salmuera, se secaron ($MgSO_4$) se filtraron y se concentraron al vacío para obtener **XXIVd (470** mg) como un sólido de color tostado.

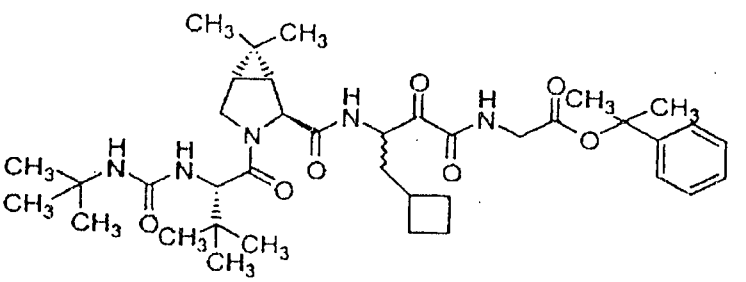
Paso 4.



XXIVd **XXIV**

Una solución de amida **XXIVd** (470 mg, 0,9 mmol) en tolueno y DMSO (1:1 20 mL) a 0°C se trató con EDCI (1,72 g, 9,0 mmol) y ácido dicloroacético (0,37 mL, 4,5 mmol) y se agitó a 0°C durante 4h. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2, y se lavó con $NaHCO_3$ saturado, y salmuera. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía (SiO_2, Acetona/Hexanos 3:7) para producir XXIV como un sólido sin color.

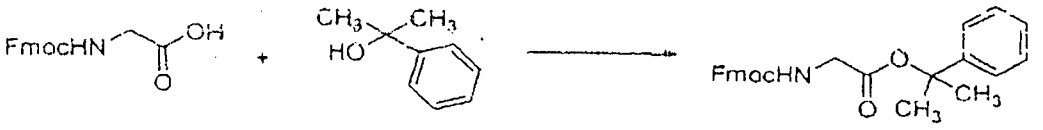
Ejemplo XXV Preparación de un compuesto de la fórmula XXV:



XXV

Paso 1.

001874



XXVa XXVb XXVc

Una solución de Fmoc-glicina (Bachem, 2,0 g, 6,87 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) se trató con 2-fenil-2-propanol (Aldrich, 3,36 g, 24,7 mmol), DCC (solución 1M CH_2Cl_2, 8,24 mL), DMAP (167 mg, 1,37 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se diluyó con Et_2O (100 mL). El sólido que se separó se filtró y el filtrado se lavó con $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró al vacío, y se purificó por cromatografía (SiO_2, EtOAc/Hex 1:5) para producir éster **XXVI** (1,1 g) como un líquido viscoso sin color.

Paso 2.

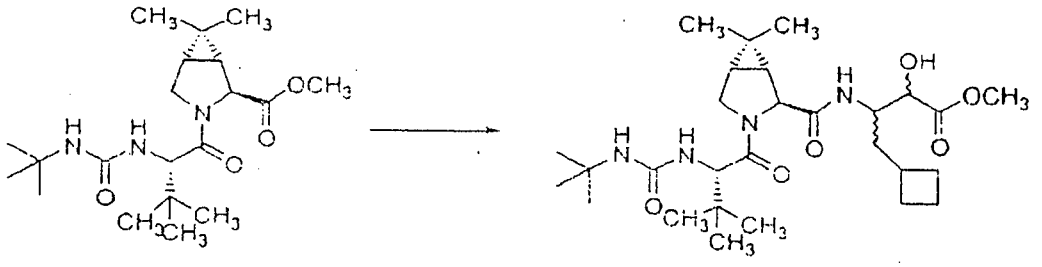


XXVc XXVd

Una solución de **XXVc** en CH_2Cl_2 (16,0 mL) se trató con piperidina (4,0 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía (SiO_2, Acetona/Hexanos 1:10 a 1:1) para producir la amina **XXVd** (420 mg) como un líquido sin color.

Paso 3.

001875

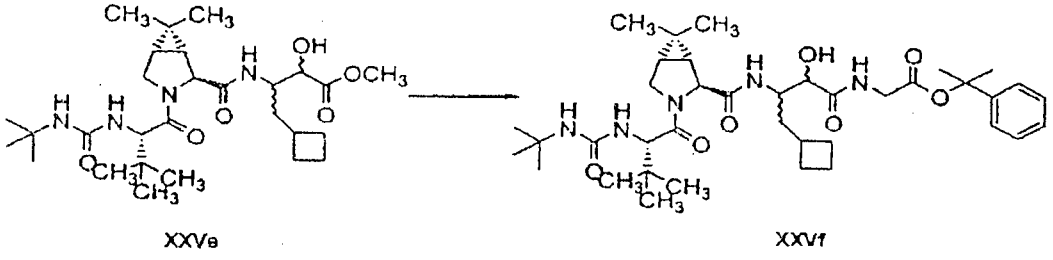


XXIVc XXVe

Una solución de éster metílico **XXIVc** (381 mg, 1,0 mmol) en THF/H_2O (1:1, 5 mL) se trató con LiOH•H_2O (62 mg, 1,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso y se concentró al vacío para obtener el ácido libre.

Una solución de ácido (2,0 g, 5,5 mmol) en DMF/CH_2Cl_2 (1:1, 40,0 mL) a -10°C se trató con amina **XXIIIg** (1,51 g, 6,8 mmol), EDCI (1,57 g, 8,25 mmol), HOOBt (1,41 g, 8,25 mmol) y NMM (2,5 g, 24,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 48 h y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con HCl acuoso 1M (100 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con $NaHCO_3$ acuoso, HCl acuoso, salmuera, se secaron ($MgSO_4$) se filtraron, se concentraron al vacío para obtener **XXVe** (3,17 g) como un sólido de color tostado que se utilizó sin ninguna purificación.

Paso 4.



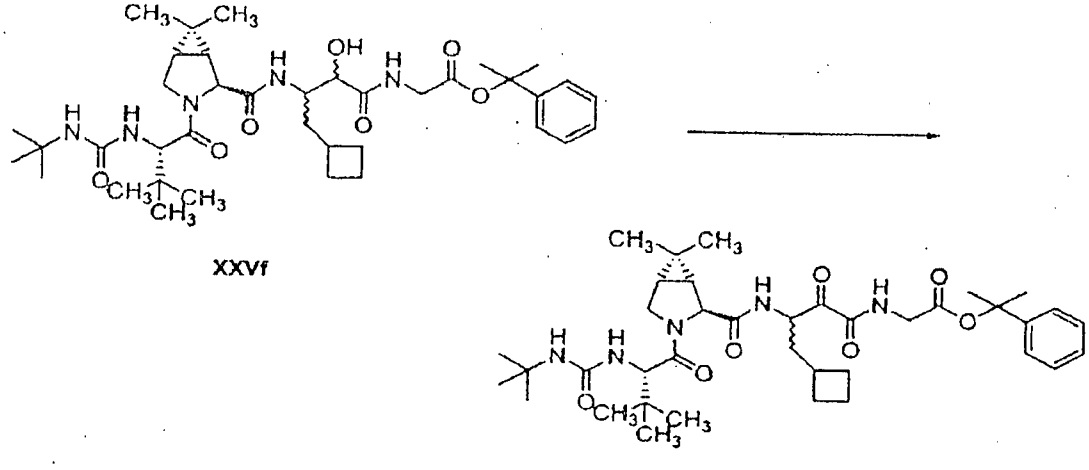
XXVe XXVf

001876

Una solución de éster metílico **XXVe** (2,5 g, 4,66 mmol) en $THF/H_2O/CH_3OH$ (1:1:1, 60 mL) se trató con $LiOH \cdot H_2O$ (200 mg, 4,87 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso y se concentró al vacío para obtener el ácido libre.

Una solución de ácido (200,0 mg, 0,38 mmol) en DMF/CH_2Cl_2 (1:1, 6,0 mL) a -10°C se trató con amina **XXVd** (78 mg, 0,4 mmol), EDCI (105 mg, 0,55 mmol), HOOBt (95 mg, 0,55 mmol) y NMM (150 mg, 1,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 48 h y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con HCl acuoso 1M (30 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x30 mL). Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con $NaHCO_3$ acuoso (2x30 mL), HCl acuoso, salmuera (30 mL), se secaron ($MgSO_4$) se filtraron, se concentraron al vacío para obtener **XXVf** (240 mg) como un sólido de color tostado.

Paso 5.



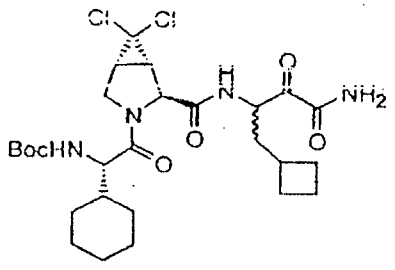
XXVf

XXV

Una solución de **XXVf** (240 mg, 0,28 mrnol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se trató con reactivo de Dess-Martin (Omega, 242 mg, 0,56 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego de completar la oxidación (TLC, Acetona/Hex 1:4) la

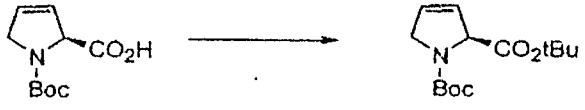
mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (20 mL) y $Na_2S_2O_3$ (solución al 10% acuosa, 20 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x30 mL). Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con $NaHCO_3$ saturado, salmuera, se secaron ($MgSO_4$) se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía (SiO_2, acetona/Hexanos 1:5) para producir **XXV** (122 mg) como un sólido sin color.

Ejemplo XXVI Preparación de un compuesto de la fórmula XXVI:



XXVI

Paso 1:

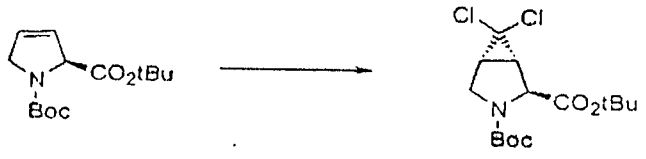


XXVIa **XXVIb**

A una solución agitada de N-Boc-3,4-dehidroprolina **XXVIa** (5,0 g, 23,5 mmol), dicarbonato de di-ter-butilo (7,5 g, 34,4 mmol), y 4-N,N-dimetilaminopiridina (0,40 g, 3,33 mrnol) en acetonitrilo (100 mL) a temperatura ambiente se agregó trietilamina (5,0 mL, 35,6 mmol). La solución resultante se agitó a esta temperatura durante 18 h antes de concentrar al vacío. El residuo, de color marrón oscuro, se purificó por cromatografía flash en

columna eluyendo con EtOAc/hexano al 10-25% para dar el producto **XXVIb** como un aceite amarillo pálido (5,29 g, 84%).

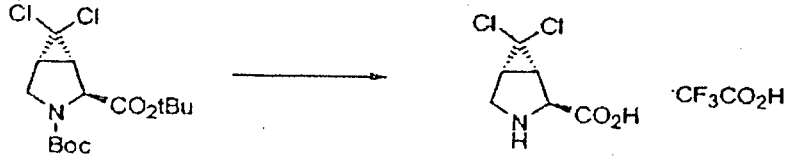
Paso 2:



XXVIb **XXVIc**

A una solución agitada de dehidroprolina **XXVIb** (10,1 g, 37,4 mmol), cloruro de benciltrietilamonio (1,60 g, 7,02 mmol) en cloroformo (120 mL) a temperatura ambiente se agregó hidróxido de sodio acuoso al 50% (120 g). Luego de agitar vigorosamente a esta temperatura durante 24 h, la mezcla negra se diluyó con CH_2Cl_2 (200 mL) y éter dietílico (600 mL). Luego de que las capas se separaron, la solución acuosa se extrajo con CH_2Cl_2/Et_2O (1:2, 3x600 mL). La solución orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna mediante el uso de EtOAc/hexano al 5-20% para obtener 9,34 g (71 %) de **XXVII** como un sólido blanco grisáceo.

Paso 3:

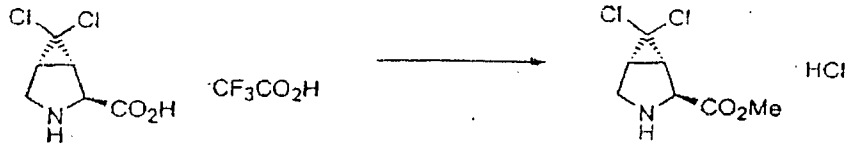


XXVIc **XXVId**

001879

La solución de **XXVII** (9,34 g, 26,5 mmol) en CH_2Cl_2 (25 mL) y CF_3CO_2H (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 h antes de concentrar al vacío para dar un residuo marrón que se usó en el Paso 4 sin purificación adicional.

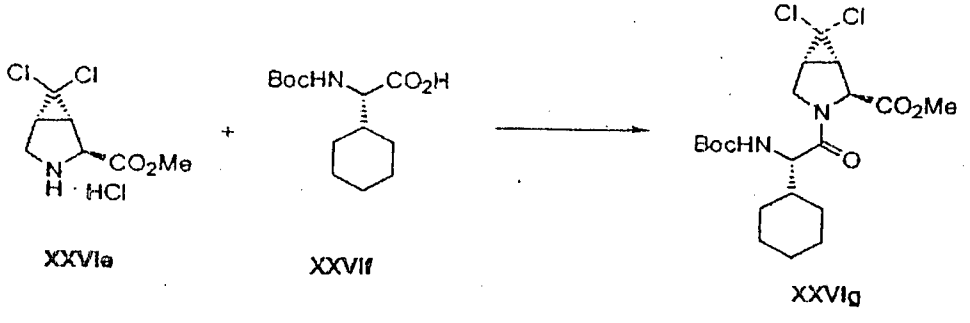
Paso 4



XXIIId **XXIIIe**

Se agregó ácido clorhídrico concentrado comercial (4.5 mL) a una solución del residuo del Paso 3 en metanol (70 mL) y la mezcla resultante se entibió hasta 65°C en un baño de aceite. Luego de 18 h, la mezcla se concentró *al vacío* para dar un aceite marrón **XXVIe**, que se usó en el Paso 5 sin purificación adicional.

Paso 5:

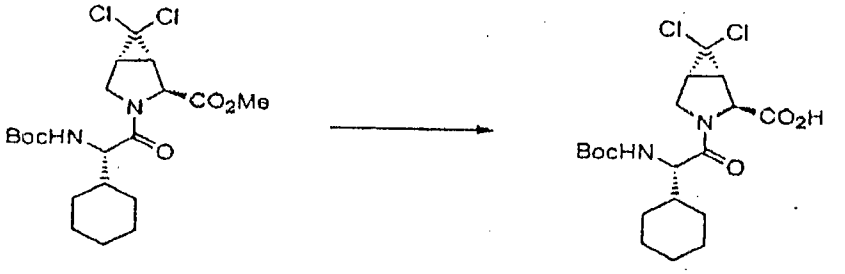


XXVIe **XXVIf** **XXVIg**

A una solución agitada de éster metílico de prolina **XXVIe** del Paso 4, N-Boc-ciclohexilglicina comercial **XXVIf** (10,2 g, 40,0 mmol) y [hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1il)-1,1,3,3-tetrametiluronio] (HATU) (16,0 g, 42,1 mmol) en DMF (200 mL) a 0°C se agregó diisopropiletilamina (18,0 mL, 104 mmol).

Luego de dejar entibiar hasta la temperatura ambiente junto con el baño de hielo durante la noche (18 h), la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (600 mL), H_3PO_4 al 5% (150 mL) y salmuera (150 mL). La solución orgánica se lavó con 5% H_3PO_4 (150 ML), $NaHCO_3$ saturado (2x200 mL) antes de que se seque ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna mediante el uso de EtOAc/hexano al 5-20% para obtener 3,84 g (32%, tres pasos) de **XXVIg** como un sólido blanco grisáceo.

Paso 6:



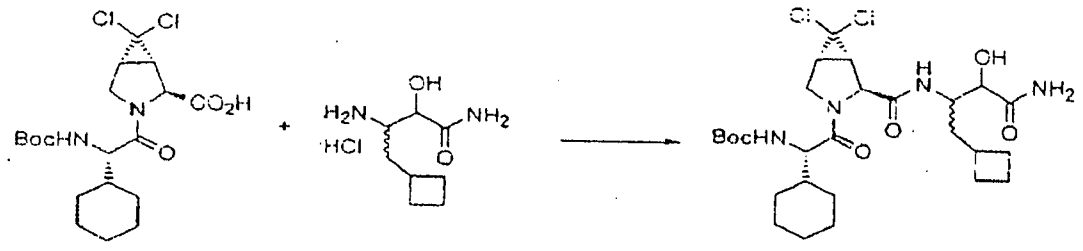
XXVIg **XXVIh**

La solución de éster metílico XXVIg (5,87g, 13,1 mmol) y LiOH (1,65 g, 39,3 mmol) en THF/MeOH/H_2O (1:1:1, 90 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El metanol y THF se removieron con presión reducida. La solución acuosa se acidificó hasta un pH ~2 con el uso de solución acuosa de HCl 1N (50 mL) y se saturó con sólido cloruro de sodio antes de extraer con EtOAc (3x150 mL). La solución orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido blanco XXVIh (5,8 g, cuantitativo).

Paso 7:

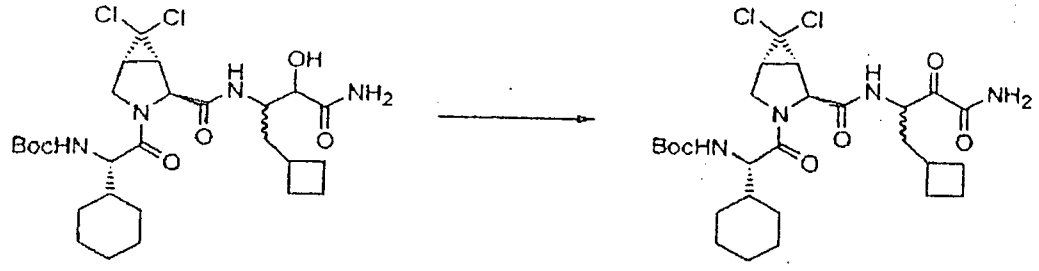
271

001881



XXVIh XXIIIj XXVII

El producto deseado XXIIIi se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo XXIII, Paso 11.



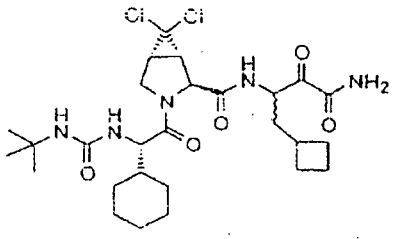
XXVII XXVI

Paso 8:

El producto deseado XXVI se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo XXIII, Paso 12.

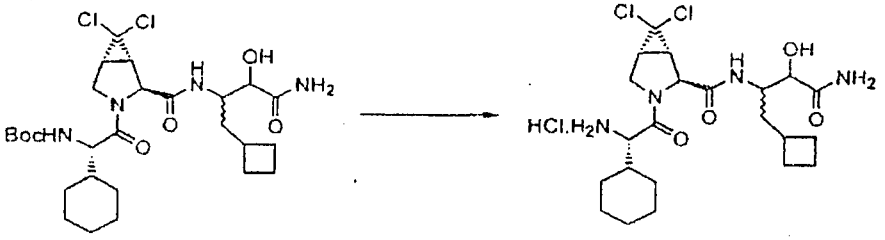
Ejemplo XXVII: Preparación del compuesto de la fórmula XXVII:

001882



XXVII

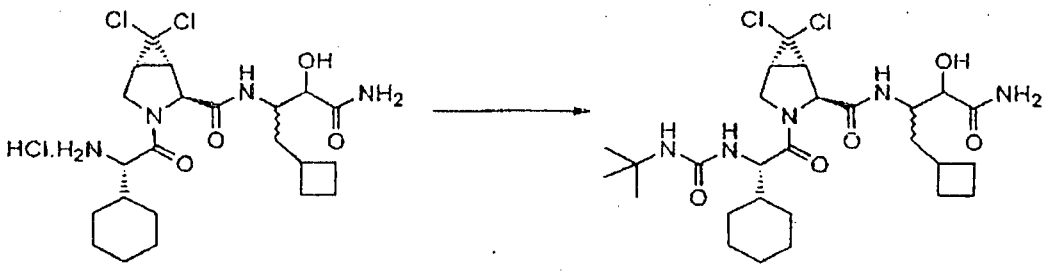
Paso 1



XXVIi XXVIIa

El producto deseado XXVIIa se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo XXIII, Paso 9.

Paso 2



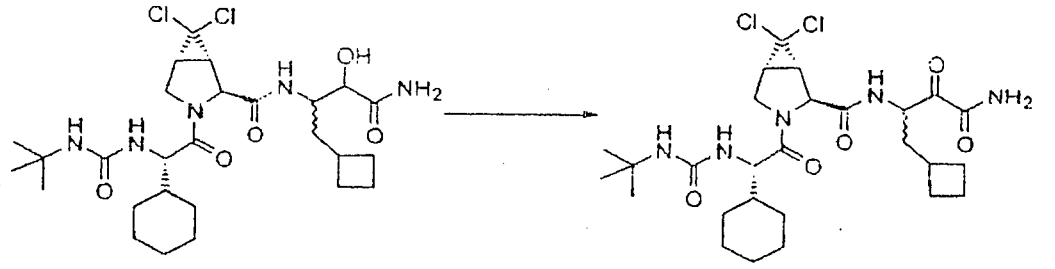
XXVIIa XXVIIb

El producto deseado XXVIIb se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo XXIV, Paso 2.

273

001883

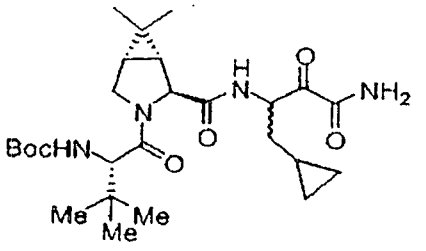
Paso 3



XXVIIb XXVII

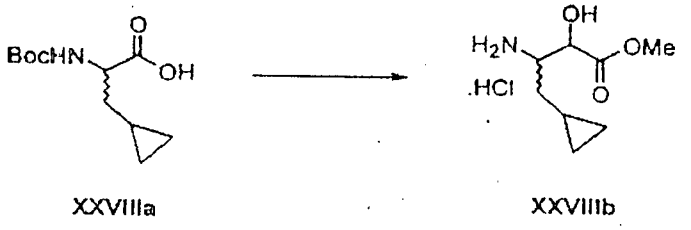
El producto deseado XXVII se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo XXIII, Paso 12.

Ejemplo XXVIII: Preparación de un compuesto de la fórmula XXVIII:



XXVIII

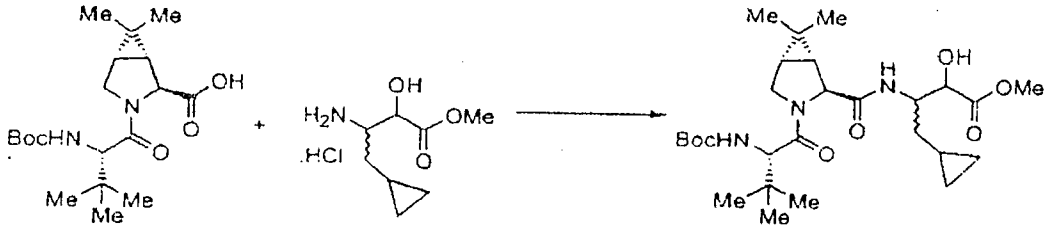
Paso 1:



XXVIIIa XXVIIIb

El intermediario XXVIIIb se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo XXIII, Pasos 3-6.

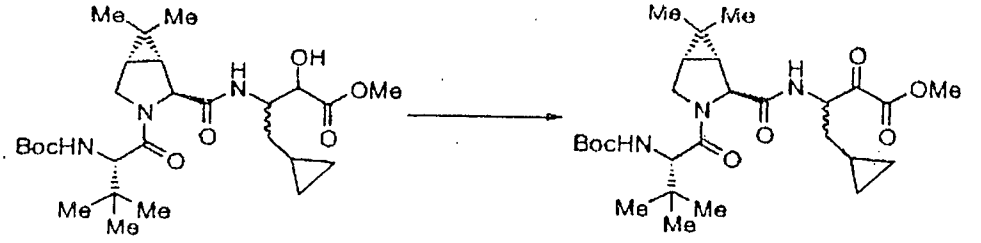
Paso 2:



XXVIIIc XXVIIIb XXVIIId

El ácido del Ejemplo XXIV, Paso 2 (**XXVIIIc**) (0,7 g) se sometió a reacción con el producto del Paso 1 anterior (0,436 g), HATU (0,934 g) y DIPEA (1,64 mL) en el modo que se describió anteriormente en el Ejemplo IX, Paso 2a para obtener 0,66 g del producto deseado **XXVIIId.**

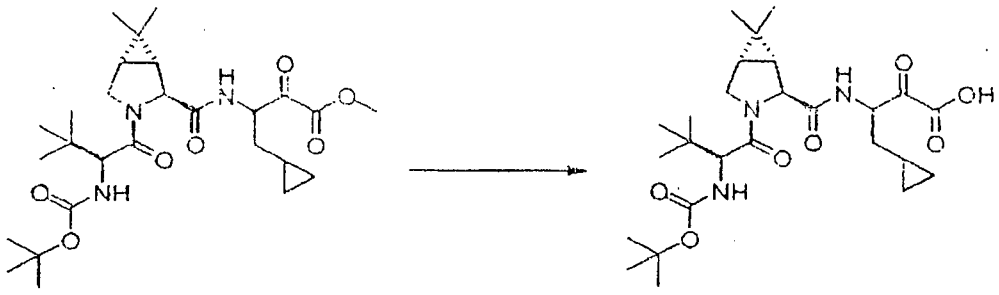
Paso 3:



XXVIIId **XXVIIIe**

El producto del Paso 2 (0,5 g) se sometió a reacción con Reactivo de Dess-Martin (1 g) en el modo que se describió anteriormente en el Ejemplo XX, Paso 7. La Purificación mediante cromatografía flash en columna (EtOAc al 40%, Hexano, sílice) logró 0,35 g de producto **XXVIIIe.** Espectro de masa (LCMS) 522 (M+H+).

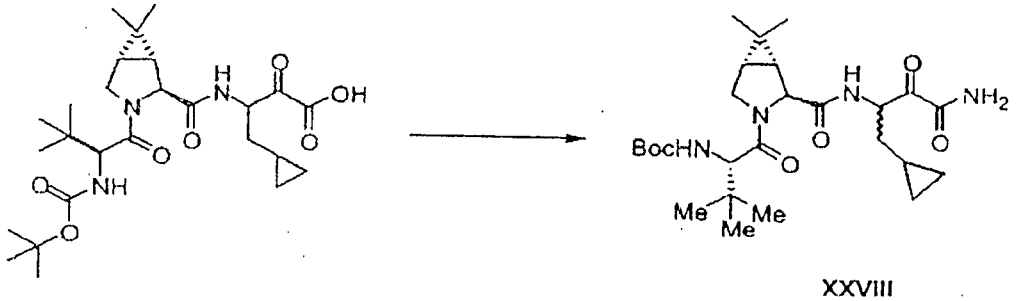
Paso 4:



XXVIIIe XXVIIIf

El producto del Paso 4 (0,3 g) se agregó una solución al 1/1 de H2O/MeOH (20 mL) y $NaHCO_3$ sólido (242 mg, 5 equiv.). Luego de agitar durante 18 horas a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc y las capas se separaron. La fase acuosa se acidificó hasta un pH 2 con HCl 1,0N y se extrajo con EtOAc. La capa de EtOAc se lavó con salmuera luego se secó sobre $MgSO_4$, se secó y se concentró al vacío para obtener el producto **XXVIIIf** como un polvo blanco (0,26 g). Espectro de masa (LCMS) 508 ($M+H^+$).

Paso 5:

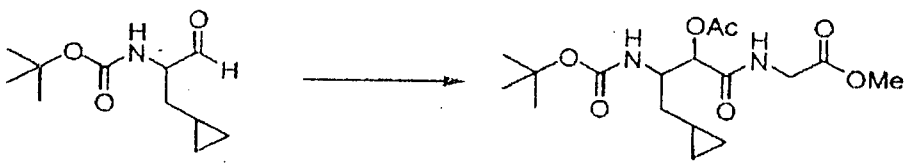


XXVIIIf XXVIII

El producto del Paso 5 (0,15 g) se disolvió en CH_2Cl_2 y se sometió a reacción con HATU (0,137 g), NH_4Cl (0,08 g, 5 equiv.) y DIPEA (0,53 mL). Luego

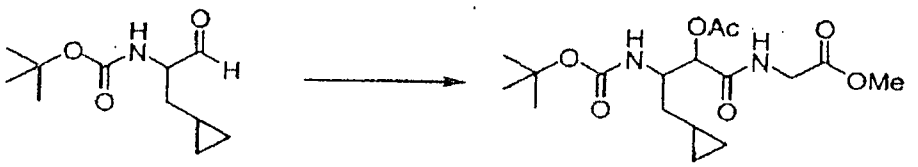
de 2 horas a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con a solución de ácido cítrico al 10%, luego una solución de $NaHCO_3$ saturado. La capa de EtOAc se lavó con salmuera luego se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener una mezcla bruta. La purificación mediante cromatografía flash en columna (Acetona al 30%, Hexano, sílice) logró el producto deseado XXVIII (0,096g). Espectro de masa (LCMS) 507 ($M+H^+$).

Ejemplo XXIX: Preparación de un compuesto de la fórmula XXIX:



XXIXa

Paso 1:



XXIXa

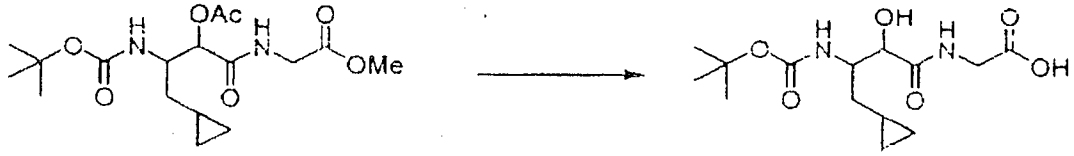
. A una solución a 0°C del aldehído inicial (4,0 g) en CH_2Cl_2 (75 mL) se agregó ácido acético (2,0 equiv., 2,15 mL) seguido de metilisocianoacetato (1,1 equiv., 1,9 mL). La reacción se entibió entonces en forma gradual hasta la temperatura ambiente. Luego de 18 horas (durante la noche), la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución de $NaHCO_3$ saturado. La capa de EtOAc se lavó con salmuera luego se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para obtener una mezcla bruta. La purificación mediante cromatografía

277

001887

flash en columna (EtOAc al 30 a 40%, Hexano, sílice) logró el producto **XXIXa** (4,5 g).

Paso 2:



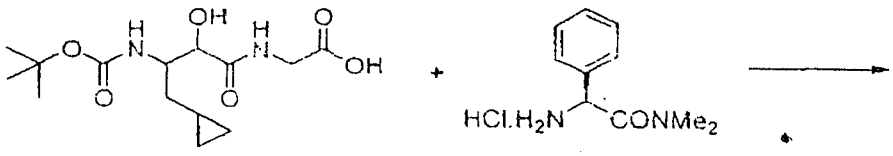
XXIXa **XXIXb**

A una solución a 0°C de **XXIXa** (4.4g) en THF (100 mL) se agregó 26 mL (2,2 equiv.) de una solución de LiOH 1,0N. La reacción se agitó a esta temperatura durante 2 horas luego se entibió hasta la temperatura ambiente. Luego de 2 horas, la mezcla de reacción se acidificó hasta un pH 2 con una solución de HCl 1,0N. Se agregó EtOAc y las capas se separaron. La capa de EtOAc se lavó con salmuera luego se secó sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el producto **XXIXb** (3,7g).

Paso 3:

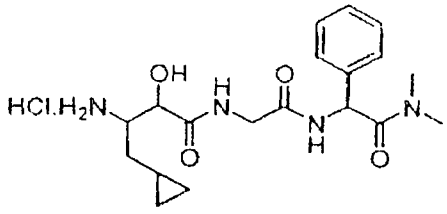
278

001888



XXIXb

XV

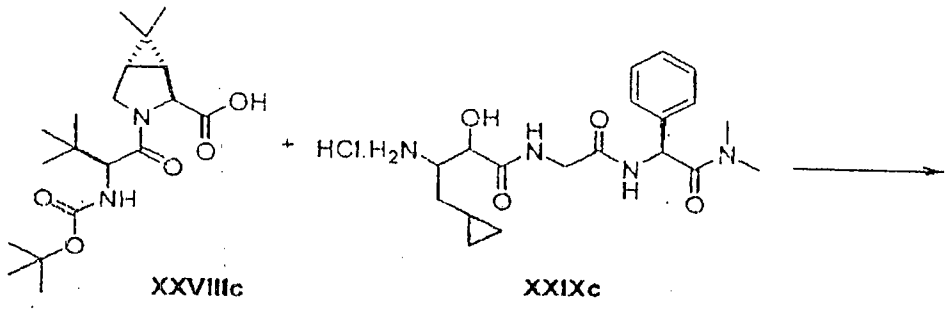


XXIXc

El ácido **XXIXb** se sometió a reacción con la amina del Ejemplo XV en el modo que se describió anteriormente en el Ejemplo XXI, Paso 4. El intermediario resultante se trató con HCl en el modo que se describió anteriormente en el Ejemplo XXIII, Paso 9 para obtener el producto **XXIXc**.

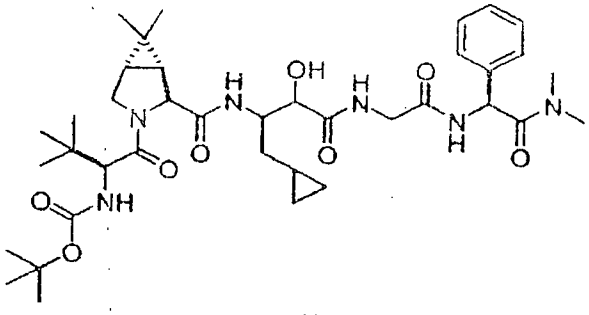
Paso 4:

001889



XXVIIIc

XXIXc

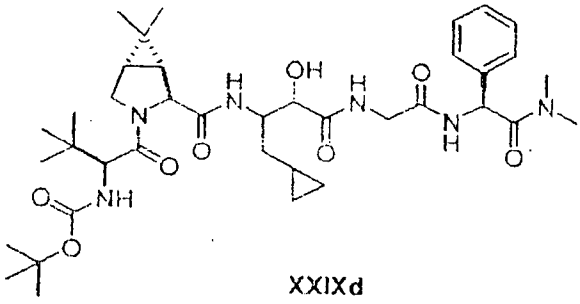


XXIXd

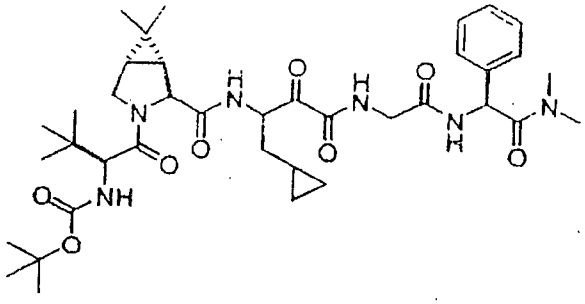
El ácido **XXVIIIc** (2,43 g) se disolvió en CH_2Cl_2 y se sometió a reacción con la amina **XXIXc** (2,47 g), HATU (2,5 g) y DIPEA (5,8 mL) en el modo que se describió anteriormente en el Ejemplo IX, Paso 2a para obtener, luego de la purificación mediante cromatografía flash en columna (MeOH al 4%, CH_2Cl_2, sílice), el producto deseado **XXIXd** (4,35 g). Espectro de masa (LCMS) 727 ($M+H^+$).

Paso 5:

001890



XXIXd

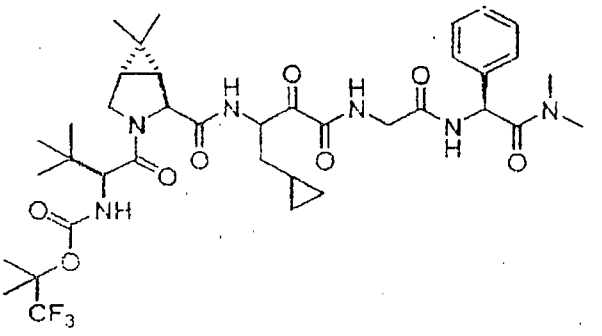


XXIX

El producto del Paso 4 (4,2 g) se sometió a reacción con Reactivo de Dess-Martin (6,4 g) en el modo que se describió anteriormente en el Ejemplo de Preparación XX, Paso 7. La purificación mediante cromatografía flash en columna (EtOAc al 100%, sílice) logró 3 g del producto final **XXIX**. Espectro de masa (LCMS) 725 ($M+H^+$).

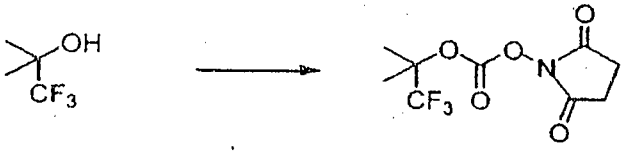
Ejemplo XXX: Preparación de un compuesto de la fórmula XXX:

001891



XXX

Paso 1:

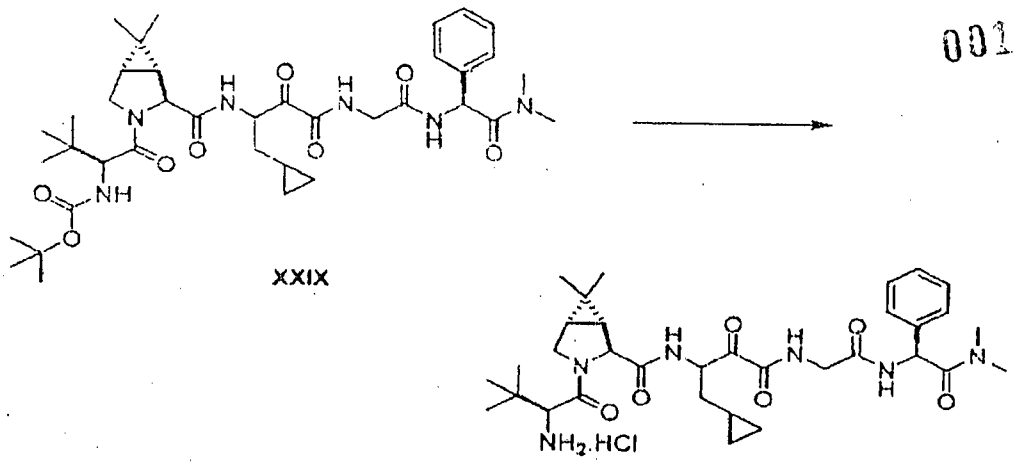


XXXa

El alcohol 2-(trifluorometil)propan-2-ol (1,28 g) se sometió a reacción con carbonato de N,N-disuccinimidilo (3,84 g) y Et_3N (4,2 mL) en CH_3CN anhidro (50 mL) durante 18 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 mL) y se filtró. El filtrado se lavó con $NaHCO_3$, salmuera luego se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para obtener una mezcla bruta. La purificación mediante cromatografía flash en columna (EtOAc al 50%, Hexano, sílice) logró el producto deseado **XXXa** (0,3 g).

Paso 2:

001892



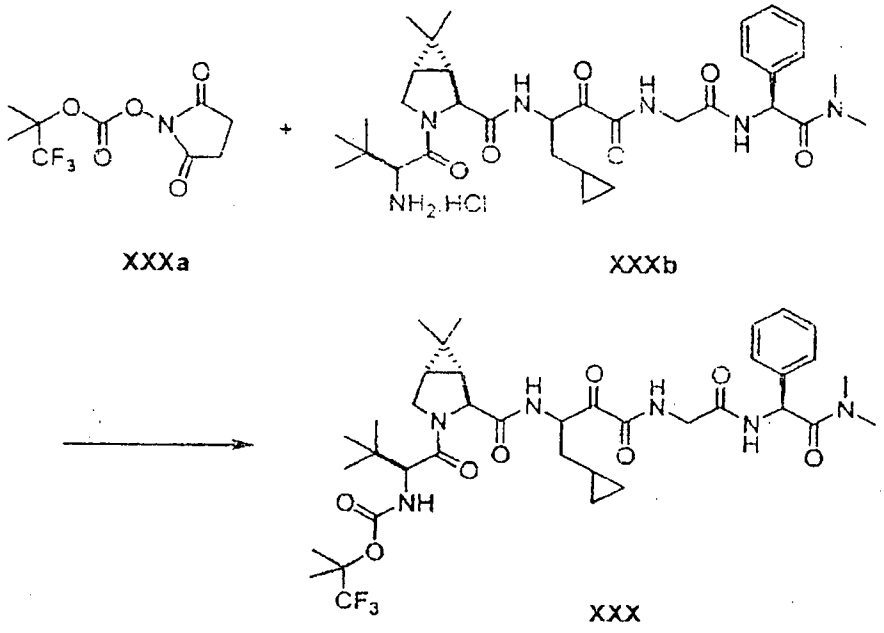
XXIX

XXXb

El producto del Ejemplo XXIX (0,3g) se trató con 100 mL de HCl 4,0N en dioxano. Luego de 1 h, se agregaron 200 mL de Et_2O y el precipitado resultante se filtró *hasta eliminarlo y* se secó al vacío para obtener el producto **XXXb** (0,27 g) como un polvo blanco. Espectro de masa (LCMS) 625 (M - HCl $+H^+$).

Paso 3:

001893



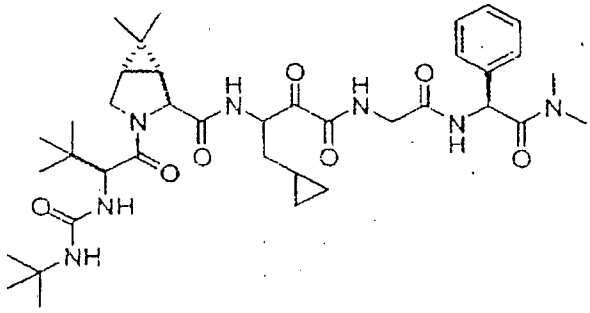
XXXa XXXb

XXX

A una solución a temperatura ambiente de **XXXb** (0,05 g) en CH_2Cl_2 (5 mL) se agregó DIPEA (0,040 mL) **XXXa** (1,5 equiv., 0,030 g), seguido de 1 cristal de DMAP. Luego de 30 minutos, la reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con HCl 1,5 N luego $NaHCO_3$ luego salmuera. La capa de EtOAc se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para obtener una mezcla bruta. La purificación por cromatografía preparatoria (Acetona al 40%, Hexano, sílice) logró el producto deseado **XXX** (0,044 g). Espectro de masa (LCMS) 779 ($M+H^+$).

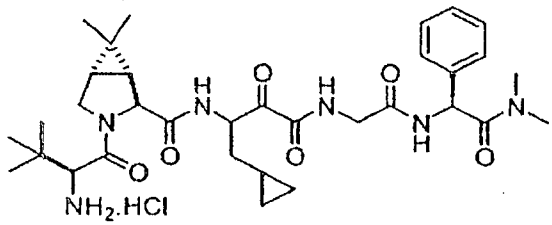
Ejemplo XXXI: Preparación de un compuesto de la fórmula XXXI:

001894

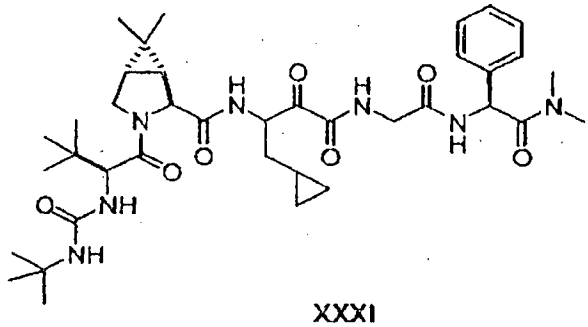


XXXI

Paso 1:



XXXb



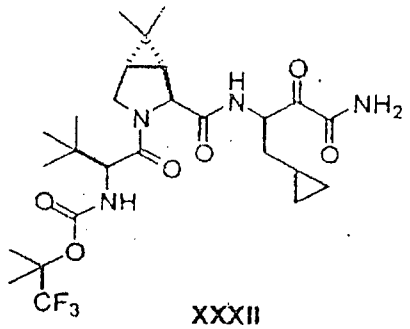
XXXI

A una solución de XXXb (0,05 g) en CH_2Cl_2 (5 mL) a temperatura ambiente se agregó DIPEA (0,040 mL) y ter-butilisocianato (1,2 equiv., 0,01 mL). Luego de 18 horas, la reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con HCl 1,5N, $NaHCO_3$ y salmuera. La capa de EtOAc se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para obtener una mezcla bruta. La purificación mediante

001895

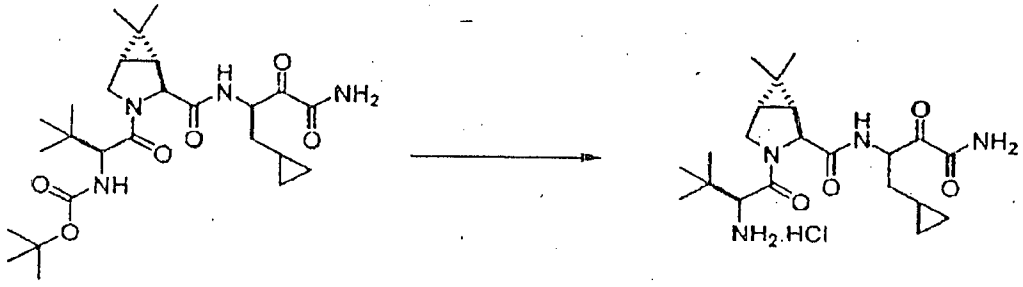
cromatografía preparatoria (EtOAc al 100%, sílice) logró el producto final **XXXI** (0,021 g). Espectro de masa (LCMS) 724 ($M+H^+$).

Ejemplo XXXII: Preparación de un compuesto de la fórmula XXXII:



XXXII

Paso 1:

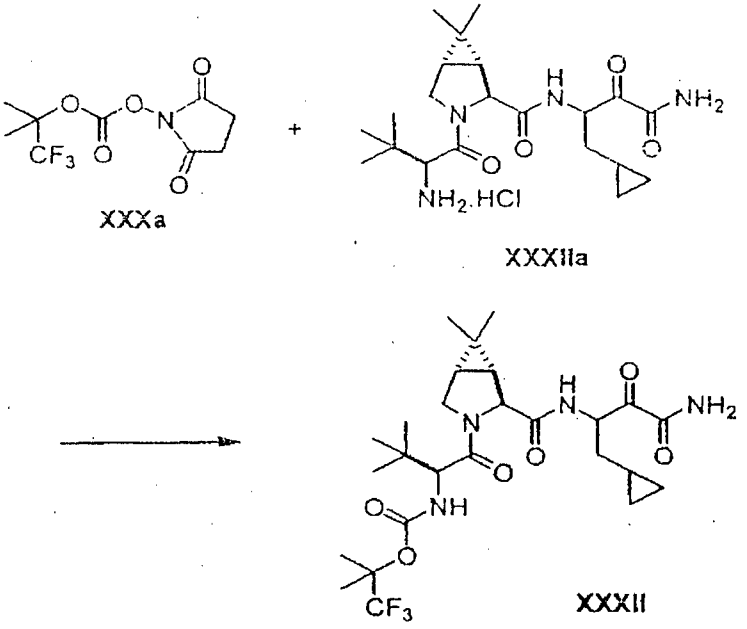


XXVIII **XXXIIa**

El producto del Ejemplo XXVIII se trató en el modo que se describió anteriormente en el Ejemplo de Preparación XXX, Paso 2 para obtener el producto XXXIIa. Espectro de masa (LCMS) 407 ($M - HCl + H^+$).

Paso 2:

001896



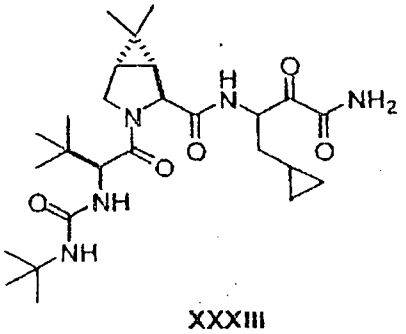
XXXa

XXXIIa

XXXII

La amina **XXXIIa** se sometió a reacción con **XXXa** en el modo que se describió anteriormente en el Ejemplo de Preparación XXX, Paso 3 para obtener el producto deseado XXXII. Espectro de masa (LCMS) 508 ($M+H^+$).

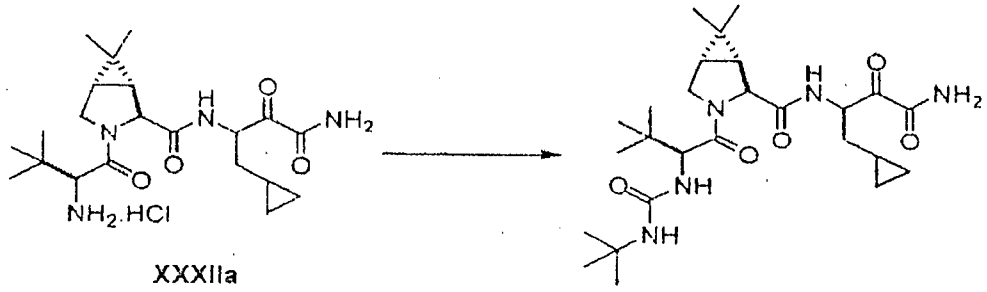
Ejemplo XXXIII: Preparación de un compuesto de la fórmula XXXIII:



XXXIII

Paso 1:

001897

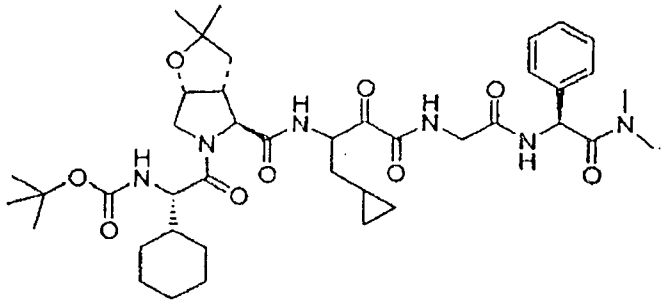


XXXIIa

XXXIII

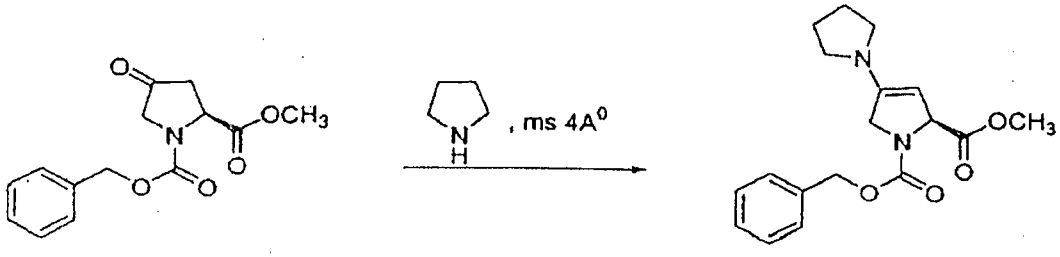
La amina **XXXIIa** se sometió a reacción con ter-butilisocianato en el modo que se describió anteriormente en el Ejemplo **XXXI**, Paso 1, para obtener el producto XXXIII. Espectro de masa (LCMS) 561 ($M+H^+$).

Ejemplo XXXIV: Preparación de un compuesto de la fórmula XXXIV:



XXXIV

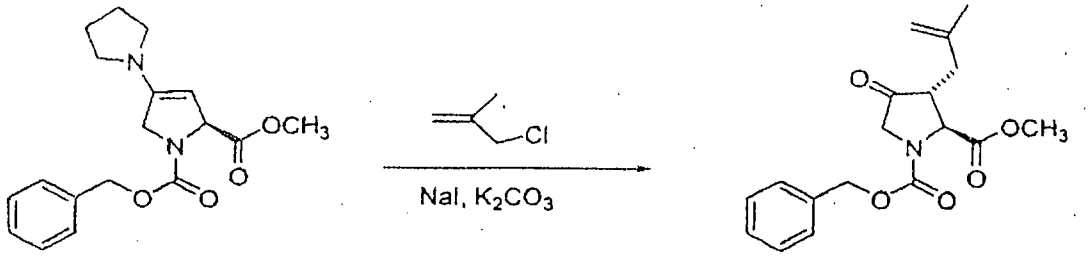
Paso 1:



001898

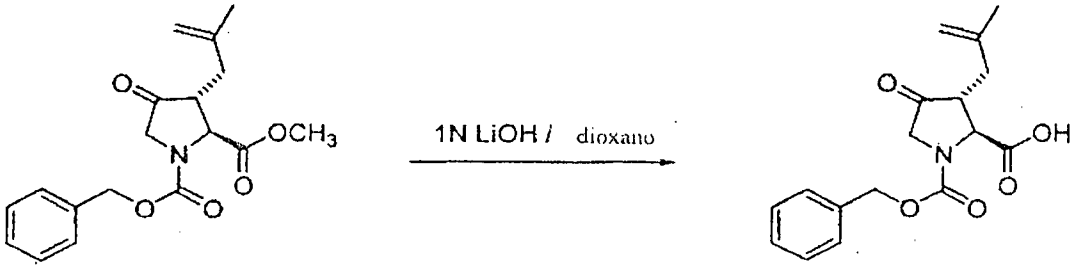
A la mezcla de éster (6,0 g) y tamiz molecular (5,2 g) en cloruro de metileno anhidro (35 mL) se agregó pirrolidina (5,7 mL, 66,36 mmoL). La suspensión de sólido en líquido resultante, de color marrón, se agitó a temperatura ambiente en N_2 durante 24 h, se filtró y se lavó con CH_3CN anhidro. El filtrado combinado se concentró para dar el producto deseado.

Paso 2:



A una solución de el producto del paso anterior en CH_3CN (35 mL) se agregó K_2CO_3 anhidro, cloruro de metalilo (2,77g, 30,5 mmoL), NaI (1,07g, 6,7 mmoL). La suspensión de sólido en líquido resultante se agitó a temperatura ambiente en N_2 durante 24 h. Se agregaron 50 mL de agua helada con hielo seguido de solución de $KHSO_4$ 2N hasta que el pH fue 1. Se agregó EtOAc (100 mL) y la mezcla se agitó durante 0,75 h. Se recolectó la capa orgánica combinada y se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se evaporó para lograr el producto deseado.

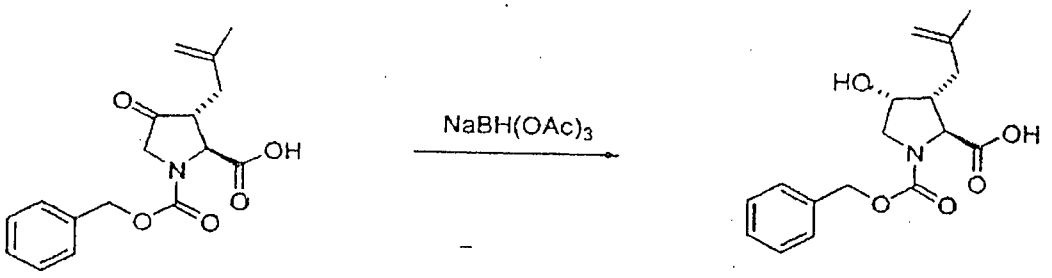
Paso 3:



001899

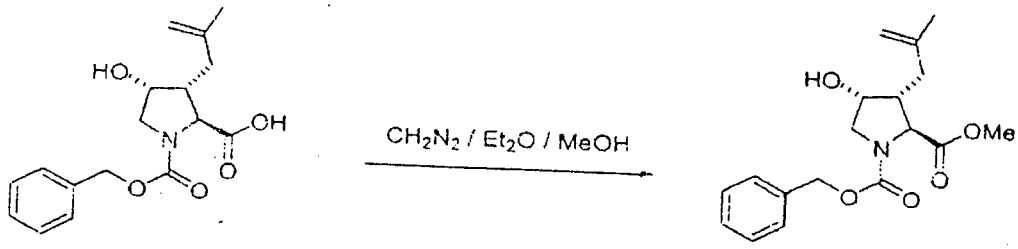
El producto del paso precedente (2,7 g, 8,16 mmoL) se disolvió en dioxano (20 mL) y se trató con LiOH 1N preparado recientemente (9 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en N_2 durante 20 h. La mezcla de reacción se absorbió en EtOAc y se lavó con H_2O. La fase acuosa combinada se enfrió hasta los 0°C y se acidificó hasta un pH 1,65 mediante el uso de HCl 1N. La mezcla turbia se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró para dar el ácido deseado (3,40 g).

Paso 4:



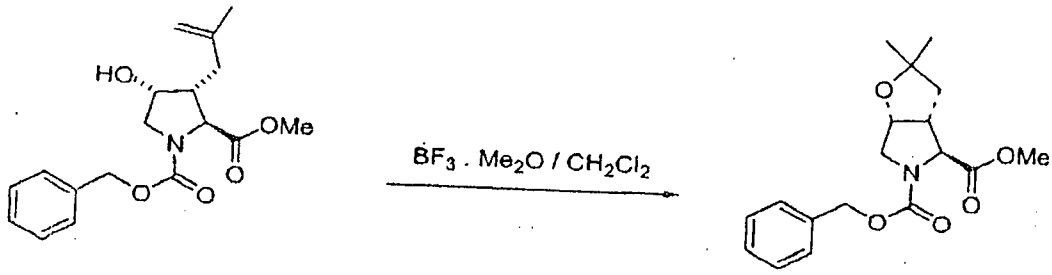
A una suspensión de $NaBH(OAc)_3$ (3,93 g, 18,5 mmoL) en CH_2Cl_2 (55 mL) se agregó una solución del producto del paso precedente en CH_2Cl_2 anhidro (20 mL) y ácido acético (2 mL). La suspensión de sólido en líquido se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se agregó agua helada con hielo (100 mL) a suspensión de sólido en líquido y se agitó durante 1/2 hr. La capa orgánica se separó, se filtró, se secó y se evaporó para lograr el producto deseado.

Paso 5:



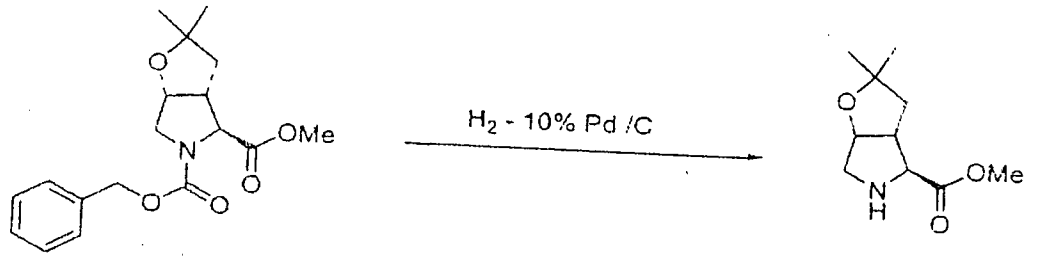
A una solución de el producto del paso precedente (1,9 g) en MeOH (40 mL) se trató con el exceso de solución de CH_2N_2 / Et2O y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse para obtener un residuo bruto. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc / hexano para obtener 1.07 g de el producto puro deseado.

Paso 6:



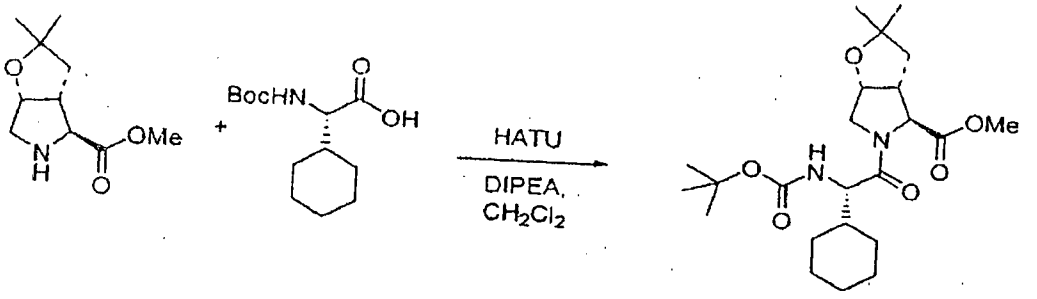
A una solución del producto del paso precedente (1,36 g) en CH_2Cl_2 anhidro (40 mL) se trató con BF_3. Me_2O (0,7 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y se inactivó con $NaHCO_3$ saturado (30 mL) y se agitó durante 1/2 hr. La capa orgánica se separó y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró para dar el residuo bruto. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc / hexano para obtener 0,88 g de el compuesto deseado.

Paso 7:



A una solución de el producto (0,92 g) del paso precedente en MeOH (30 mL) se agregó Pd/C al 10% (0,16 g) a temperatura ambiente y se hidrogenó a temperatura ambiente en Presión de 1 atm. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h y se concentró hasta secar para obtener el compuesto deseado.

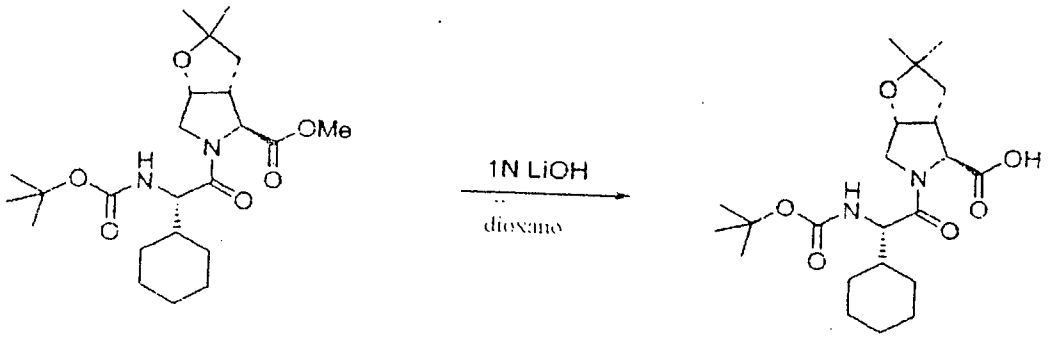
Paso 8:



El producto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo XXIII, Paso 10.

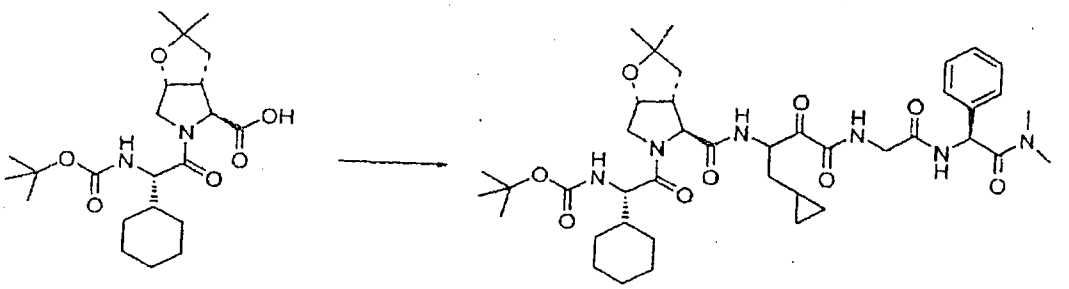
Paso 9:

001902



El producto ácido se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo XXIV, Paso 3.

Paso 10:



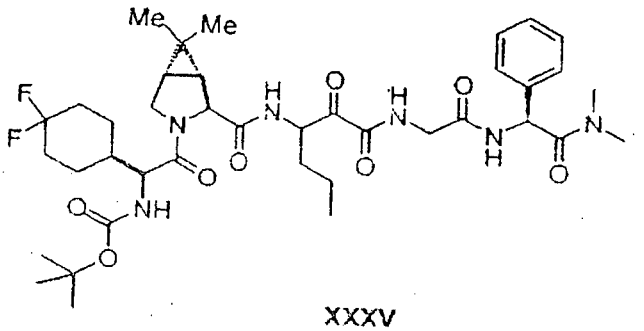
XXXIV

El producto deseado XXXIV se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo XXIX, Pasos 4-5.

Ejemplo XXXV: Preparación de un compuesto de la fórmula XXXV:

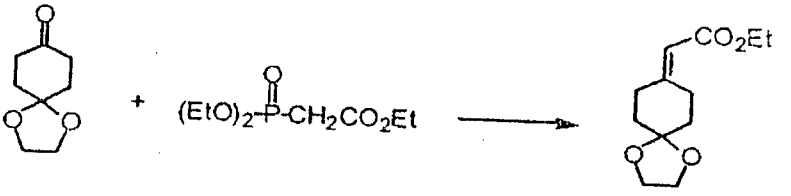
293

001903



XXXV

Paso 1:

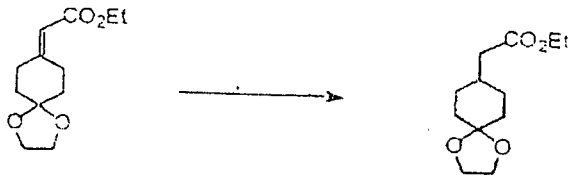


Una solución de fosfonato de trietilo (44,8 g) en THF (30 mL) a 0°C se trató con una solución 1M (200 mL) de bis(trimetilsililamida) de sodio en THF. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 hora, y luego se enfrió hasta 0°C. Una solución de cetal de 1,4-ciclohexanodiona etileno (15,6 g) en THF (50 mL) se agregó por goteo, y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió, entonces, hasta 0°C, se trató con cold ácido cítrico acuoso, y la mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, luego salmuera; luego se secó sobre anhidro Na_2SO_4, se filtró, y el filtrado se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de CH_2Cl_2/EtOAc para obtener el compuesto del título (21 g), 92% de rendimiento. Espectro de masa (FAB) 227,3 ($M+H^+$).

294

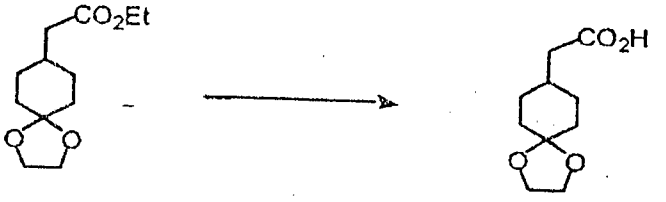
001904

Paso 2:



El producto del paso precedente (20 g) se disolvió en EtOH (150 mL) y se trató con Pd/C al 10% en 1 atm de hidrógeno durante 3 días. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para obtener el compuesto del título (20.3 g), 100 % de rendimiento. Espectro de masa (FAB) 229.2 ($M+H^+$).

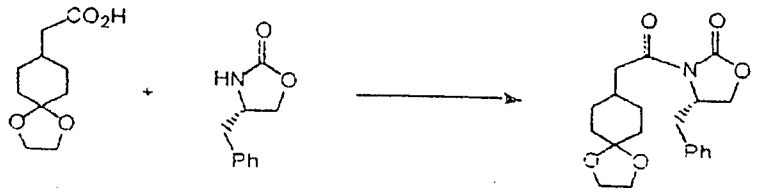
Paso 3:



El producto del paso precedente (20 g) se disolvió en MeOH (150 mL) y se trató con una solución de LiOH (3,6 g) en agua (50 mL). La mezcla se agitó durante 18 horas, y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cold agua (100 mL), la solución se acidificó hasta un pH 2-3 con HCl 5N, y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. El extracto se secó sobre anhidro Na_2SO_4, se filtró, y el filtrado se evaporó para obtener el compuesto del título (17.1 g), 97% de rendimiento. Espectro de masa (FAB) 201.2 ($M+H^+$).

Paso 4:

001905

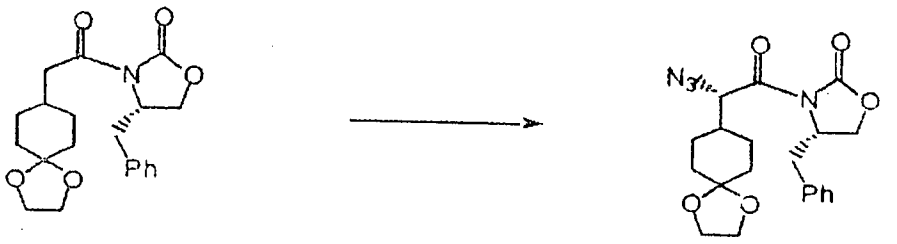


1. El producto del paso precedente (3,0 g) se disolvió en Et_2O (150 mL), se trató con Et_3N (2,1 mL), y la solución se enfrió hasta -78°C. Se agregó cloruro de pivaloilo (1,85 mL) por goteo, y luego de 0,25 horas de agitación adicional, la reacción se dejó entibiar hasta 0°C durante 0,75 hora, y luego se enfrió nuevamente hasta -78°C para obtener una solución de anhídrido mezclado durante la reacción en la parte 2.

2. Una solución de (S)-4-bencil-2-oxazolidinona (2,66 g) en THF (22 mL) se enfrió hasta -78°C, y se agregó una solución 1,6M (9,38 mL) de n-butillitio en hexano por goteo. Luego de un adicional de 0,33 horas de agitar a esta temperatura, la solución se transfirió a través de una cánula a la solución fría de la parte 1. La mezcla se agitó a -78°C, luego se entibió hasta 0°C, y se agitó a esta temperatura durante 0,5 horas. La capa orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo con Et_2O, se lavaron las capas orgánicas con salmuera, se secaron sobre anhidro Na_2SO_4, se filtraron, y el filtrado se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexano/EtOAc (9:1) para obtener el compuesto del título (5,0 g), 93% de rendimiento. Espectro de masa (FAB) 360.4 ($M+H^+$).

Paso 5:

001906

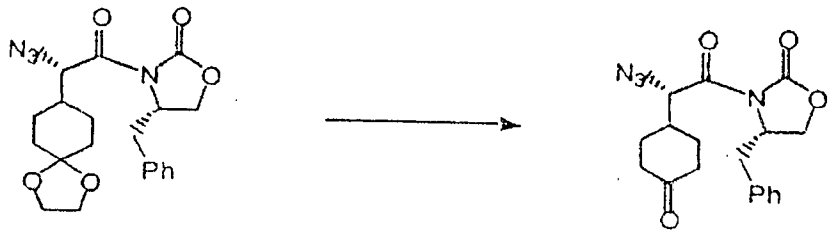


El producto del paso precedente (2,7 g) se disolvió en THF (25 mL), se enfrió hasta -78°C, se transfirió a través de una cánula a una solución de bis(trimetilsilil)amida de potasio/tolueno 0,5M (16,5 mL) en THF (25 mL) a -78°C, y la solución resultante se agitó a -78°C durante 0,75 hora. A esta solución se agregó a través de una cánula una solución de azida de trisililo (3,01 g) en THF (25 mL) pre-enfriada hasta -78°C. Luego de 1,5 minutos, la reacción se inactivó con ácido acético (1,99 mL), la reacción se entibió hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 16 horas. La reacción se diluyó con EtOAc (300 mL), y se lavó con NaCl acuoso al 5%. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, las fases orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado, luego con salmuera; luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y el filtrado se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano (1:3) para obtener el compuesto del título (2,65 g), 88% de rendimiento.

Paso 6:

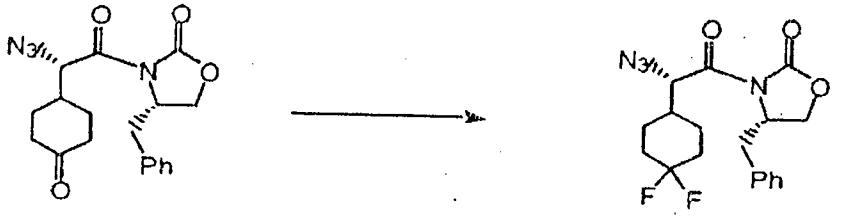
297

001907



El producto del paso precedente (11,4 g) se disolvió en ácido fórmico al 95% (70 mL) y se calentó hasta 70°C durante 0,5 hora mientras se agitaba. La solución se evaporó al vacío, y el residuo se absorbió en EtOAc. La solución se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, luego con salmuera; luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se evaporó el filtrado. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (8,2 g).

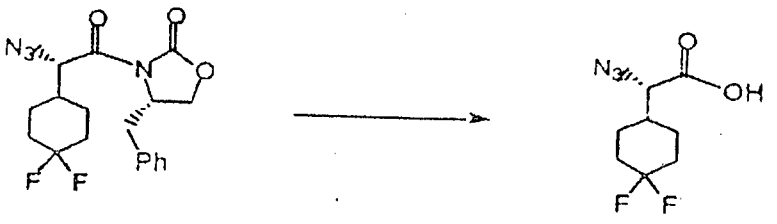
Paso 7:



El producto del paso precedente (8,2 g) se disolvió en CH_2Cl_2 (16 mL) y se trató con trifluoruro de dietilaminosulfuro (DAST, 7,00 mL) a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se vertió sobre hielo/agua (200 cc), y se extrajo con CH_2Cl_2. El extracto se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, luego con salmuera; luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y el filtrado se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con

EtOAc/hexano (15:85) para obtener el compuesto del título (4.5 g), 52% de rendimiento.

Paso 8:

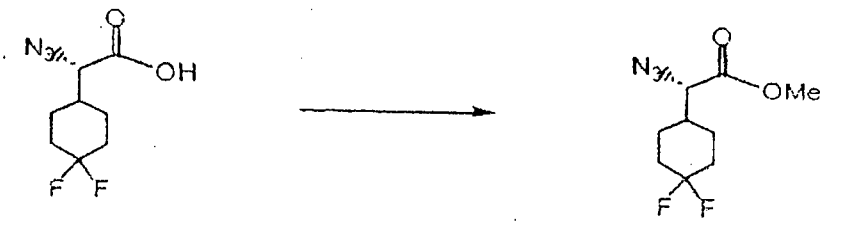


El producto del paso precedente (3,7 g) se disolvió en una mezcla de THF (150 mL) y agua (48 mL), se enfrió hasta 0°C, se trató con H_2O_2 al 30% (3,95 mL), y luego con LiOH-H_2O (0,86 g). La mezcla se agitó durante 1 hora a 0°C, luego se inactivó con una solución de Na_2SO_3 (5,6 g) en agua (30 mL), seguido de una solución de $NaHCO_3$ 0,5N (100 mL). La mezcla se concentró al vacío hasta la 1/2 del volumen, se diluyó con agua (a 500 mL), y se extrajo con CH_2Cl_2 (4 x 200 mL). La fase acuosa se acidificó hasta un pH 1-2 con HCl 5N, y se extrajo con EtOAc (4 x 200 mL). El extracto se lavó salmuera; luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y el filtrado se evaporó para obtener el compuesto del título (1,95 g), 91% de rendimiento, que se usó directamente en el paso siguiente.

Paso 9:

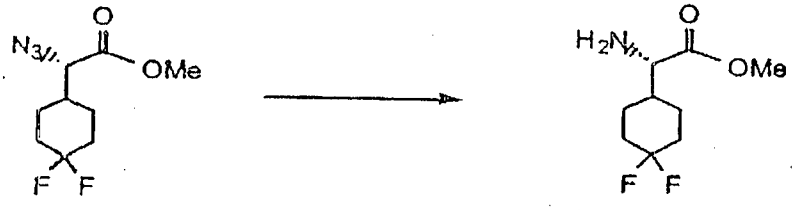
299

001909



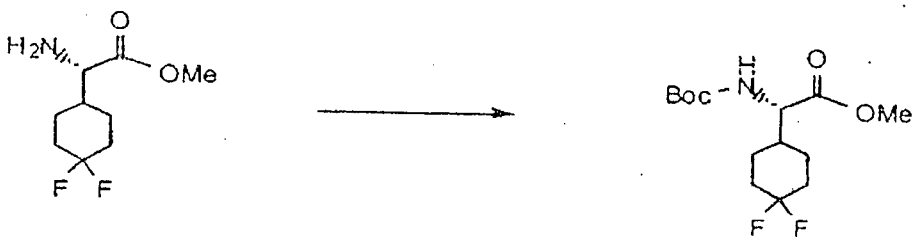
El producto del Ejemplo precedente (2,6 g) se disolvió en Et_2O (50 mL) y se trató por goteo con una solución de CH_2N_2 en Et2O hasta que la solución permaneció amarilla. La solución se agitó durante 18 horas, luego se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título (2,8), que se usó directamente en el paso siguiente.

Paso 10:



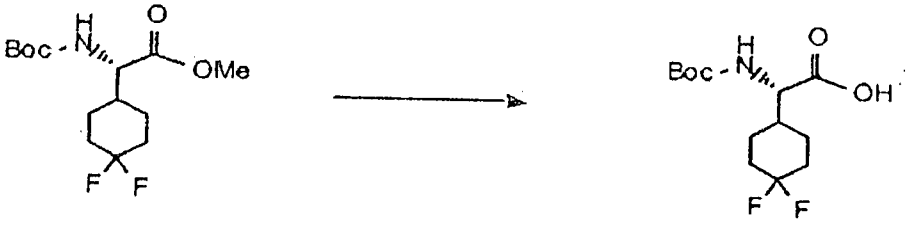
El producto del paso precedente (1,95 g) se disolvió en MeOH (150 mL), se trató con ácido fórmico (1,7 mL), luego se trató con 10% Pd/C (3,3 g, tipo Degussa E101) en 1 atm de hidrógeno durante 1,5 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó para obtener el compuesto del título (2.1 g) como la sal del ácido fórmico, que se usó directamente en el paso siguiente.

Paso 11:



El producto del paso precedente (2,1 g) se disolvió en 1,4-dioxano (100 mL) y dicarbonato de di-ter-butilo (1,9 g) se agregó, seguido de diisopropiletilamina (2,9 mL). La solución se agitó durante 18 horas, y se concentró al vacío. El residuo se trató con KH_2PO_4 acuoso al 5% y la mezcla extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con salmuera; luego se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y el filtrado se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de CH_2Cl_2/Et_2O para obtener el compuesto del título (2,5 g), 99% de rendimiento. Espectro de masa (FAB) 307,9 ($M+H^+$).

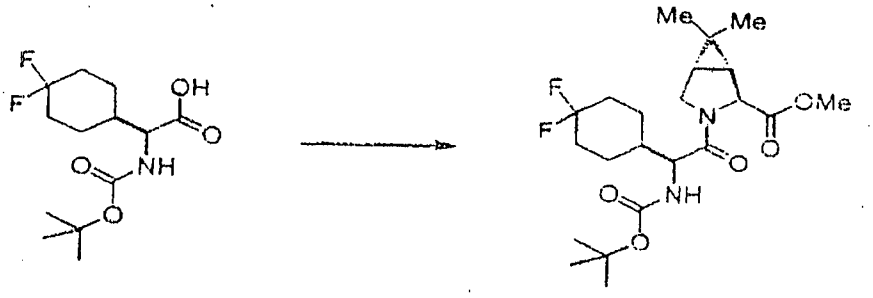
Paso 12:



El producto del paso precedente (2,5 g) se disolvió en 1,4-dioxano (35 mL), se trató con LiOH 1M acuoso (17 mL), y se agitó durante 2 horas. La mezcla se inactivó con hielo/agua (125 cc), la mezcla se acidificó hasta un pH 3-4 con HCl 3N, y se extrajo con EtOAc. El extracto se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y el filtrado se evaporó para obtener el compuesto del título (2,3 g), 96% de rendimiento. Espectro de masa (FAB) 294.0 ($M+H^+$).

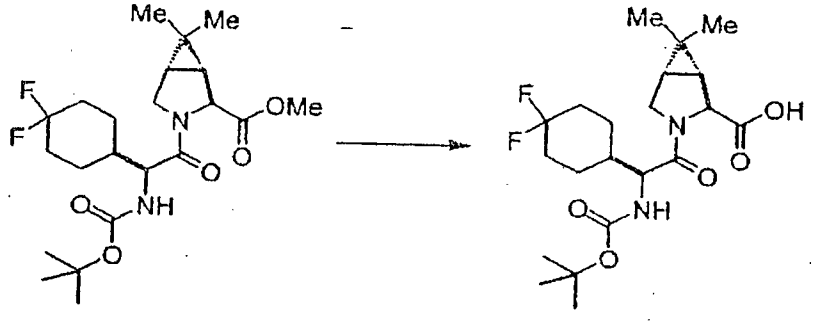
001911

Paso 13:



El producto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo XXIII, Paso 10.

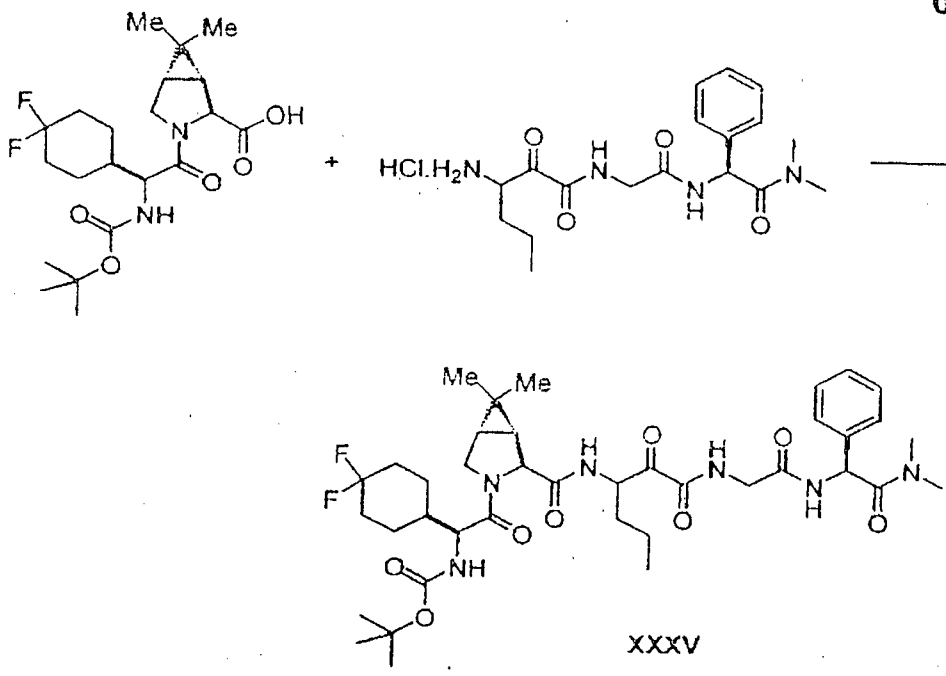
Paso 14:



El producto ácido deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo XXIV, Paso 3.

Paso 15:

001912



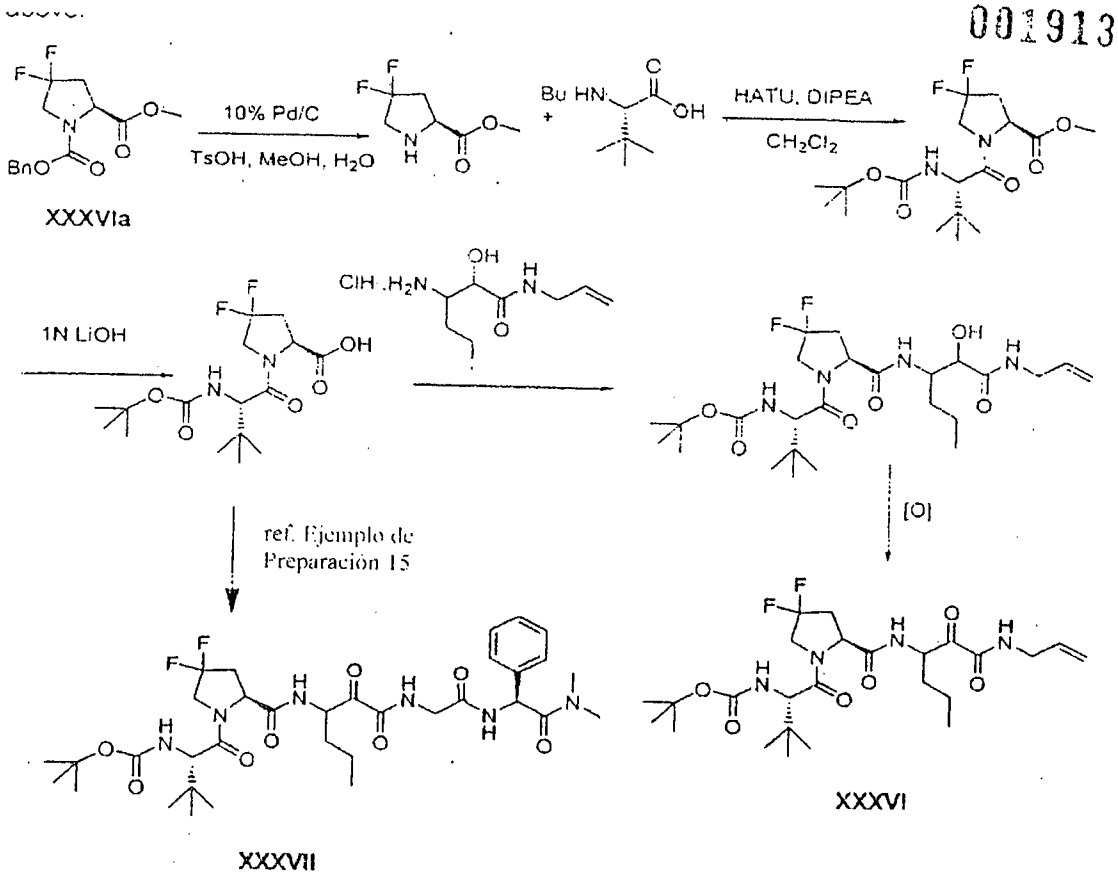
XXXV

El producto ácido deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo XXIX, Paso 4.

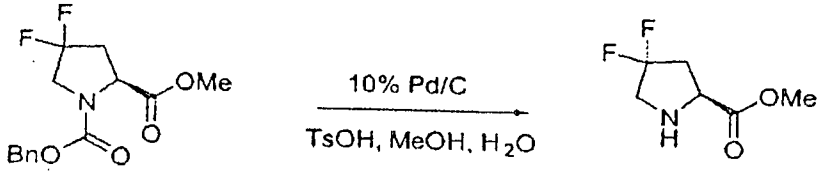
Ejemplo XXXVI. Preparación del compuestos de las fórmulas XXXVI y XXXVIII:

Los compuestos de las fórmulas XXXVI y XXXVIII se prepararon de acuerdo con el esquema que sigue y utilizando el Ejemplo de Preparación 11 a 15 anteriores.

001913



El compuesto de la fórmula XXXVIb se preparó a partir de un compuesto de la fórmula XXXVIa como sigue mediante procedimientos conocidos:

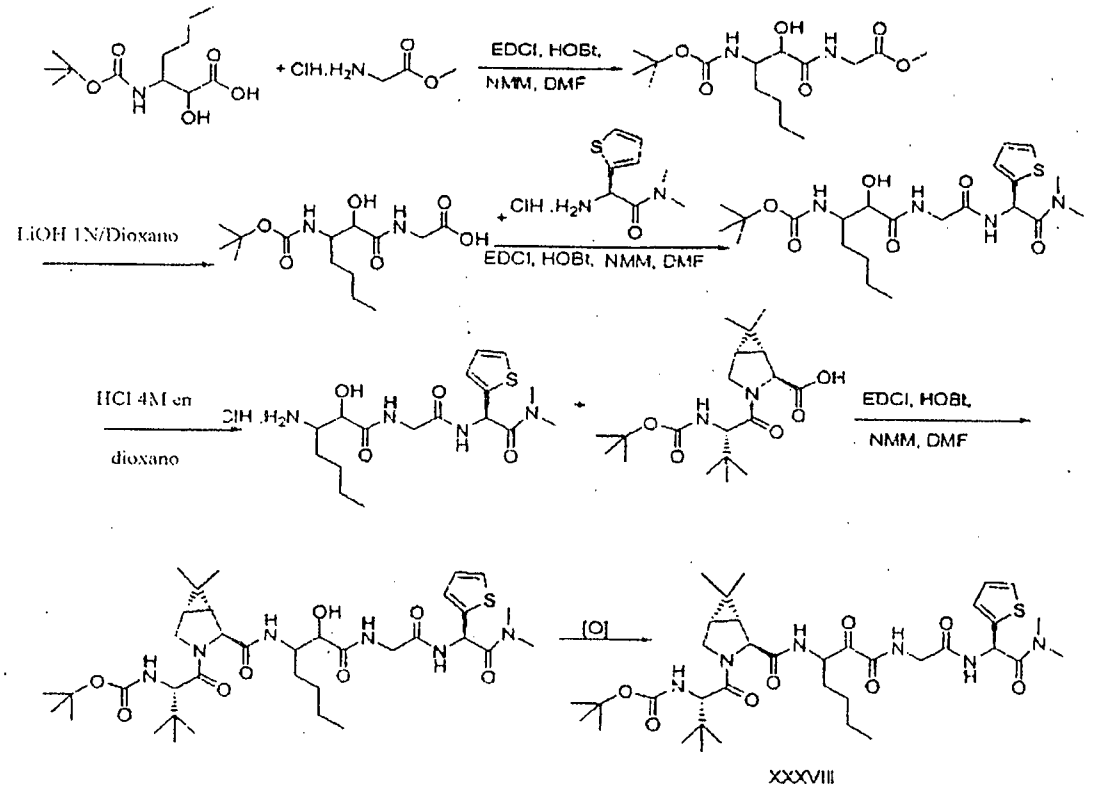


A una solución del compuestó XXXVIa (6,58 g, 22 mmol) en 100 mL de MeOH se agregó 10% Pd/C (0,8 g) y ácido p-toluen sulfónico (4,2 g). La mezcla de reacción se sometió a hidrogenación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con exceso de

MeOH. El filtrado combinado se concentró al vacío para suministrar el compuesto del título XXXVIb como una goma. La conversión de XXXVIb a XXXVI y XVII siguió la vía que se muestra en el esquema anterior y de acuerdo con el Ejemplo de Preparación 11-15.

Ejemplo XXXVIII. Preparación de un compuesto de la fórmula XXXVIII:

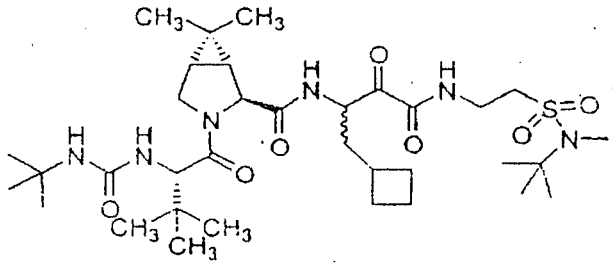
Un compuesto de la fórmula XXXVIII se preparó con la utilización del siguiente esquema y siguiendo el Ejemplo de Preparación 11 a 15 que se describieron anteriormente.



XXXVIII

Ejemplo XXXIX Síntesis del compuesto de la fórmula XXXIX:

001915



XXXIX

Paso 1:



XXXIXa XXXIXb

Una solución del cloruro de sulfonilo XXXIXa preparado mediante el procedimiento de H. Mcklwaen (J. Chem. Soc 1941, 75) se agregó por goteo a una mezcla de 1.1. equiv de t-butilmetilamina y trietilamina a -78 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía (SiO_2, Hex/Acetona 4:1) para obtener la sulfonamida XXXIXb como un aceite sin color.

Paso 2:

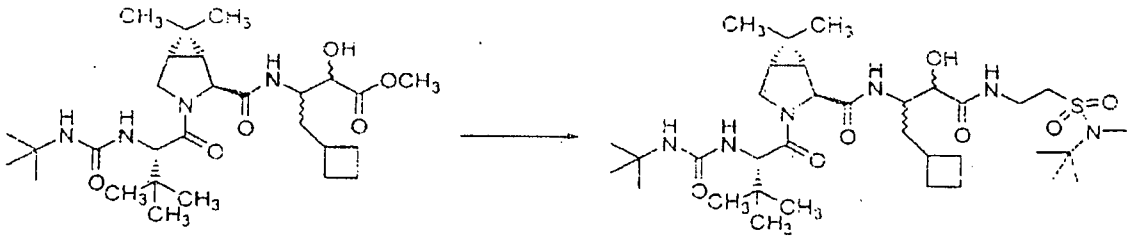


XXXIXb XXXIXc

Una solución de la amina protegida por Cbz XXXIXb se disolvió en metanol y se trató con 5 mol% de Pd /C (5% p/p) y se hidrogenó a 60 psi. La

mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite y se concentró al vacío para obtener la amina libre XXXIXc que se solidificó en reposo.

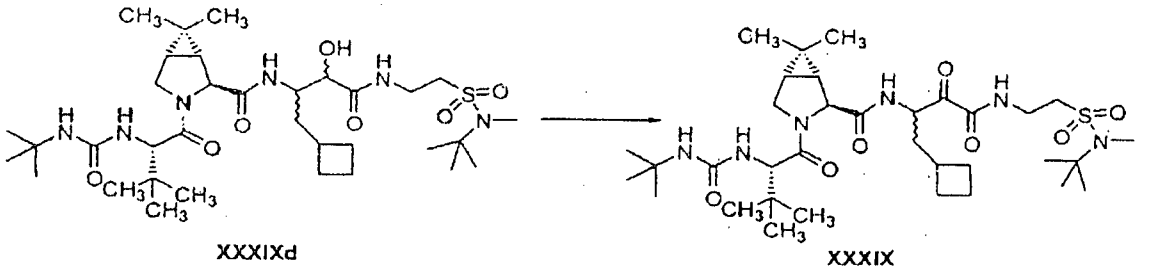
Paso 3:



XXVe XXXIXd

La hidroxi sulfonamida XXXIXd se sintetizó de un modo similar al procedimiento de la síntesis de XXVf con la excepción de que se reemplazó la amina XXVd por XXXIXc. La mezcla de reacción bruta se usó directamente durante la reacción siguiente.

Paso 4:



XXXIXd XXXIX

La hidroxi amida XXXIXd se oxidó a un compuesto XXXIX mediante el uso del reactivo de Dess-Martin siguiendo el procedimiento para la síntesis de XXV (paso 5). La mezcla bruta se purificó por cromatografía (SiO_2, Acetona/Hexano 3:7) para obtener XXXIX como un sólido sin color.

Ensayo para evaluar la actividad de inhibición de la proteasa de HCV:

Ensayo Espectrofotométrico: El ensayo espectrofotométrico para la proteasa serina de HCV se realizó en los compuestos de la invención a través del

307

001917

procedimiento que se describe en R. Zhang *y sus colaboradores*, *Analytical Biochemistry*, 270 (1999) 268-275, cuya descripción se incorpora aquí a modo de referencia. El ensayo basado en la proteólisis de los substratos del éster cromogénico es apropiado para el monitoreo continuo de la actividad de proteasa NS3 de HCV. Los substratos derivaron del lado P de la secuencia de unión NS5A-NS5B (Ac-DTEDVVX(Nva), en la cual X= A o P), cuyos grupos carboxilo terminal C se esterificaron con uno de cuatro alcoholes cromofóricos diferentes (3- ó 4-nitrofenol, 7-hidroxi-4-metil-cumarina, o 4-fenilazofenol). A continuación se presenta la síntesis, caracterización y aplicación de estos novedosos substratos de éster espectrofotométrico a la selección de alto rendimiento y la evaluación cinética detallada de los inhibidores de proteasa NS3 de HCV.

Materiales y Métodos:

Materiales: Los reactivos químicos para los buffers relacionados con el ensayo se obtuvieron de Sigma Chemical Company (St. Louis, Missouri). Los reactivos para la síntesis de péptidos fueron de Aldrich Chemicals, Novabiochem (San Diego, California), Applied Biosystems (Foster City, California) y Perseptive Biosystems (Framingham, Massachusetts). Los péptidos se sintetizaron en forma manual o en un sintetizador automático ABI modelo 431A (de Applied Biosystems). El Espectrómetro de UV/VIS modelo LAMBDA 12 fue de Perkin Elmer (Norwalk, Connecticut) y las placas UV de 96 receptáculos se obtuvieron de Corning (Corning, New York). El bloque de pre-calentado fue de USA Scientific (Ocala, Florida) y el aparato para vórtex con placa de 96 receptáculo fue de Labline Instruments (Melrose Park, Illinois). Un lector de placa de microtitulación Spectramax Plus con monocronómetro se obtuvo de Molecular Devices (Sunnyvale, California).

Preparación de las Enzimas: La proteasa heterodimérica recombinante NS3/NS4A de HCV (cepa 1a) se preparó mediante el uso de los procedimientos

001918

publicados con anterioridad (D. L. Sali, y sus colaboradores, *Biochemistry*, 37 (1998) 3392-3401). Las concentraciones de proteínas se determinaron mediante el método de coloreado con Biorad mediante el uso de los estándares de proteasa de HCV recombinante cuantificados anteriormente a través del análisis de amino ácidos. Antes de iniciar el ensayo, se intercambió el buffer de almacenamiento de las enzimas (fosfato de sodio 50 mM pH 8,0, NaCl 300 mM, glicerol al 10%, maltosida de laurilo al 0,05% y DTT 10 mM) para el buffer del ensayo (MOPS 25 mM pH 6,5, NaCl 300 mM, glicerol al 10%, maltosida de laurilo al 0,05% 5 µM de EDTA y 5 µM de DTT) con el uso de una columna pre-envasada Biorad Bio-Spin P-6.

Síntesis y Purificación del Substrato: La síntesis de los substratos se realizó como se informó en R. Zhang y sus colaboradores (anterior) y se inició mediante el anclaje de Fmoc-Nva-OH a la resina de cloruro de 2-clorotritilo con el uso de un protocolo estándar (K. Barlos y sus colaboradores, Int. J. Pept. Protein Res., 37 (1991), 513-520). Los péptidos se montaron posteriormente, mediante el uso de la química de Fmoc, ya sea en forma manual o en un sintetizador de péptidos automático ABI modelo 431. Los fragmentos N-acetilados y totalmente protegidos de péptido se disociaron de la resina, ya sea mediante ácido acético al 10% (HOAc) y trifluoroetanol al 10% (TFE) en diclorometano (DCM) durante 30 minutos, o mediante ácido trifluoroacético al 2% (TFA) en DCM durante 10 min. El filtrado y el lavado de DCM combinados se evaporaron azeotrópicamente (o se extrajeron en forma reiterada mediante solución acuosa de Na_2CO_3) para remover el ácido utilizado en la disociación. La fase de DCM se secó en Na_2SO_4 y se evaporó.

Los substrato de éster se ensamblaron con el uso de procedimientos estándar de acoplamiento de ácido-alcohol (K. Holmber y sus colaboradores, *Acta Chem. Scand.*, B33 (1979) 410-412). Los fragmentos de péptido se

disolvieron en piridina anhidra (30-60 mg/ml) a la cual se agregaron 10 equivalentes molares de cromoforo y una cantidad catalítica (0,1 eq) de ácido para-toluensulfónico (pTSA). Se agregó diclorohexilcarbodiimida (DCC, 3 eq) para iniciar las reacciones de acoplamiento. La formación del producto se monitoreó por HPLC y se encontró completa luego de una reacción de 12-72 horas a temperatura ambiente. El solvente de piridina se evaporó al vacío y se eliminó en forma adicional mediante evaporación azeotrópica con tolueno. El éster péptido se desprotegió con TFA al 95% en DCM durante dos horas y se extrajo tres veces con éter etílico anhidro para remover el exceso de cromoforo. El substrato desprotegido se purificó por HPLC de fase inversa en una columna de C3 o C8 con un gradiente de acetonitrilo al 30% a 60% (con el uso de seis volúmenes de columna). El rendimiento general que siguió a la purificación por HPLC fue de aproximadamente 20-30%. La masa molecular se confirmó por espectroscopia de masa con ionización con electrospray. Los substratos se almacenaron en forma de polvo seco luego de disecar.

Espectro de los Substratos y los Productos: El especto de los substratos y los correspondientes productos cromóforos se obtuvieron en el buffer de ensayo de pH 6,5. Se determinaron los coeficientes de extinción en la longitud de onda pico óptima en cubetas de 1 cm (340 nm para 3-Np y HMC, 370 nm para PAP y 400 nm para 4-Np) mediante el uso de diluciones múltiples. La longitud de onda pico óptima se definió como la longitud de onda que producía la diferencia fraccional máxima en la absorbancia entre el substrato y el producto (OD producto - OD substrato)/OD substrato).

Ensayo de proteasa: Los ensayos de proteasa se realizaron a 30°C con el uso de una mezcla de reacción de 200 µl en una placa de microtitulación de 96 receptáculos. Las condiciones del buffer del ensayo (MOPS 25 mM pH 6,5, NaCl 300 mM, glicerol al 10%, maltosida de laurilo al 0,05% 5 µM de EDTA y 5 µM de

001920

DTT) se optimizaron para el heterodímero NS3/NS4A (D. L. Sali y sus colaboradores, ref anterior)). Normalmente, se colocaron mezclas de 150 µl de buffer, substrato e inhibidor en los receptáculos (concentración final de DMSO 4% v/v) y se le permitió preincubar a 30°C durante aproximadamente 3 minutos. Luego se usaron cincuenta µls de proteasa precalentada (12 nM, 30°C) en buffer del ensayo; para iniciar la reacción (volumen final 200 µl). Las placas se monitorearon mientras duró el ensayo (60 minutos) para evaluar el cambio en la absorbancia a la longitud de onda apropiada (340 nm para 3-Np y HMC, 370 nm para PAP, y 400 nm para 4-Np) mediante el uso de un lector de placa para microtitulación Spectromax Plus equipado con un monocrómetro (los resultados apropiados pueden obtenerse con lectores de placas que utilizan filtros de corte). La disociación proteolítica del enlace de éster entre el Nva y el cromóforo se monitoreó en la longitud de onda apropiada contra un blanco sin enzimas como control para la hidrólisis no enzimática. La evaluación los parámetros cinéticos del substrato se realizó en un rango de concentración de 30 veces el substrato (~6-200 µM). Las velocidades iniciales se determinaron mediante el uso de regresión lineal y las constantes cinéticas se obtuvieron al adaptar los datos a la ecuación de Michaelis-Menten con el uso del análisis de regresión no lineal (Mac Curve Fit 1.1, K. Raner). Las cifras de los resultados (k_{cat}) se calcularon con la suposición de que la enzima era totalmente activa.

Evaluación de Inhibidores e Inactivadores: Las constantes de inhibición (Ki*) para los inhibidores competitivos Ac-D-(D-Gla)-L-I-(Cha)-C-OH (27), Ac-DTEDVVA(Nva)-OH y Ac-DTEDVVP(Nva)-OH se determinaron en forma experimental en concentraciones fijas de enzima y substrato mediante el trazado de un gráfico de v_o/v_i versus concentración del inhibidor ($[I]_o$) de acuerdo con la ecuación redispuesta de Michaelis-Menten para la cinética de inhibición competitiva: $v_o/v_i = 1 + [I]_o$ y $[S]_o/ K_m$)), en la cual V_o es la velocidad inicial no

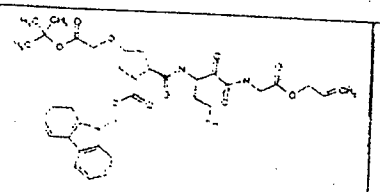
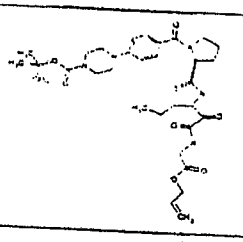
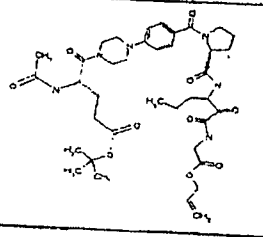
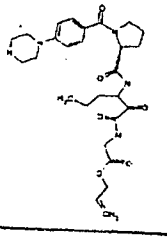
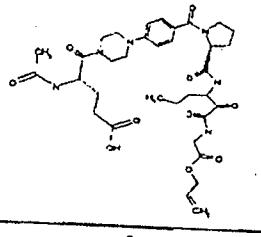
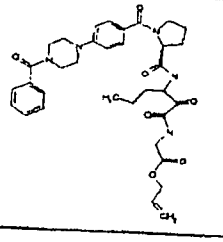
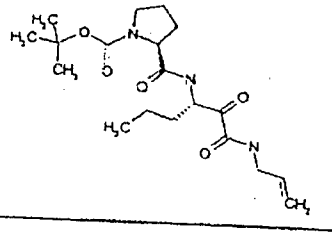
001921

inhibida. V_i es la velocidad inicial en presencia del inhibidor en cualquier concentración dada de inhibidor ($[I]_o$) y $[S]_o$ es la concentración de substrato utilizada. Los datos resultantes se adaptaron con el uso de regresión lineal y la inclinación resultante, $1/(Ki^*(1+[S]_o/K_m)$, se utilizó para calcular el valor de Ki*.

Los valores de Ki* obtenidos para los diferentes compuestos de la presente invención se suministran en las Tablas mencionadas anteriormente en las cuales los compuestos se han dispuesto en el orden de los rangos de los valores de Ki*. A partir de estos resultados experimentales, resultaría aparente para aquellos con experiencia en el arte que los compuestos de la invención tienen una excelente utilidad como inhibidores de la proteasa serina NS3.

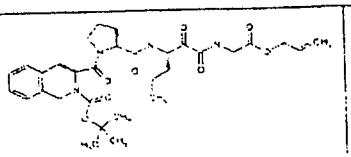
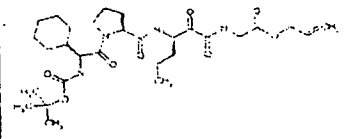
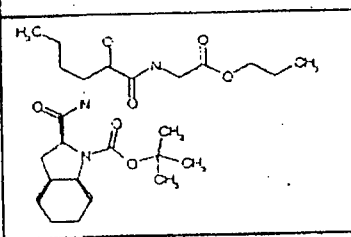
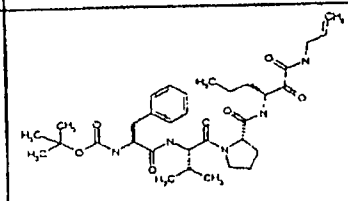
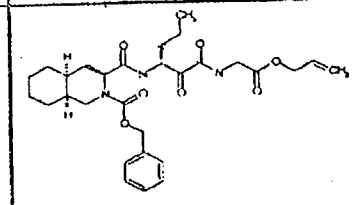
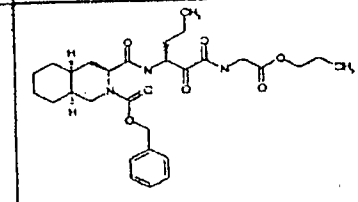
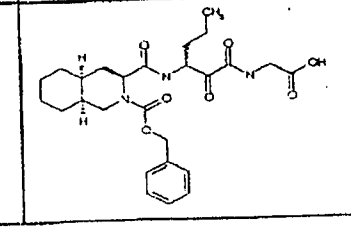
Mientras que la invención se ha descrito en forma conjunta con las realizaciones específicas que se establecieron anteriormente, muchas alternativas, modificaciones y otras variaciones de la misma resultarán aparentes para aquellos con experiencia común en el arte. Todas dichas alternativas, modificaciones y variaciones caen dentro del espíritu y el alcance de la presente invención.

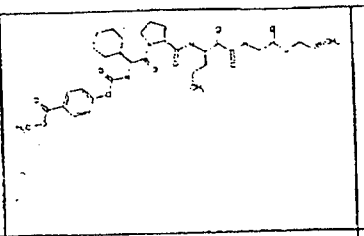
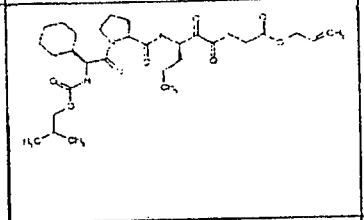
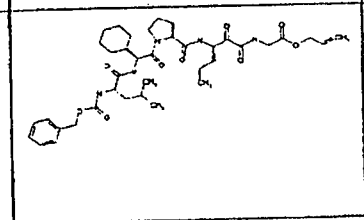
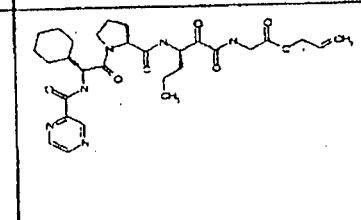
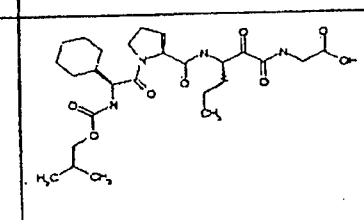
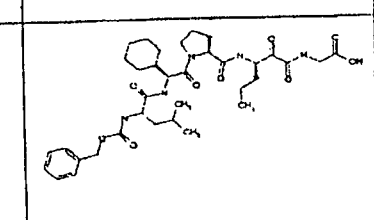
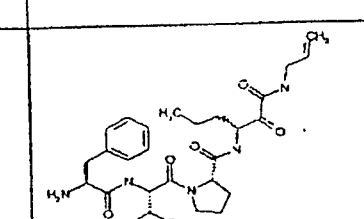
Tabla 2

Ej. #	ESTRUCTURA	Peso Molecular
1		691.7853
2		627.7441
3		754.8883
4		527.6259
5		698.7799
6		631.7352
7		381.476

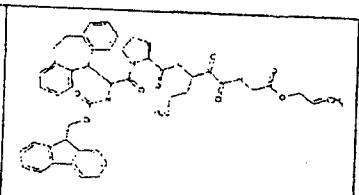
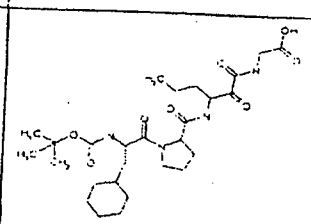
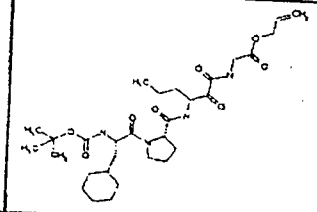
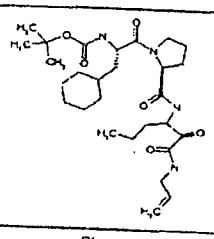
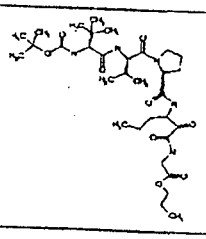
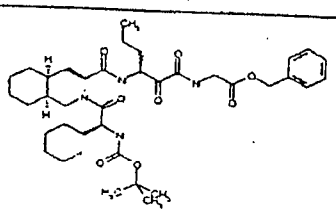
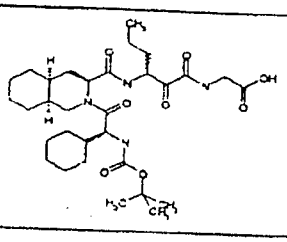
313

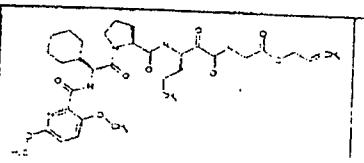
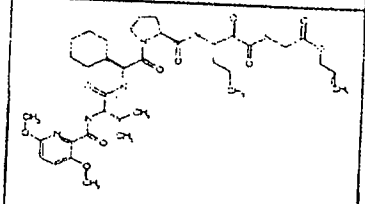
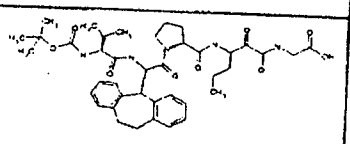
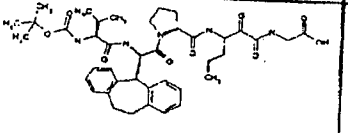
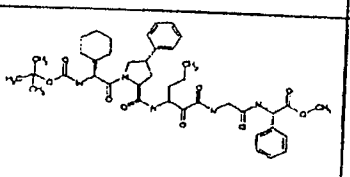
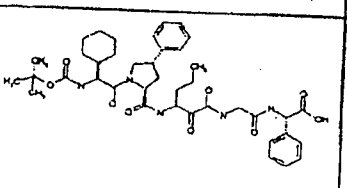
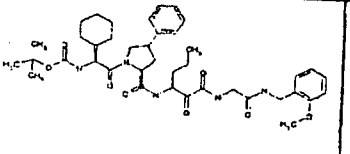
001923

43		598.7024
44		578.712
45		495.6214
46		627.7878
47		541.6501
48		543.666
49		501.5847

50		656.7394
51		578.712
52		725.8901
53		584.6782
54		538.6467
55		685.8248
56		527.6695

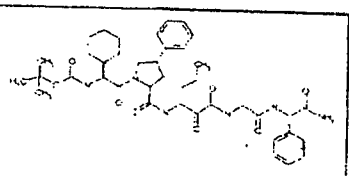
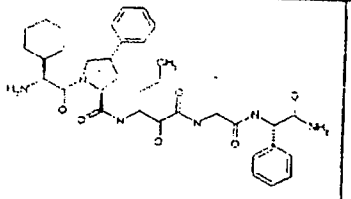
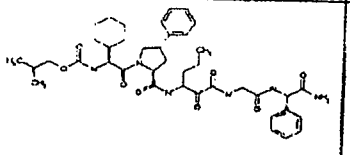
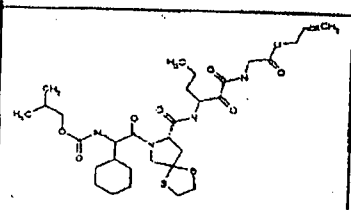
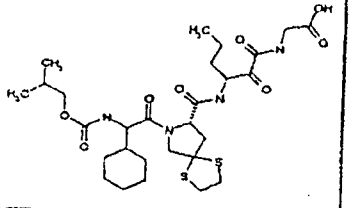
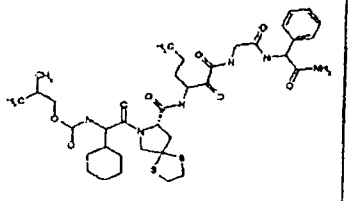
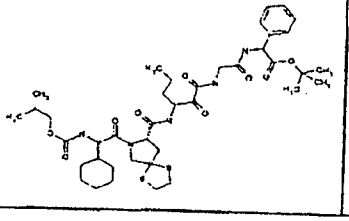
001925

57		810.9557
58		552.6737
59		592.7391
60		534.702
61		653.8232
62		696.892
63		606.7662

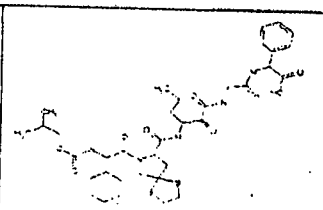
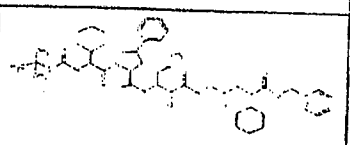
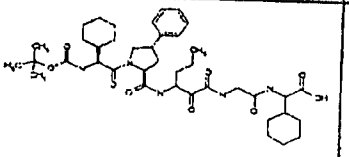
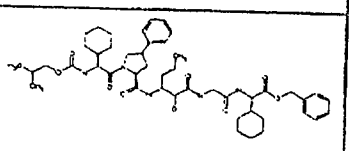
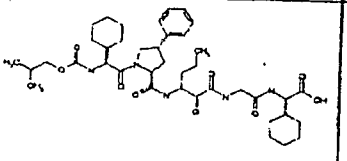
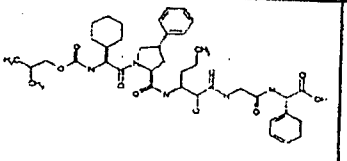
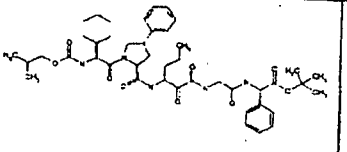
64		643.7435
65		742.8771
66		747.8965
67		747.8965
68		761.9236
69		747.8965
70		733.913

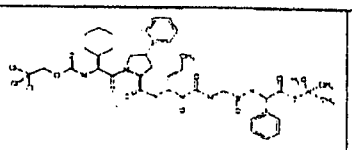
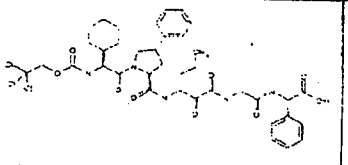
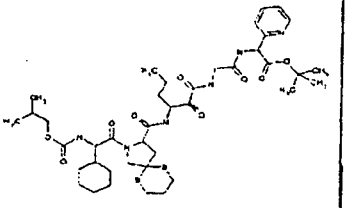
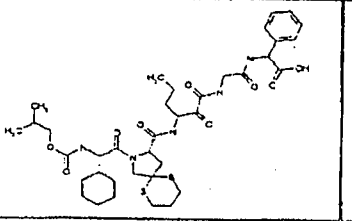
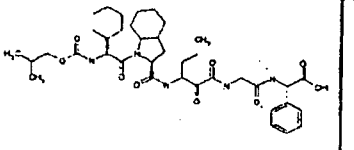
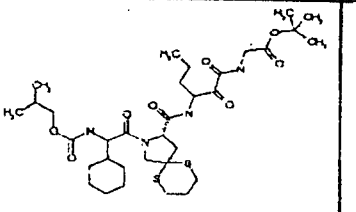
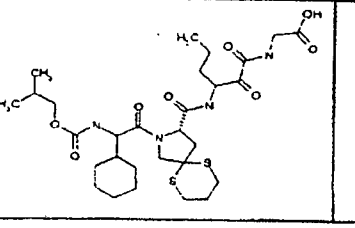
317

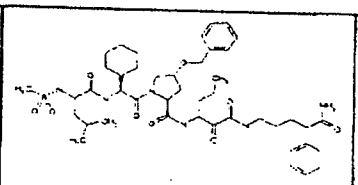
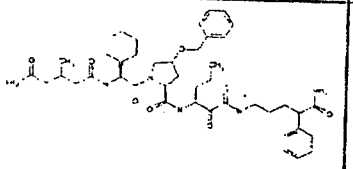
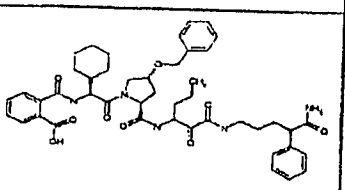
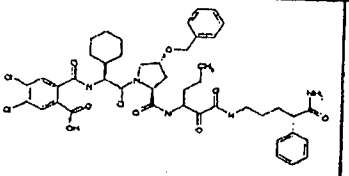
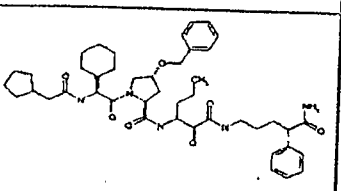
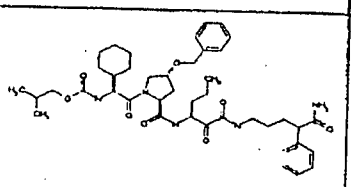
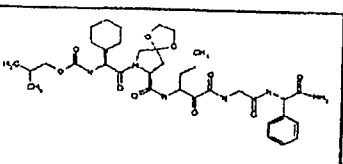
001927

71		746.9118
72		646.7935
73		746.9118
74		668.8782
75		628.8129
76		760.9792
77		818.0723

001928

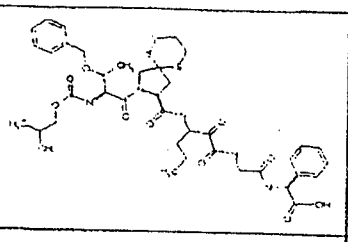
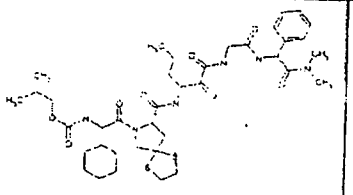
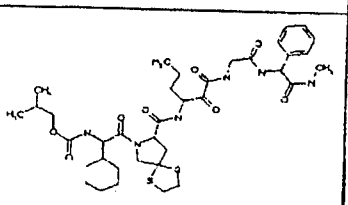
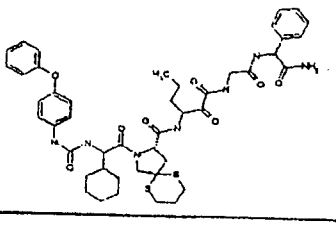
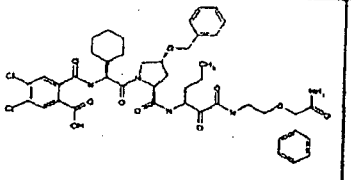
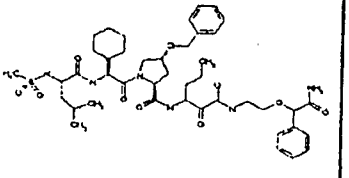
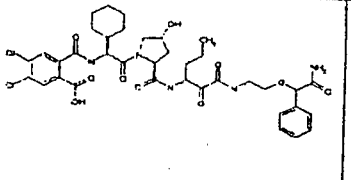
78		761.964
79		844.0702
80		753.9443
81		844.0702
82		753.9443
83		747.8965
84		804.0049

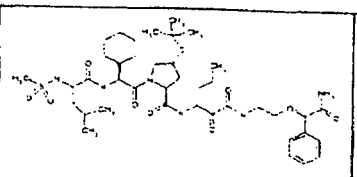
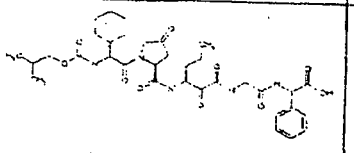
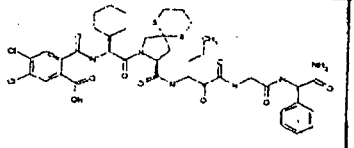
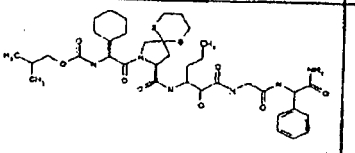
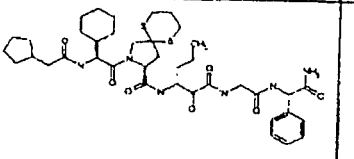
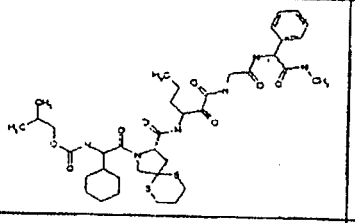
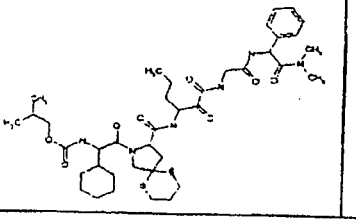
85		879.2858
86		823.1774
87		832.0994
88		775.9911
89		725.8901
90		698.9483
91		642.84

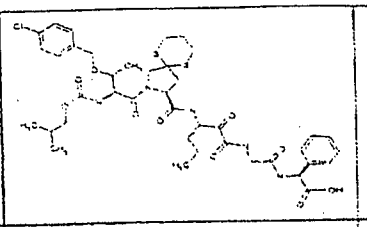
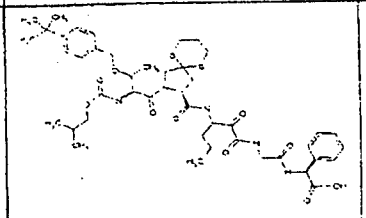
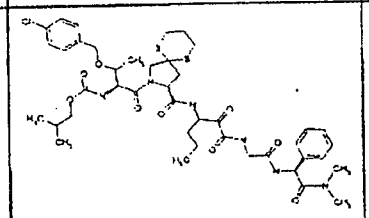
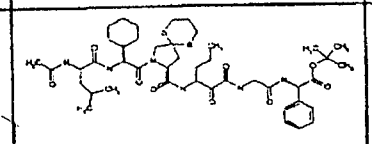
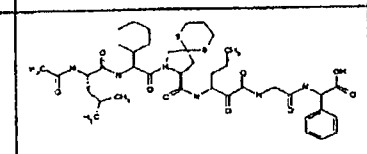
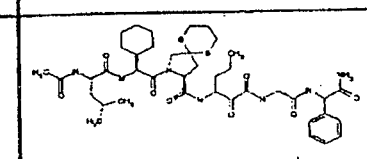
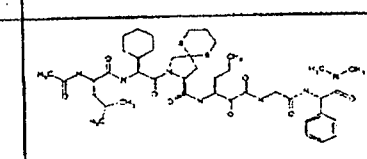
92		853.0995
93		789.9778
94		809.9682
95		878.8583
96		772.006
97		761.9672
98		728.85

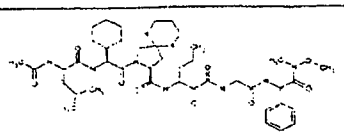
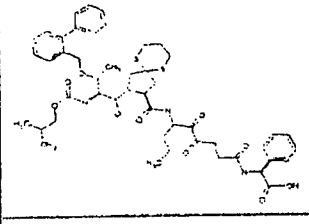
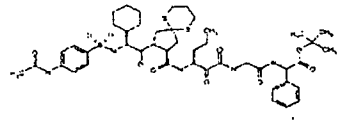
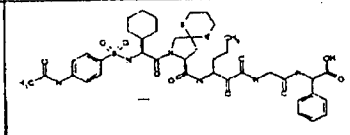
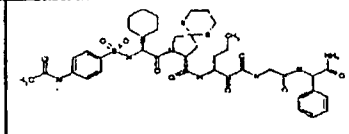
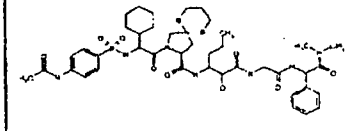
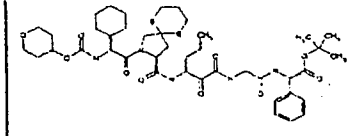
321

001931

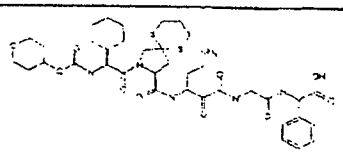
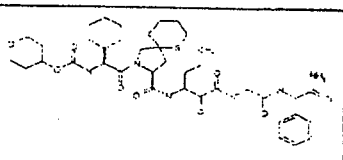
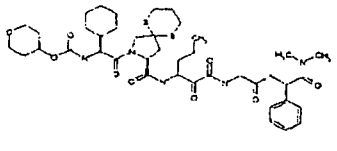
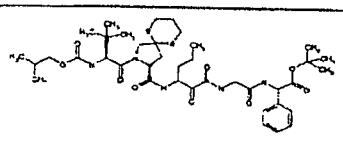
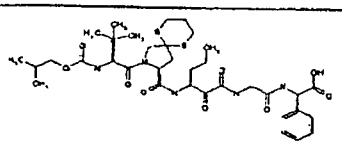
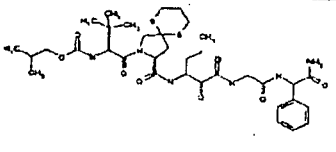
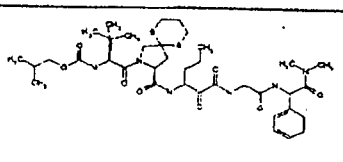
99		828.0239
100		789.0334
101		775.0063
102		886.1102
103		880.8306
104		855.0718
105		790.7047

106		821.0543
107		685.7812
108		891.8973
109		775.0063
110		785.0452
111		789.0334
112		803.0605

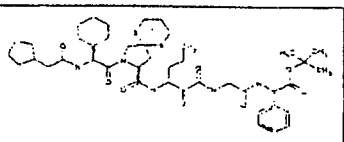
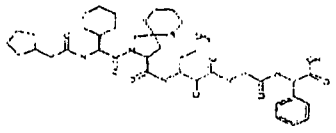
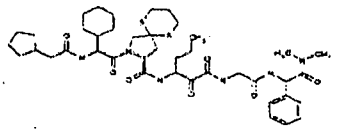
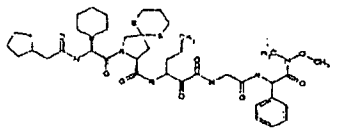
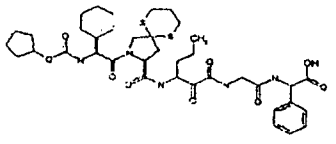
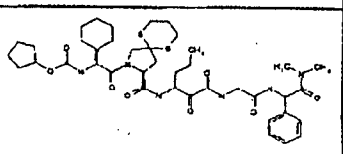
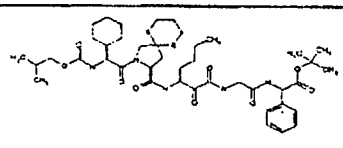
113		862.4689
114		884.1323
115		889.5384
116		887.1794
117		831.071
118		830.0863
119		858.1405

120		874.1399
121		904.1227
122		929.195
123		873.0867
124		872.1019
125		900.1561
126		860.11

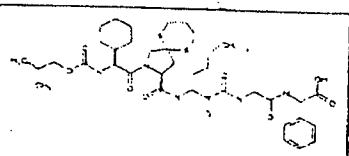
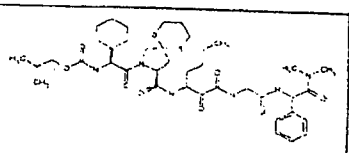
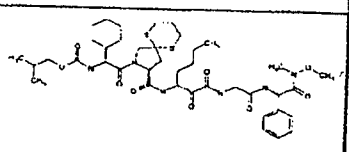
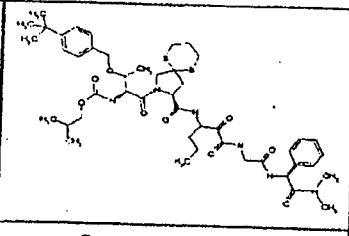
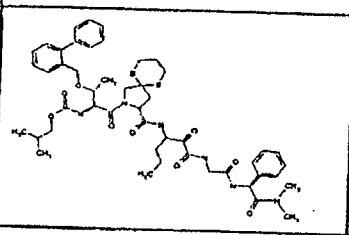
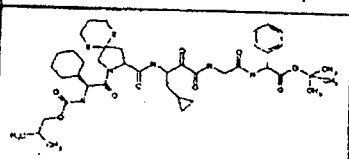
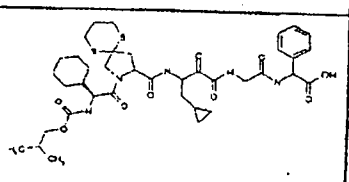
001935

127		804.0016
128		803.0169
129		831.071
130		806.0612
131		749.9528
132		748.9681
133		777.0223

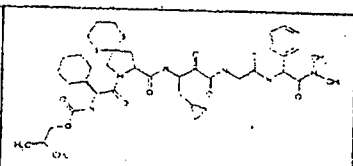
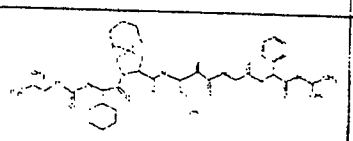
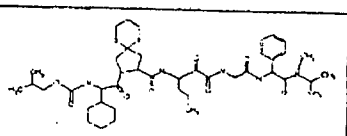
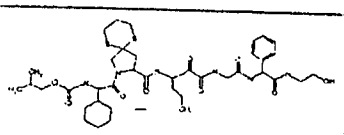
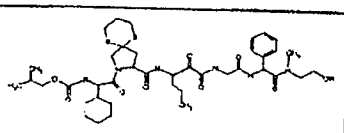
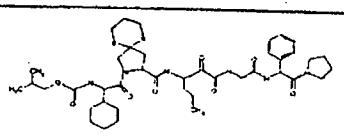
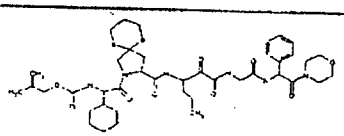
001936

134		842.1382
135		786.0299
136		813.0994
137		829.0988
138		788.0022
139		815.0717
140		846.1265

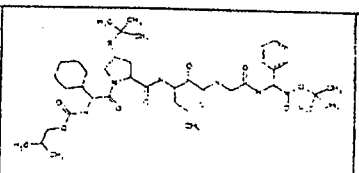
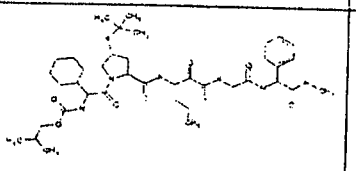
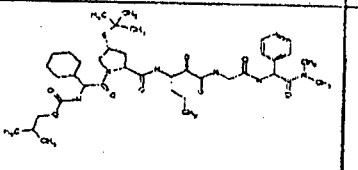
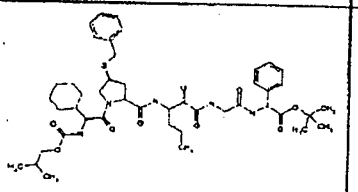
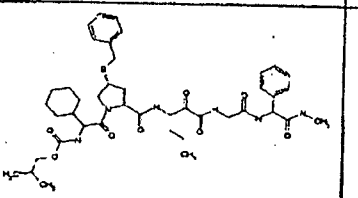
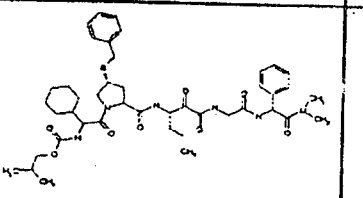
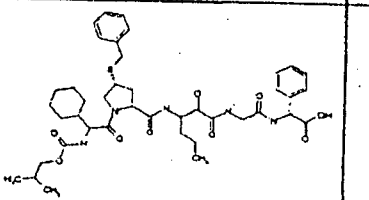
001937

141		790.0181
142		817.0876
143		833.087
144		911.2017
145		931.1921
146		844.1106
147		788.0022

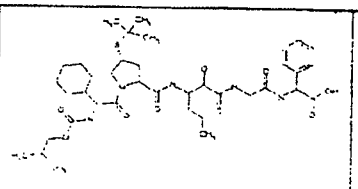
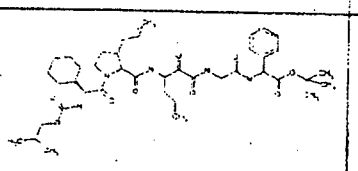
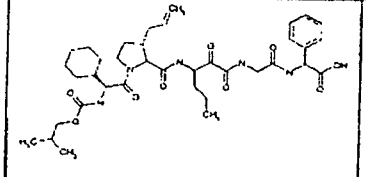
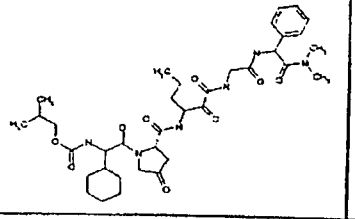
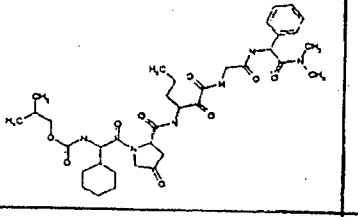
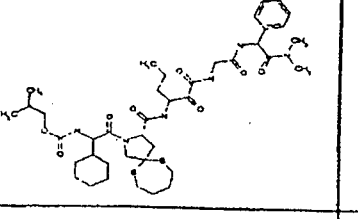
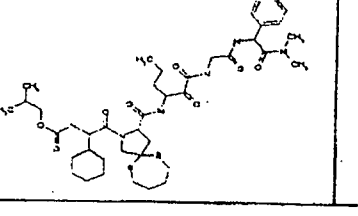
001938

148		815.0717
149		817.0876
150		831.1147
151		819.0599
152		833.087
153		829.0988
154		845.0981

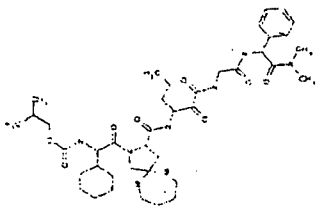
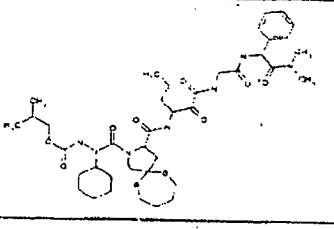
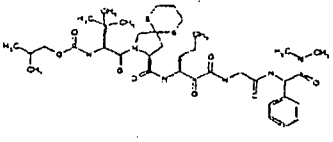
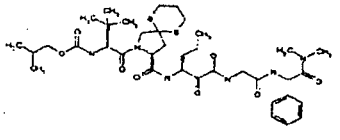
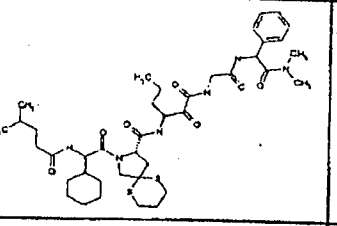
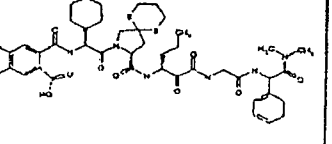
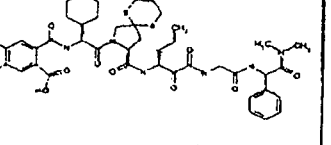
001939

155		816.0784
156		773.0125
157		787.0396
158		850.0959
159		807.03
160		821.0571
161		793.9876

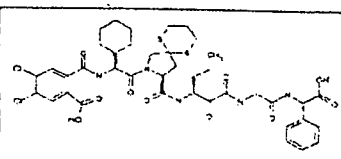
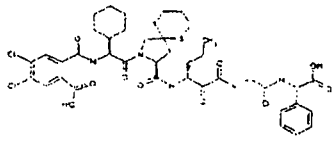
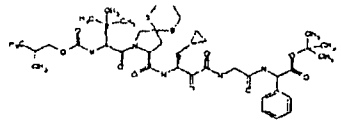
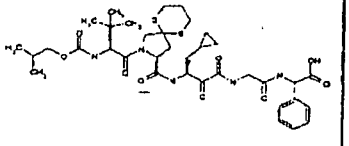
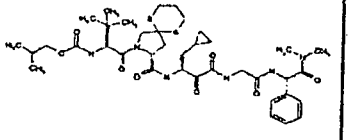
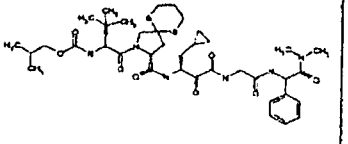
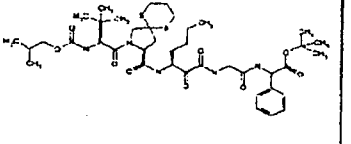
001940

162		759.9701
163		767.9714
164		711.863
165		712.8506
166		712.8506
167		817.0876
168		817.0876

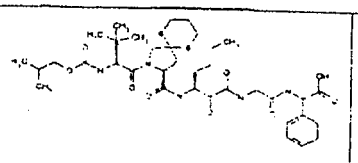
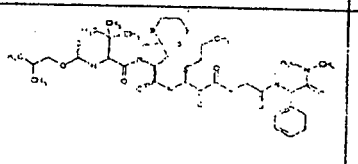
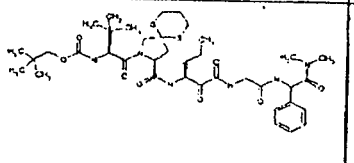
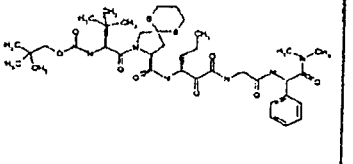
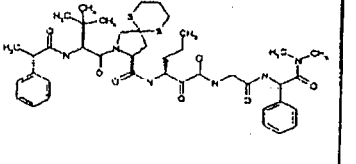
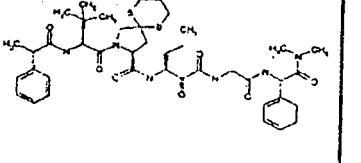
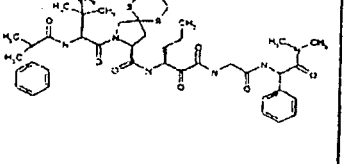
001941

169		817.0876
170		817.0876
171		777.0223
172		777.0223
173		801.0882
174		919.9515
175		919.9515

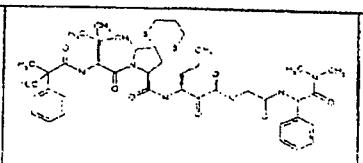
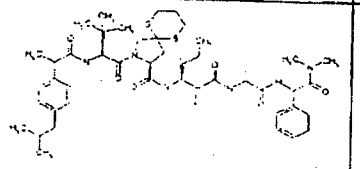
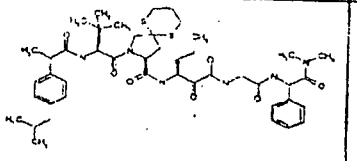
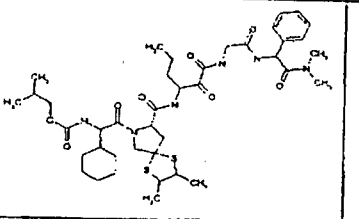
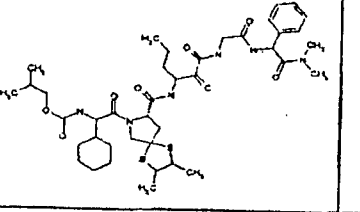
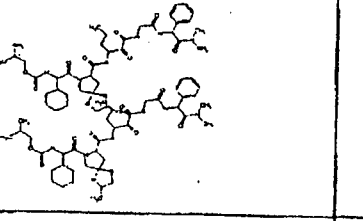
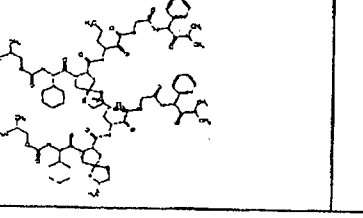
001942

176		892.8821
177		892.8821
178		818.0723
179		761.964
180		789.0334
181		789.0334
182		820.0883

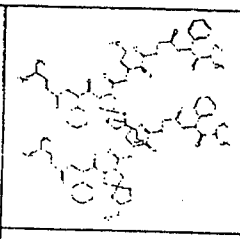
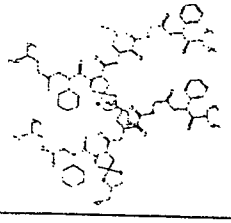
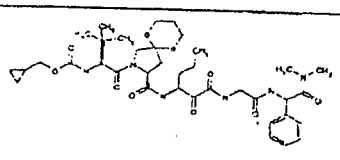
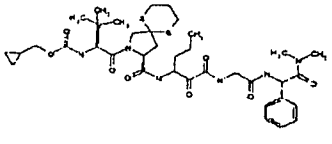
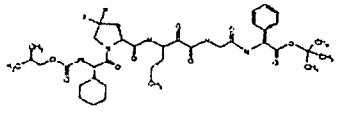
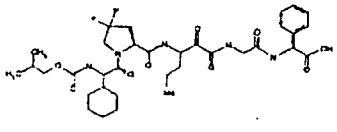
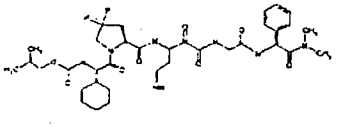
001943

183		763.9799
184		791.0494
185		791.0494
186		791.0494
187		809.0674
188		809.0674
189		823.0945

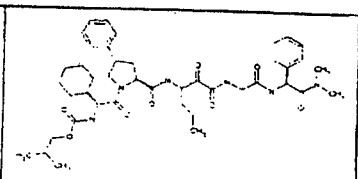
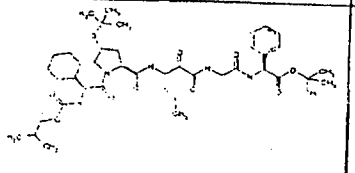
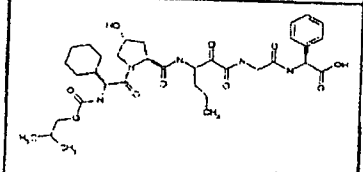
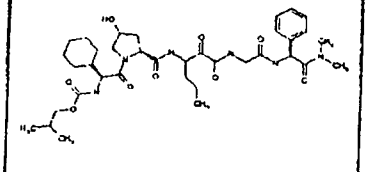
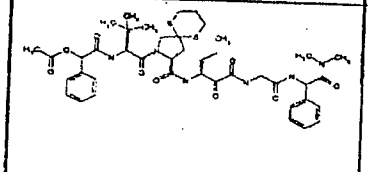
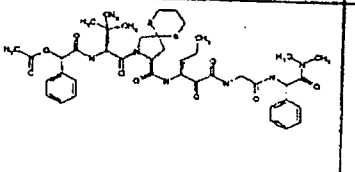
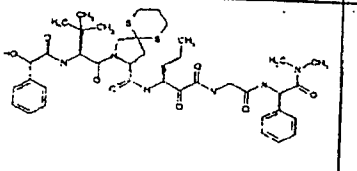
001944

190		823.0945
191		865.1758
192		865.1758
193		817.0876
194		817.0876
195		1606.121
196		1606.121

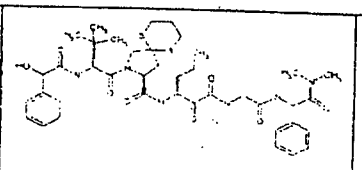
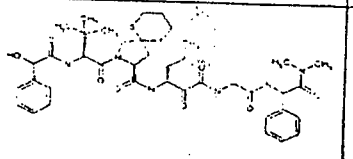
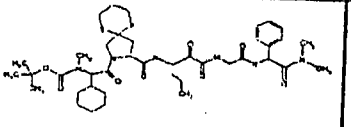
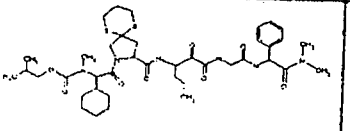
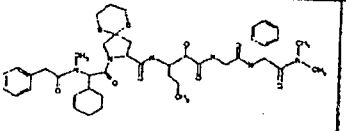
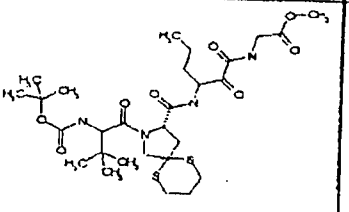
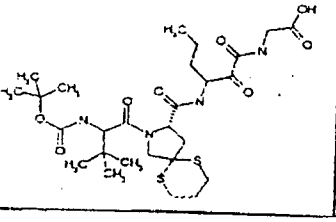
001945

197		1638.12
198		1638.12
199		775.0063
200		775.0063
201		763.887
202		707.7786
203		734.848

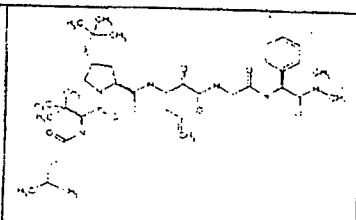
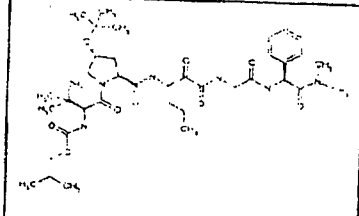
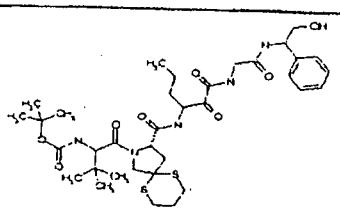
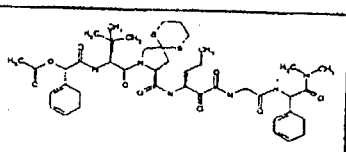
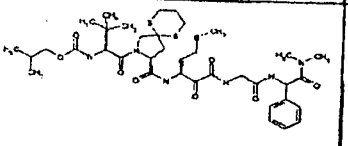
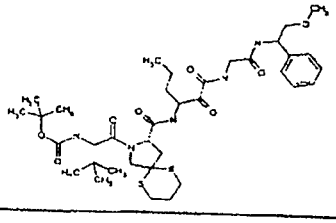
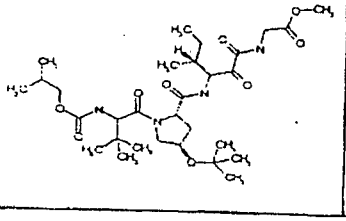
001946

204		774.9659
205		800.0139
206		687.7971
207		714.8666
208		853.0774
209		853.0774
210		811.0398

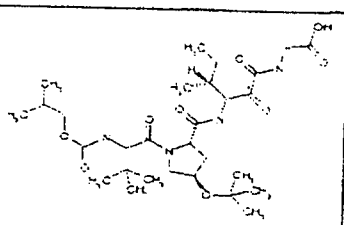
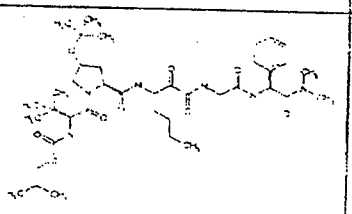
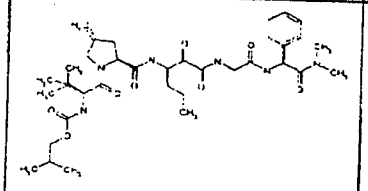
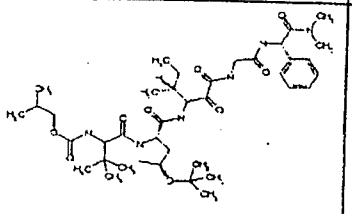
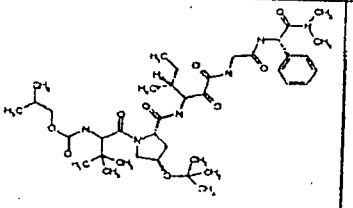
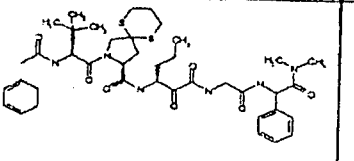
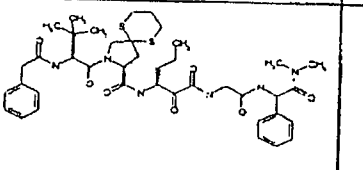
001947

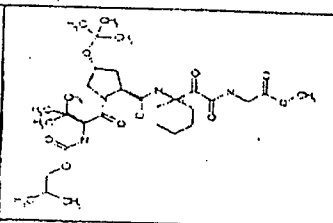
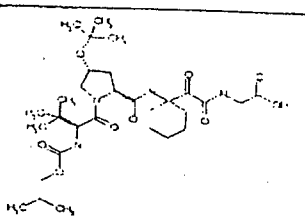
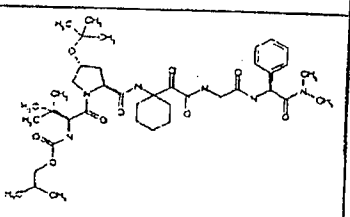
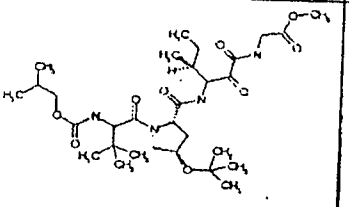
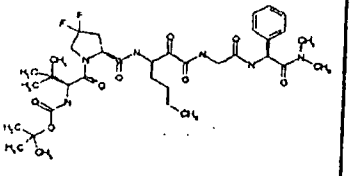
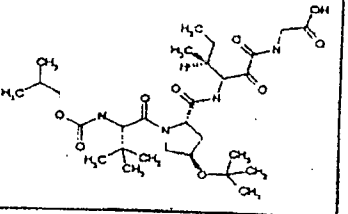
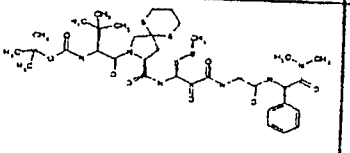
211		811.0398
212		811.0398
213		817.0876
214		817.0876
215		835.1057
216		630.8288
217		616.8018

001948

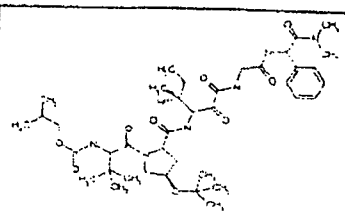
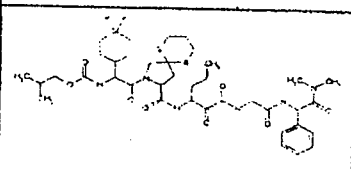
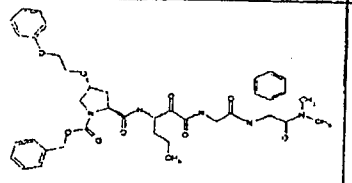
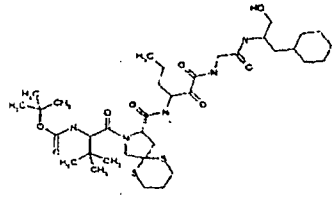
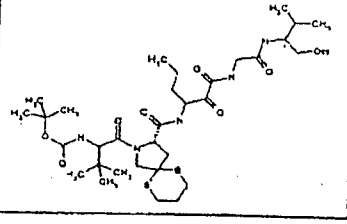
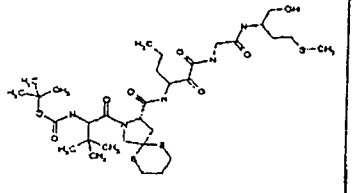
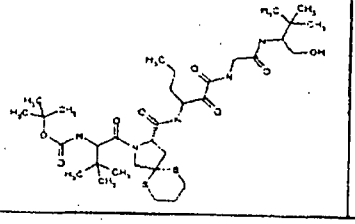
218		742.9208
219		744.9367
220		735.9694
221		853.0774
222		809.0862
223		749.9965
224		612.7703

001949

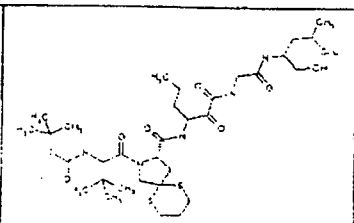
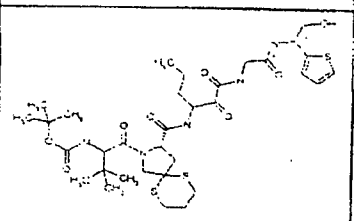
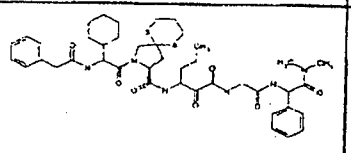
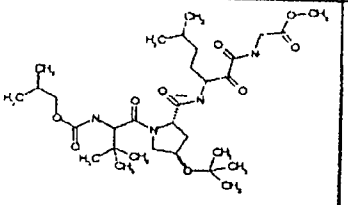
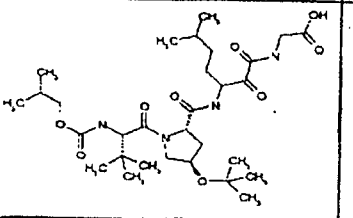
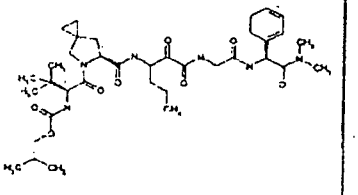
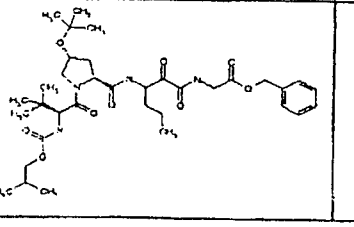
225		598.7432
226		758.9638
227		684.8401
228		758.9638
229		758.9638
230		795.0404
231		795.0404

232		624.7815
233		610.7544
234		770.9749
235		612.7703
236		722.8369
237		598.7432
238		795.0592

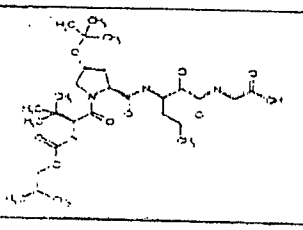
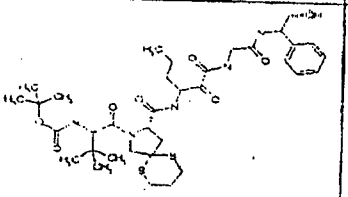
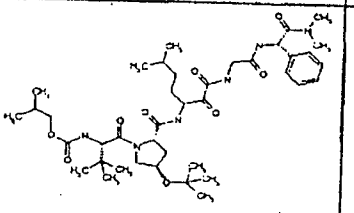
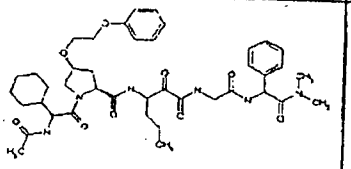
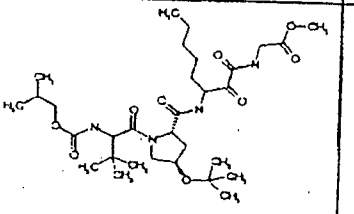
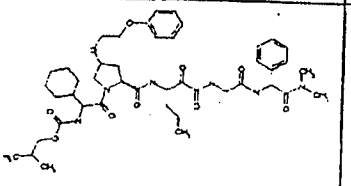
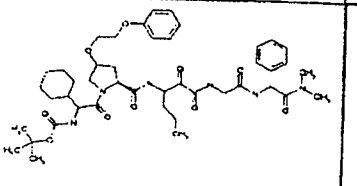
001951

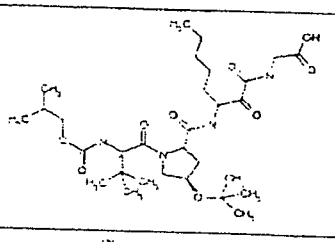
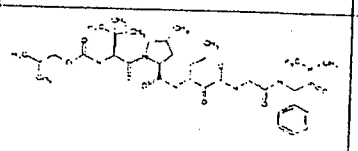
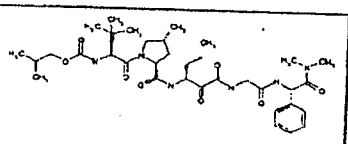
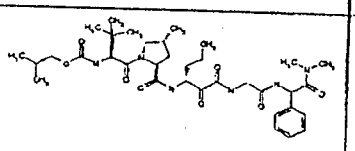
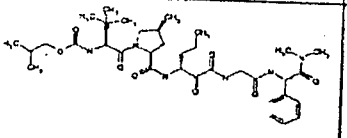
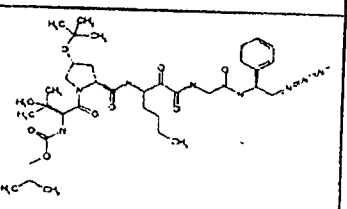
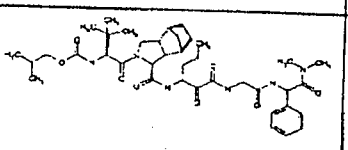
239		758.9638
240		839.0414
241		729.8375
242		756.0443
243		701.9518
244		734.0159
245		715.9789

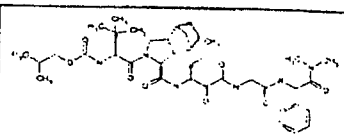
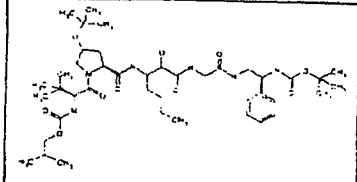
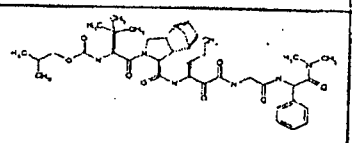
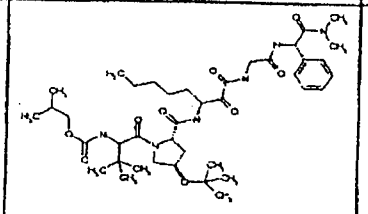
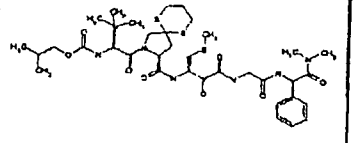
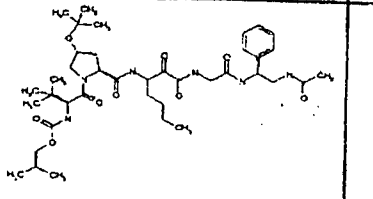
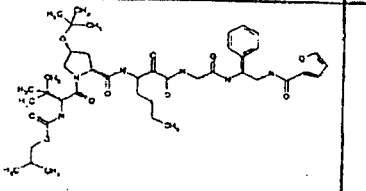
001952

246		715.9789
247		741.9951
248		821.0786
249		626.7974
250		612.7703
251		698.8672
252		674.842

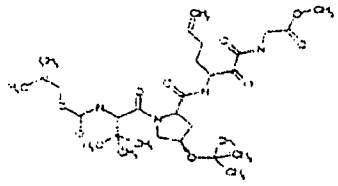
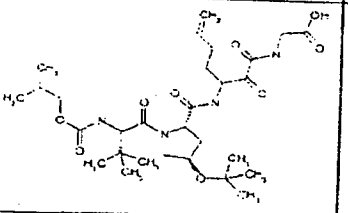
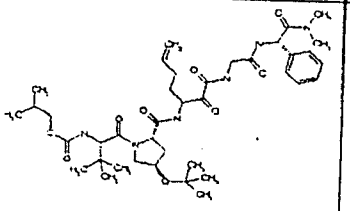
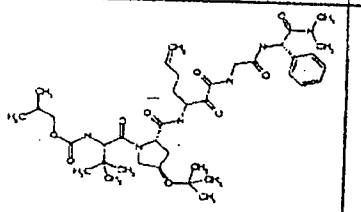
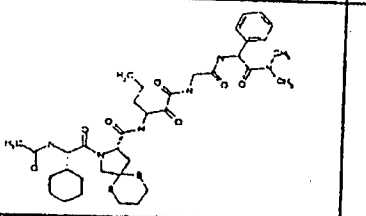
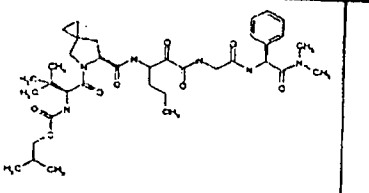
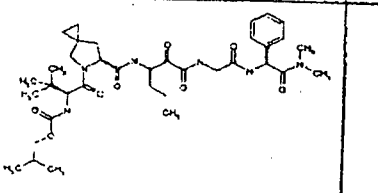
001953

253		584.7162
254		735.9694
255		772.9909
256		776.9383
257		626.7974
258		835.0189
259		835.0189

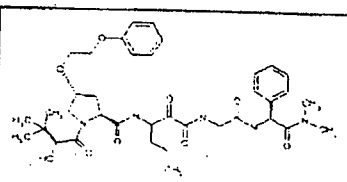
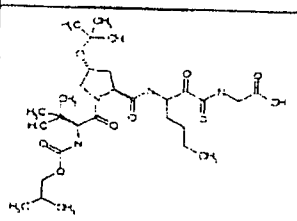
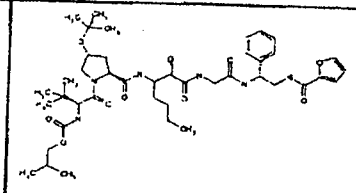
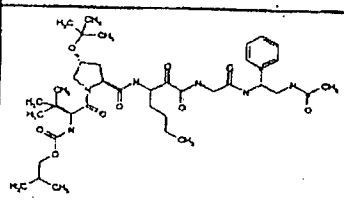
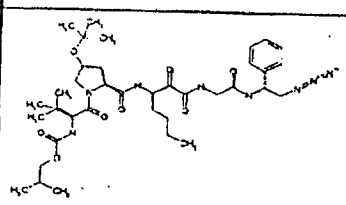
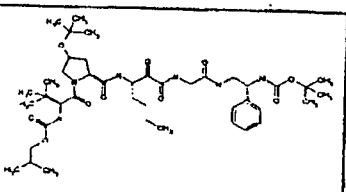
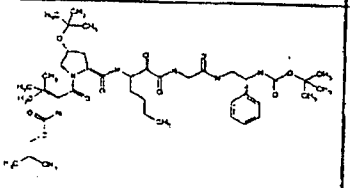
260		612.7703
261		686.856
262		686.856
263		686.856
264		686.856
265		742.9236
266		738.9325

267		738.9325
268		817.0444
269		738.9325
270		772.9909
271		795.0592
272		758.9638
273		810.9966

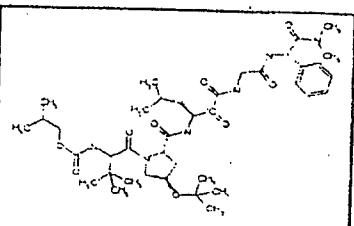
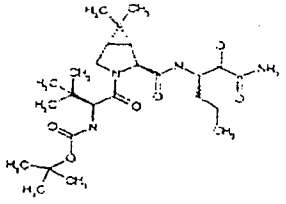
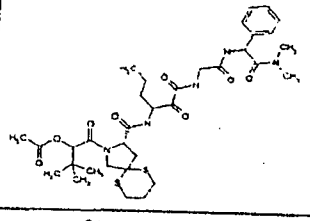
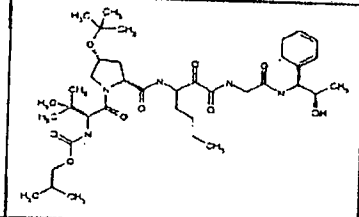
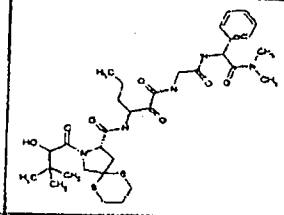
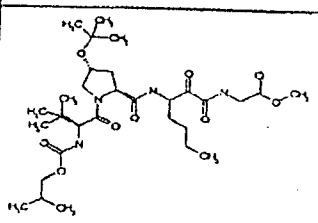
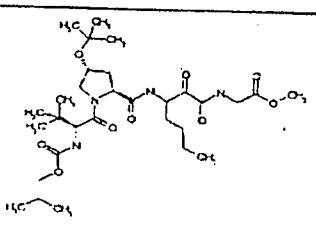
001956

274		610.7544
275		596.7273
276		756.9479
277		756.9479
278		744.9799
279		698.8672
280		698.8672

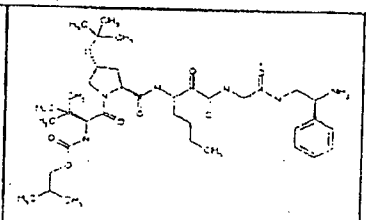
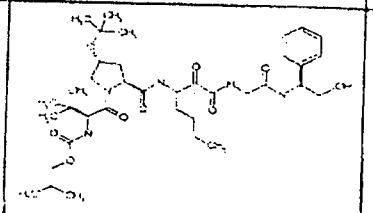
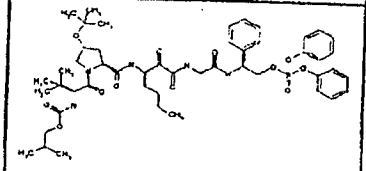
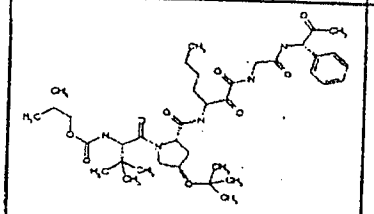
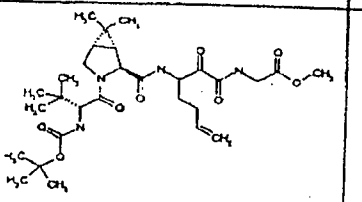
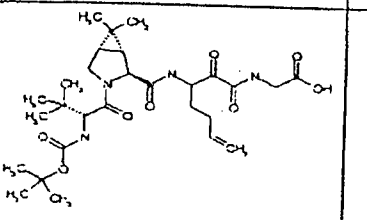
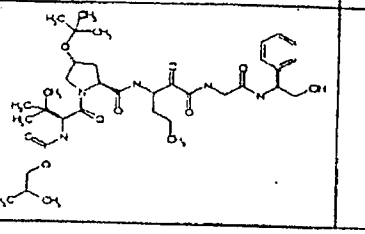
001957

281		709.8471
282		598.7432
283		810.9966
284		758.9638
285		742.9236
286		817.0444
287		817.0444

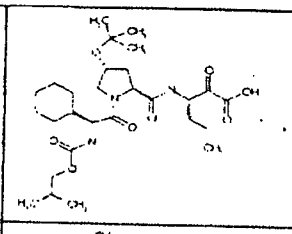
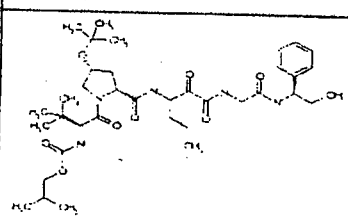
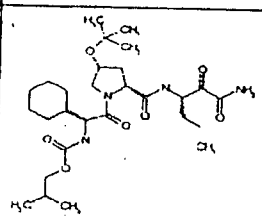
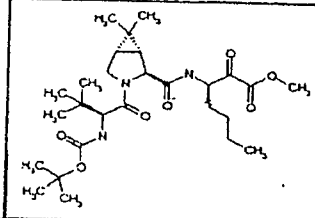
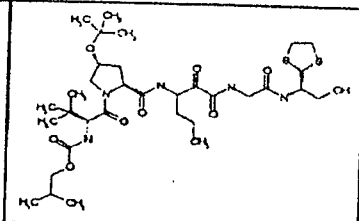
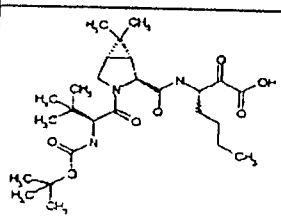
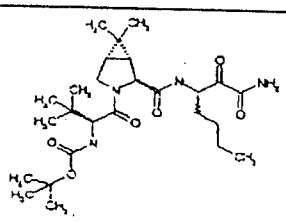
001958

288		759.9526
289		494.6367
290		719.9263
291		731.938
292		677.8887
293		612.7703
294		612.7703

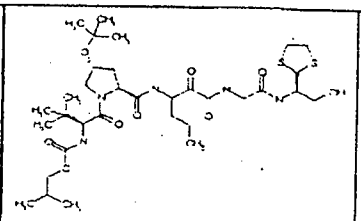
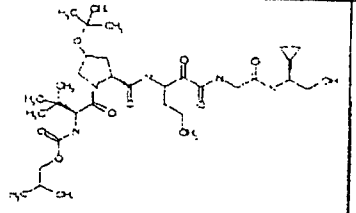
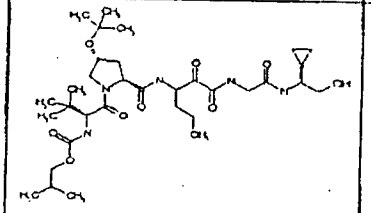
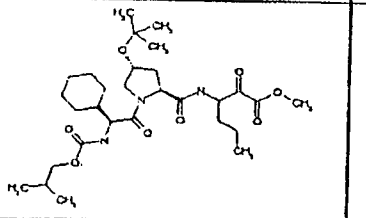
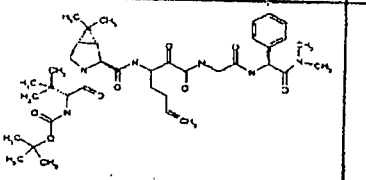
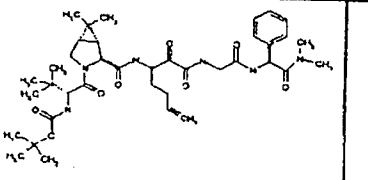
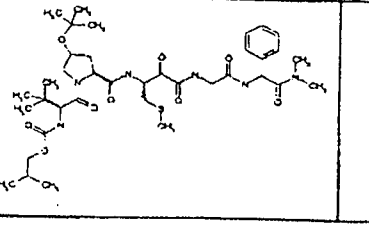
001959

295		716.9261
296		717.9109
297		950.0884
298		729.9221
299		578.712
300		564.6849
301		703.8838

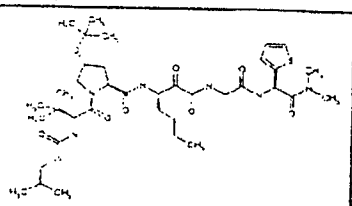
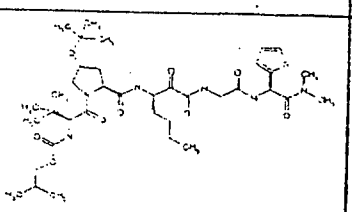
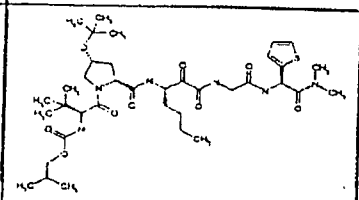
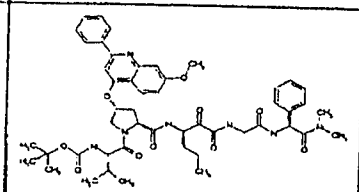
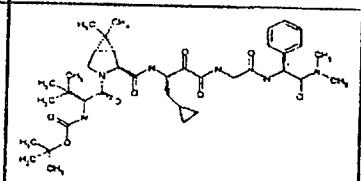
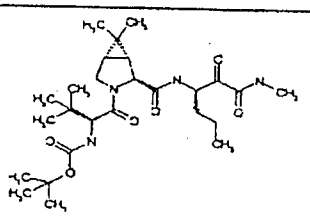
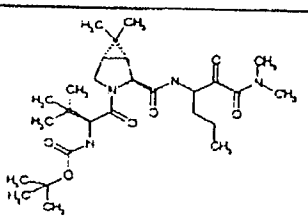
001960

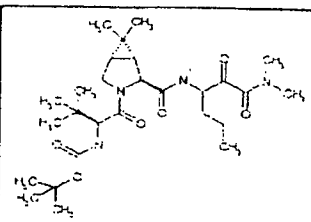
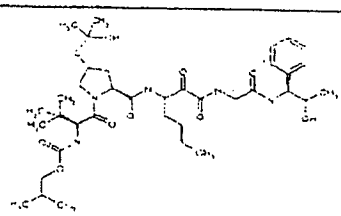
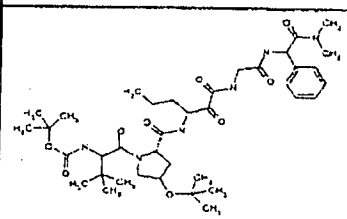
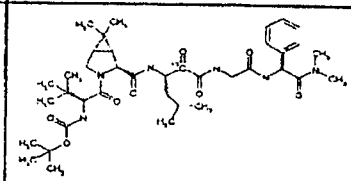
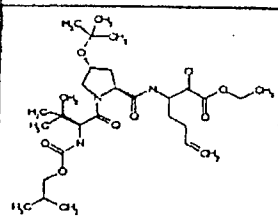
302		553.7021
303		703.8838
304		552.7173
305		523.6756
306		731.9783
307		509.6485
308		508.6638

001961

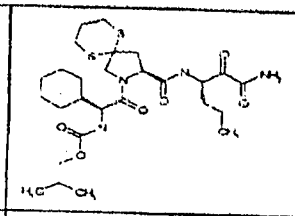
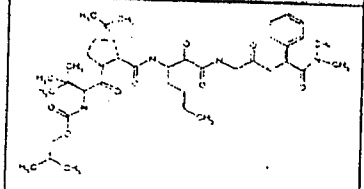
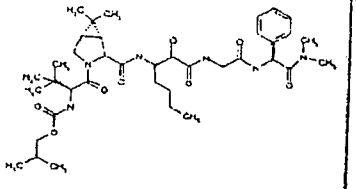
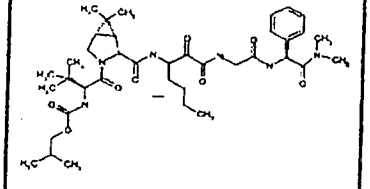
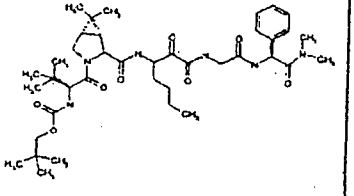
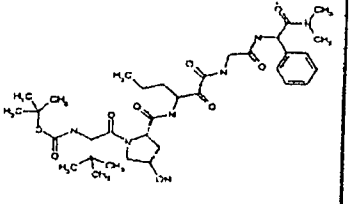
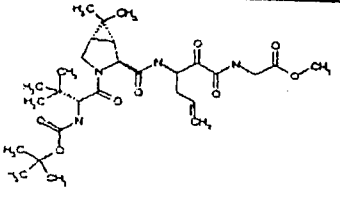
309		731.9783
310		667.8503
311		667.8503
312		567.7292
313		724.9054
314		724.9054
315		762.9736

001952

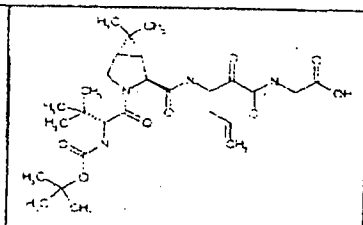
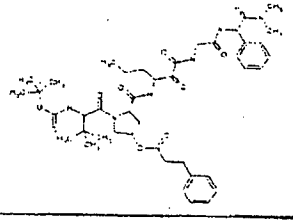
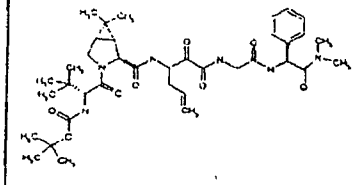
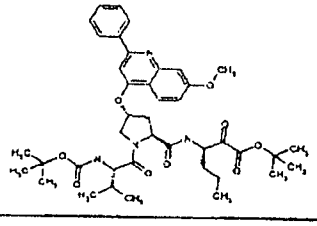
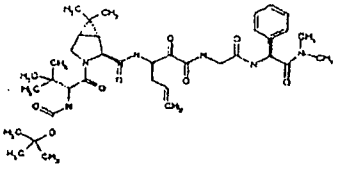
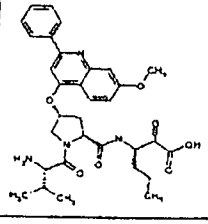
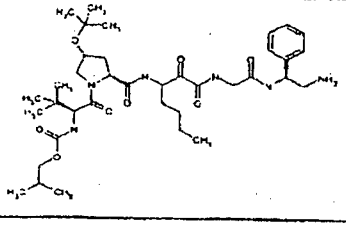
316		764.9896
317		764.9896
318		764.9896
319		908.0734
320		724.9054
321		508.6638
322		522.6909

323		522.6909
324		731.938
325		744.9367
326		727.9102
327		567.7292

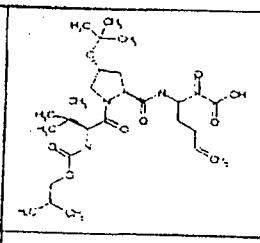
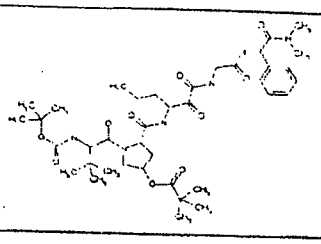
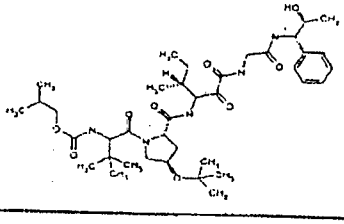
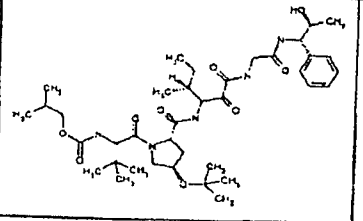
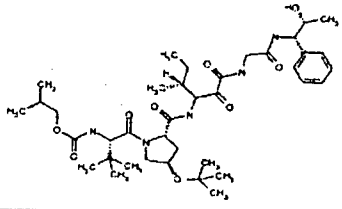
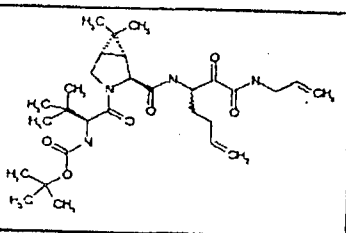
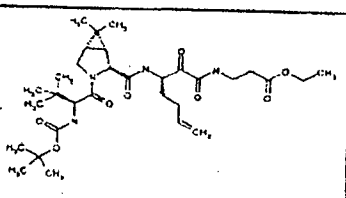
001954

328		584.8029
329		726.9214
330		726.9214
331		726.9214
332		740.9484
333		688.8284
334		564.6849

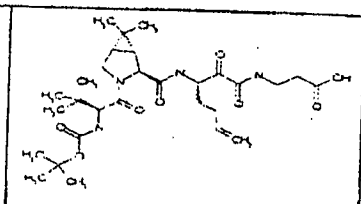
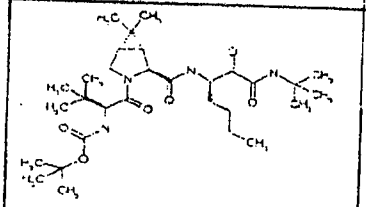
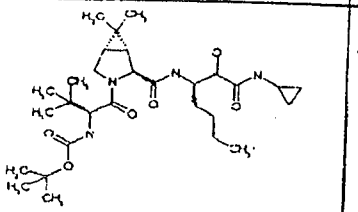
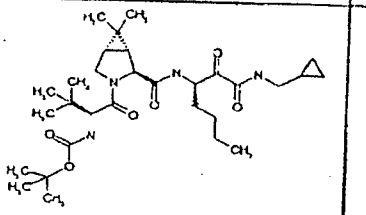
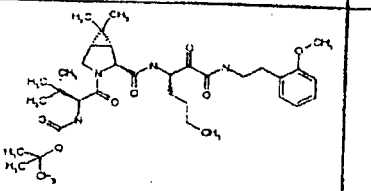
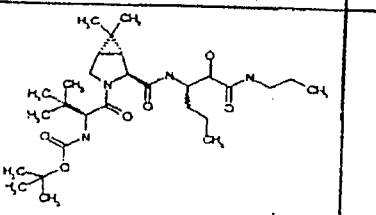
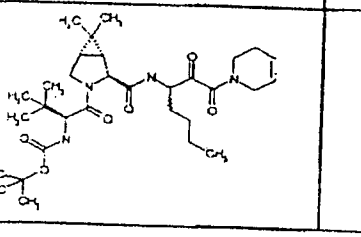
001965

335		550.6578
336		820.9918
337		710.8784
338		746.9089
339		710.8784
340		590.6823
341		716.9261

001966

342		539.675
343		772.9473
344		731.938
345		731.938
346		731.938
347		546.7132
348		606.7662

001957

349		578.712
350		564.7722
351		548.7291
352		562.7562
353		642.8432
354		536.718
355		574.7673

001958

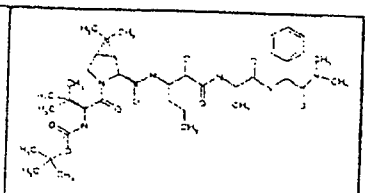
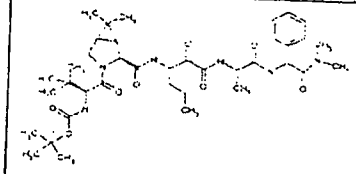
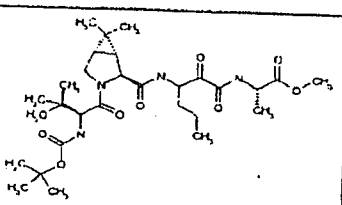
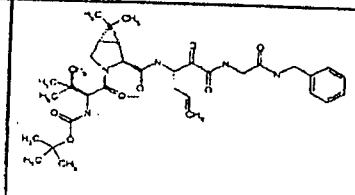
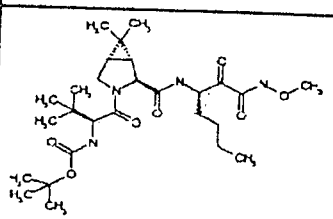
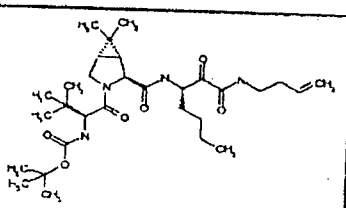
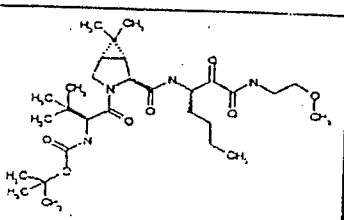
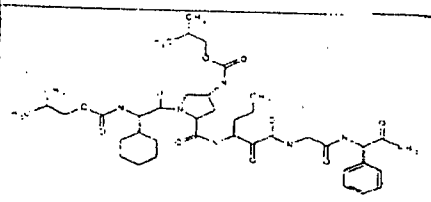
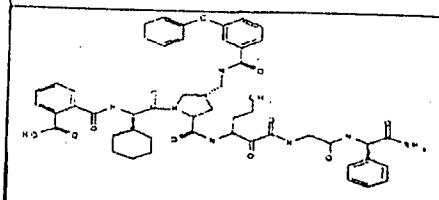
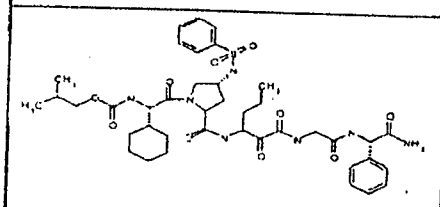
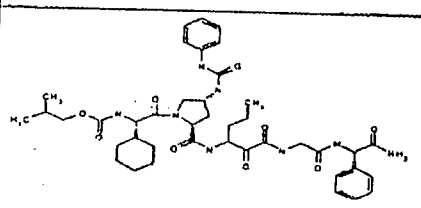
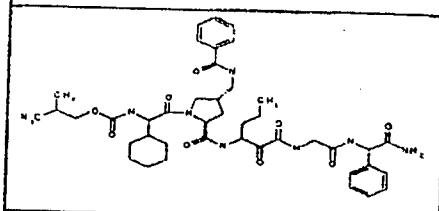
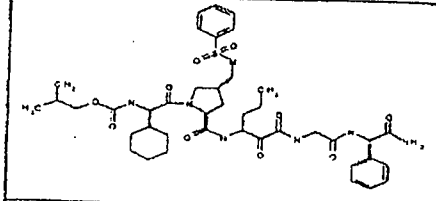
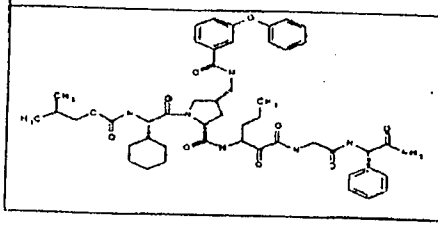
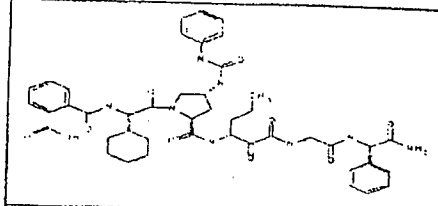
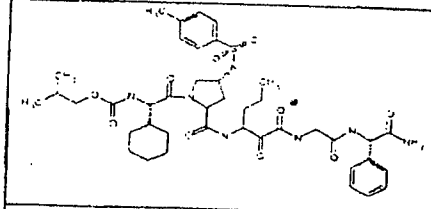
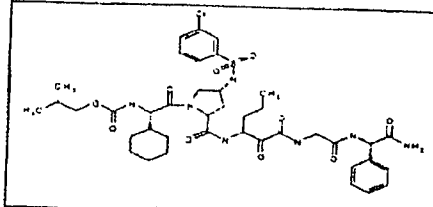
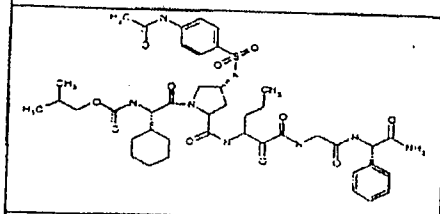
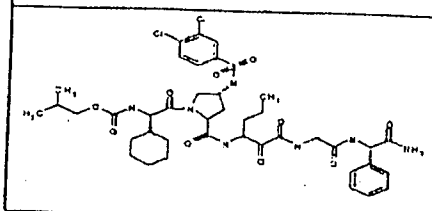
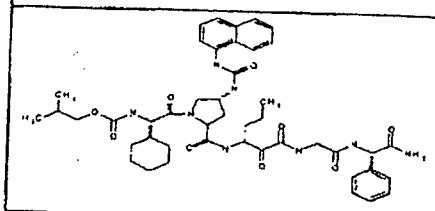
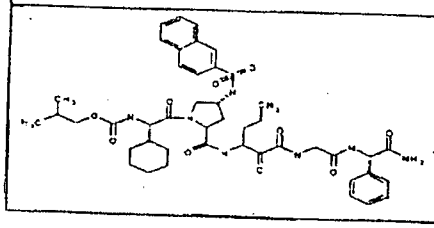
356		726.9214
357		726.9214
358		580.7279
359		639.799
360		538.6902
361		562.7562
362		566.7444

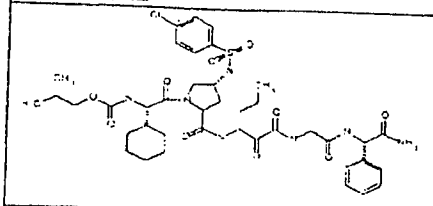
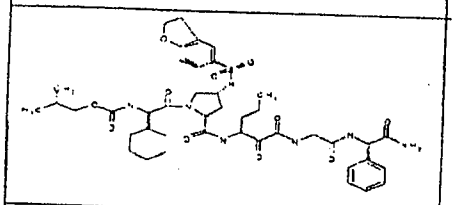
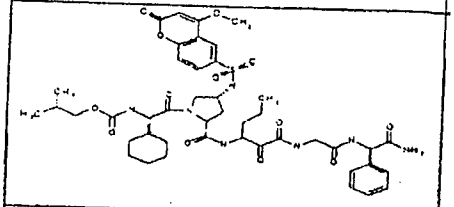
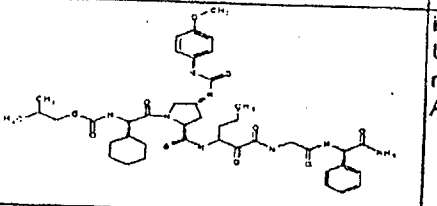
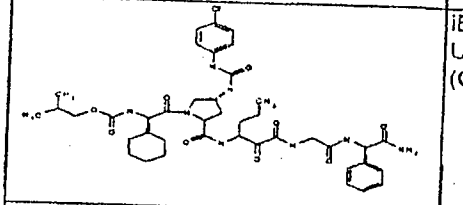
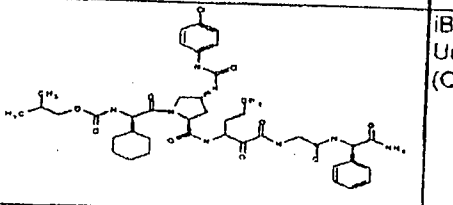
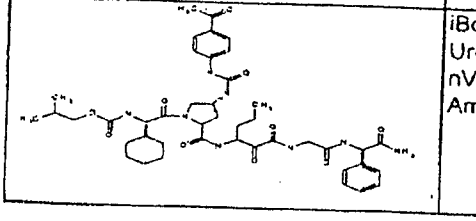
Tabla 4

001939

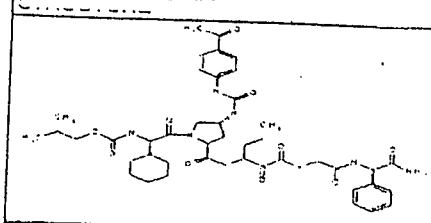
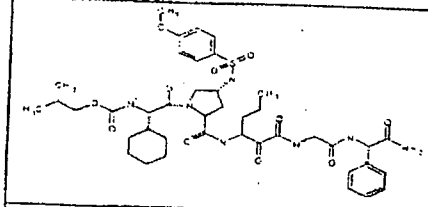
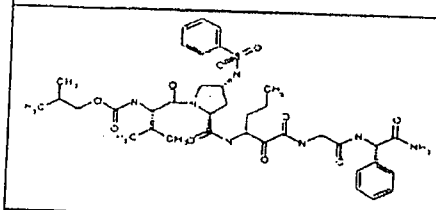
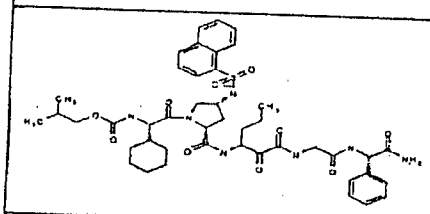
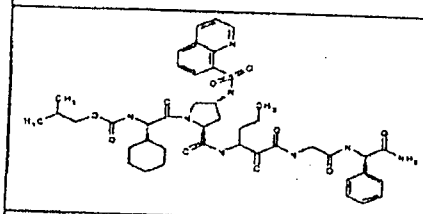
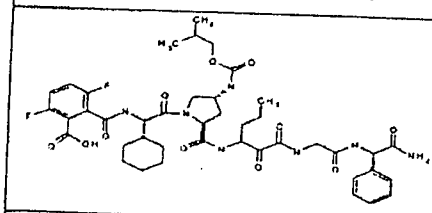
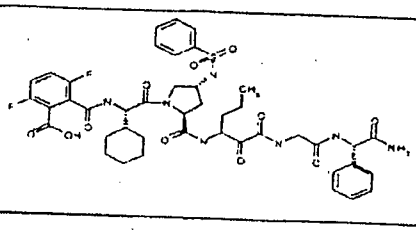
ESTRUCTURA	NOMBRE	Rango Ki*
	iBoc-G(Chx)-P(4t-NHiBoc)-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	A
	(2-CO2)PhCO-G(Chx)-P(4t-MeNHCOPh(3-OPh)-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	A
	iBoc-G(Chx)-P(4t-NHSO2Ph)-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	A
	iBoc-G(Chx)-P(4t-UreaPh)-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	A
	iBoc-G(Chx)-P(4t-MeNHCOPh)-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	A
	iBoc-G(Chx)-P(4t-MeNHSO2Ph)-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	A
	iBoc-G(Chx)-P(4t-MeNHCOPh(3-OPh))-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	B

ESTRUCTURA	NOMBRE	Rango Ki*
	(2-CO2)PhCO-G(chx)-P(4t-UreaPh)-nV-(CO)-G-G(ph)-Am	C
	iBoc-G(Chx)-P(4t-NHSO2-(4Me)Ph)-nV(CO)-G-G(Ph)-Am	B
	iBoc-G(Chx)-P(4t-NHSO2-(3Cl)Ph)-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	B
	iBoc-G(Chx)-P(4t-NHSO2-(4-NHAc)Ph)-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	A
	iBoc-G(Chx)-P(4t-NHSO2-(3,4-diCl)Ph)-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	B
	iBoc-G(Chx)-P(4t-Urea-1-Np)-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	B
	iBoc-G(Chx)-P(4t-NHSO2-2-Np)-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	B

001971

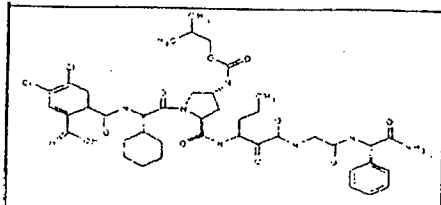
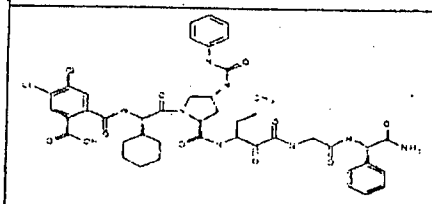
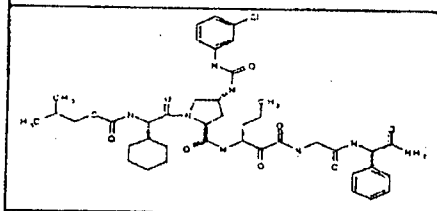
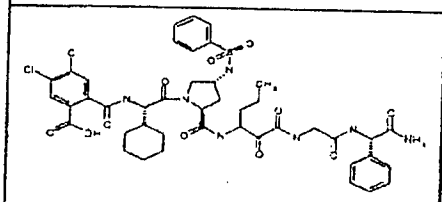
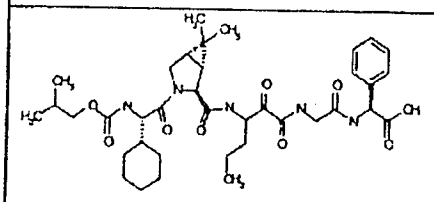
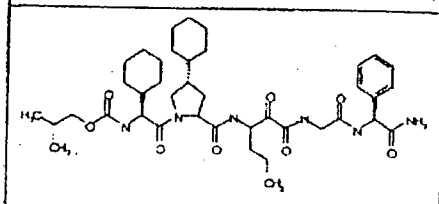
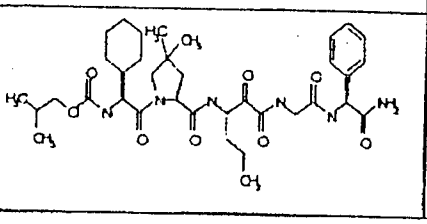
ESTRUCTURA	NOMBRE	Rango Kt*
	iBoc-G(Chx)-P(4t-NHSO2-(4Cl)Ph)-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	B
	iBoc-G(Chx)-P(4t-NHSO2-5(2,3-dihidrobenzofuran))-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	B
	iBoc-G(Chx)-P(4t-NHSO2-6(4-Ome)Cumarin)-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	B
	iBoc-G(Chx)-P(4t-Urea-Ph(4-OMe))-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	A
	iBoc-G(Chx)-P(4t-Urea-Ph(4-Cl))-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	B
	iBoc-G(Chx)-P(4t-Urea-Ph(4-Cl))-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	C
	iBoc-G(Chx)-P(4t-Urea-Ph(4-Ac))-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	B

001972

ESTRUCTURA	NOMBRE	Rango Ki*
	iBoc-G(Chx)-P(4t-Urea-Ph(4-Ac))-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	B
	iBoc-G(Chx)-P(4t-NHSO2-Ph(4-OMe))-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	B
	iBoc-V-P(4t-NHSO2-Ph)-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	B
	iBoc-G(Chx)-P(4t-NHSO2-1Np)-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	B
	iBoc-G-(Chx)-P(4t-NHSO2-8-Quinolin)-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	B
	(2,5-diF-6-CO2)PhCO-G(Chx)-P(4t-NH-iBoc)-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	A
	(2,5-diF-6-CO2)PhCO-G(Chx)-P(4t-NHSO2-Ph)-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	A

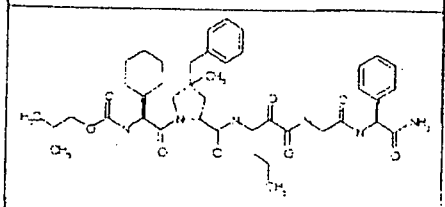
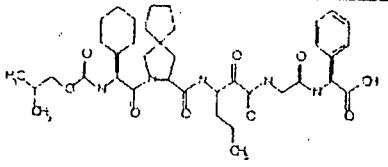
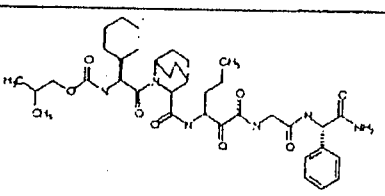
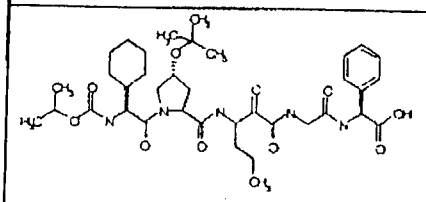
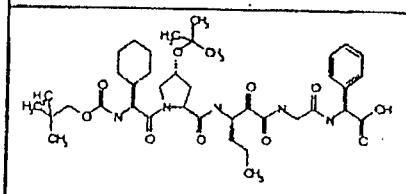
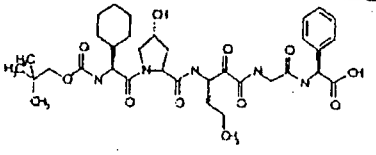
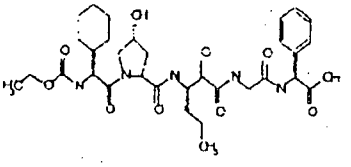
363

001973

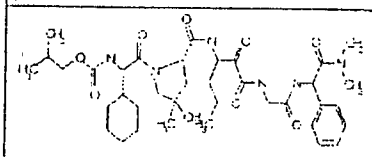
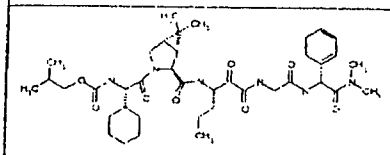
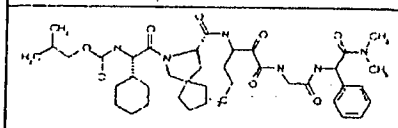
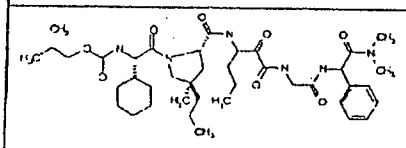
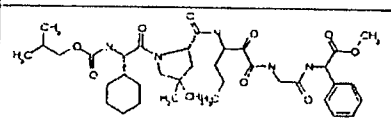
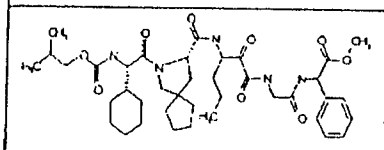
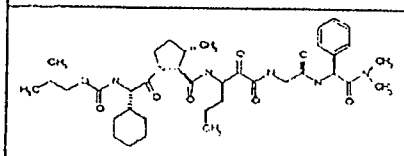
ESTRUCTURA	NOMBRE	Rango Ki*
	(3,4-diCl-6-CO2)PhCO-G(Chx)-P(4t-NH-iBoc)-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	A
	(3,4-diCl-6-CO2)PhCO-G(Chx)-P(4t-UreaPh)-nV(CO)-G-G(Ph)-Am	A
	iBoc-G(Chx)-P(4t-Urea-(3-Cl)Ph)-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	B
	(3,4-diCl-6-CO2)PhCO-G(Chx)-P(4t-NHSO2-Ph)-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	A
	iBoc-G(Chx)-P(3,4 iPr)-nV-(CO)-G-G(Ph)-OH	A
	iBoc-G(Chx)-P(4t-Chx)-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	B
	iBoc-G(Chx)-P(4-diMe)-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	A

364

001974

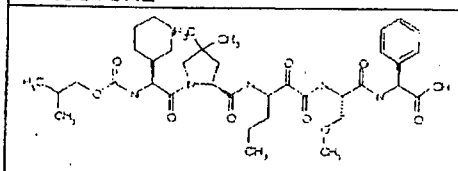
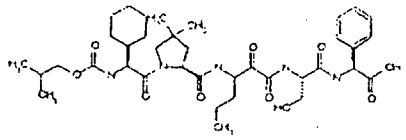
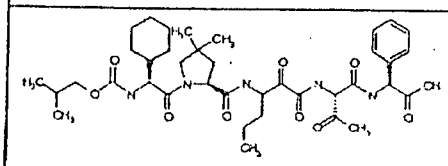
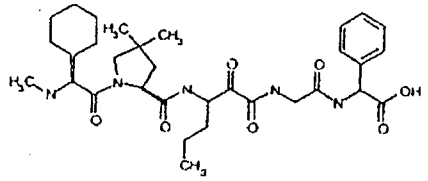
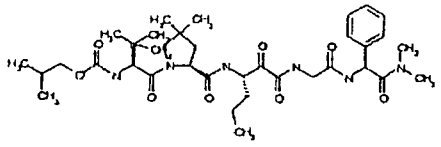
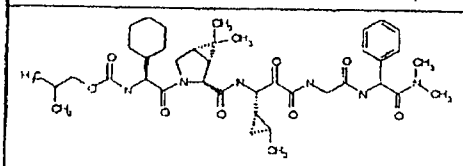
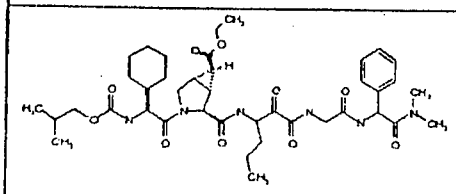
ESTRUCTURA	NOMBRE	Rango Ki*
	iBoc-G(Chx)-P(4-Bn,4-Me)-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	B
	iBoc-G(Chx)-P(4-espirociclopentan)-nV-(CO)-G-G(Ph)-OH	A
	iBoc-G(Chx)-2-Azabiciclo[2.2.2]octan-3-CO-nV-(CO)-G-G(Ph)-Am	B
	iPrOCO-G(Chx)-P(4-OtBu)-nV-(CO)-G-G(Ph)-OH	A
	Neopentoxi(CO)-G(Chx)-P(4-OtBu)-nV-(CO-G-G(Ph)-OH	B
	Neopentoxi(CO)-G(Chx)-P(OH)-nV-(CO-G-G(Ph)-OH	B
	Etoxi(CO)-G(Chx)-P(OH)-nV-(CO)-G-G(Ph)OH	B

001975

ESTRUCTURA	NOMBRE	Rango Ki*
	iBoc-G(Chx)-P(4,4 diMe)-nV-(CO)- G-G(Ph)-N(Me)2	A
	iBoc-G(Chx)-P(3,4 iPr)-nV-(CO)- G-G(Ph)-N(Me)2	A
	**iBoc-G(Chx)-P(4-espirociclopentan)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2**	A
	iBoc-G(Chx)-P(4c-Me,4t-Pr)- nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	iBoc-G(Chx)-P(4,4 diMe)-nV-(CO)- G-G(Ph)-OMe	A
	**iBoc-G(Chx)-P(4-espirociclopentan)-nV-(CO)-G-G(Ph)-OMe**	A
	iBoc-G(Chx)-P(3t-Me)-nV-(CO)- G-G(Ph)-N(Me)2	A

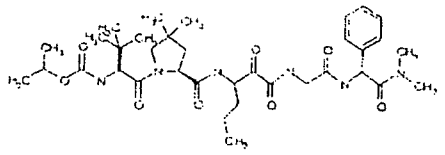
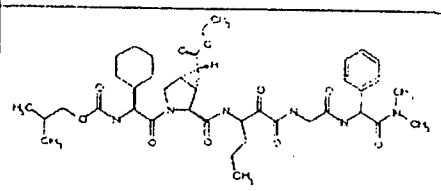
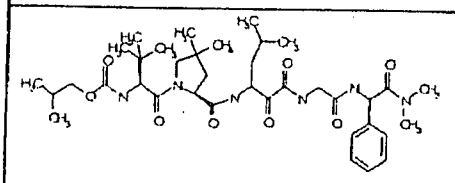
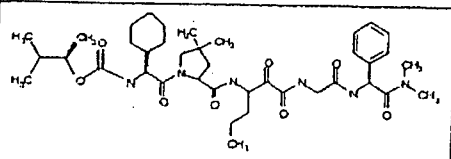
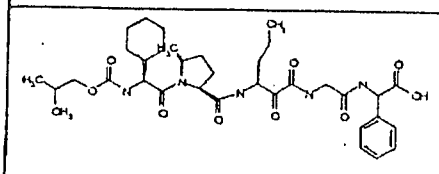
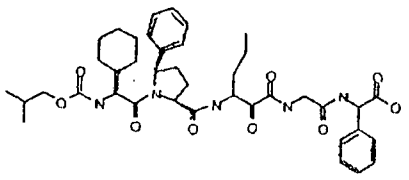
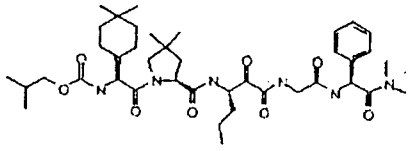
366

001976

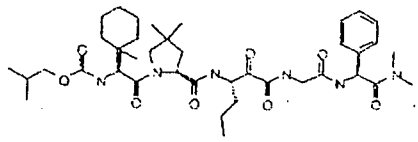
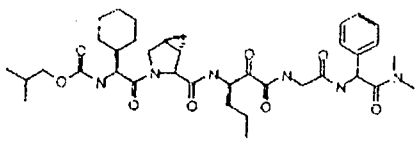
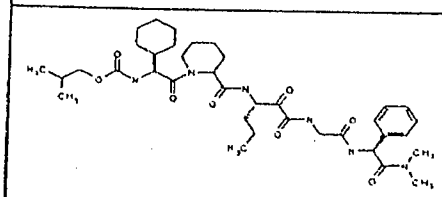
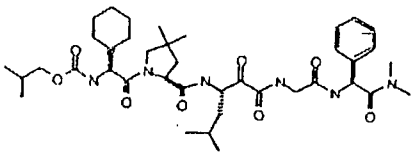
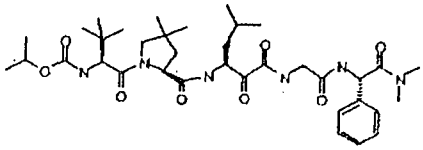
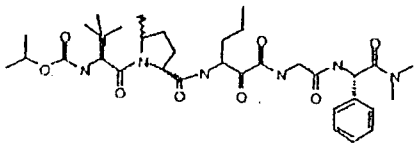
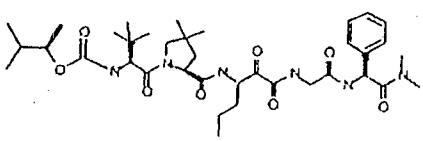
ESTRUCTURA	NOMBRE	Rango Ki*
	iBoc-G(Chx)-P(4,4 diMe)-nV-(CO)-S(Me)-G(Ph)-OH	A
	iBoc-G(Chx)-P(4,4 diMe)-nV-(CO)-S-G(Ph)-OH	B
	iBoc-G(Chx)-P(4,4 diMe)-nV-(CO)-G(Ac)-G(Ph)-OH	C
	N-Me-G(Chx)-P(4,4-diMe)-nV-(CO)-G- G(Ph)-CO2H	C
	iBoc-G(tBu)-P(4,4-diMe)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	**iBoc-G(Chx)-P(3,4-(diMe-ciclopropil))-G((S,S)-Me-ciclopropil)-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)**	A
	iBoc-G(Chx)-P(6S-CEM)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A

367

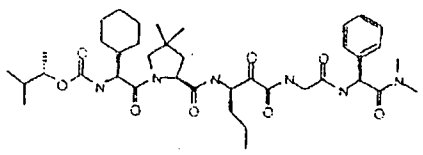
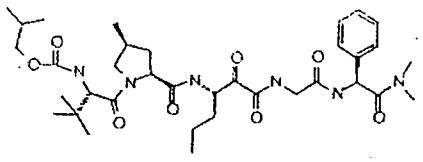
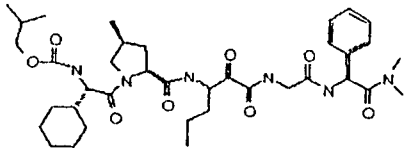
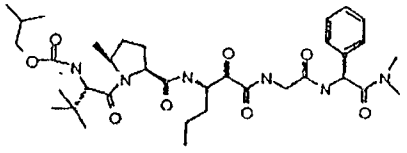
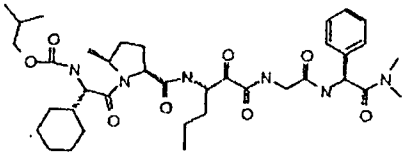
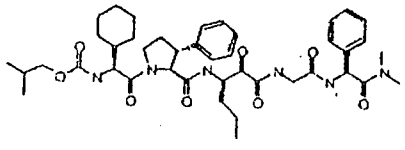
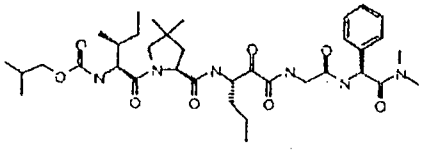
001977

ESTRUCTURA	NOMBRE	Rango Ki*
	iPoc-G(tBu)-P(4,4-diMe)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	iBoc-G(Chx)-P(6R-CEM)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	iBoc-G(tBu)-P(4,4-diMe)-L-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	((R)-1-Me-iBoc)-G(Chx)-P(4,4-diMe)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	iBoc-G(Chx)-P(5-c/t-Me)-nV-(CO)-G-G(Ph)-CO2H	A
	iBoc-G(Chx)-P(5-cis-Ph)-nV-(CO)-G-G(Ph)-CO2H	B
	iBoc-G(4,4-diMeChx)-P(4,4-diMe)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A

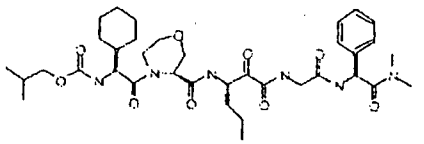
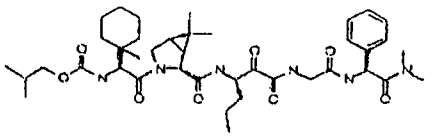
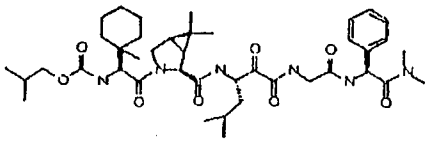
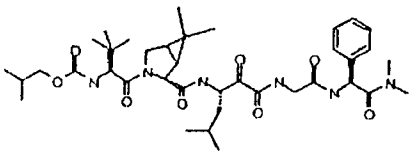
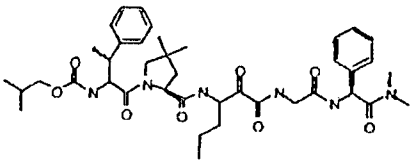
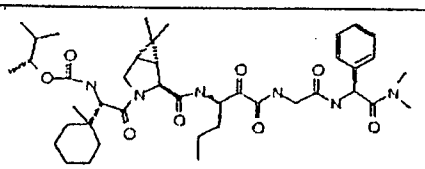
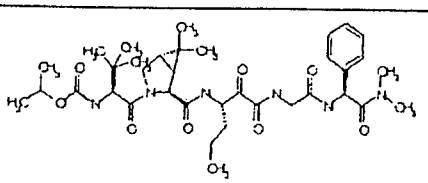
001978

ESTRUCTURA	NOMBRE	Rango Ki*
	iBoc-G(1-MeChx)-P(4,4-diMe)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	iBoc-G(Chx)-P(3,4-CH2)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	iBoc-Chg-Pip-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	C
	iBoc-G(Chx)-P(4,4-diMe)-L-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	iPoc-G(tBu)-P(4,4-diMe)-L-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	iPoc-G(tBu)-P(5-c/t-Me)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	((R)-1-Me-iBoc)-G(tBu)-P(4,4-diMe)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A

001979

ESTRUCTURA	NOMBRE	Rango KI*
	(S)-1-MeiBoc-G(Chx)-P(4,4-diMe)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	iBoc-G(tBu)-P(4-cis-Me)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	iBoc-G(Chx)-P(4-cis-Me)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	iBoc-G(tBu)-P(5-cis-Me)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	iBoc-G(Chx)-P(5-cis-Me)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	iBoc-G(Chx)-P(t-3Ph)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	B
	iBoc-allo(Ile)-P(4,4 diMe)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A

001980

ESTRUCTURA	NOMBRE	Rango Ki*
	iBoc-G(Chx)-Pip(4-morfolino)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	B
	iBoc-G(1-MeChx)-P[3,4-(diMe-ciclopropil)]-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	iBoc-G(1-MeChx)-P[3,4-(diMe-ciclopropil)]-L-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	iBoc-G(tBu)-P[3,4-(diMe-ciclopropil)]-L-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	iBoc-eritro-D,L-F(beta-Me)-P(4,4-diMe)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	((R)-1-Me)iBoc-G(1-MeChx)-P[3,4-(diMe-ciclopropil)]-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	iPoc-G(tBu)-P[3,4-(diMe-ciclopropil)]-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A

371

001981

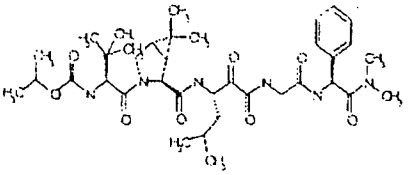
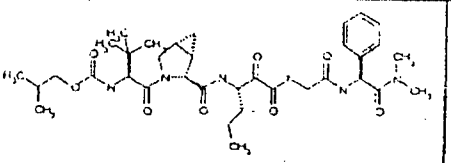
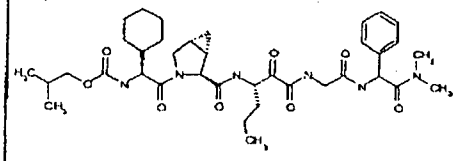
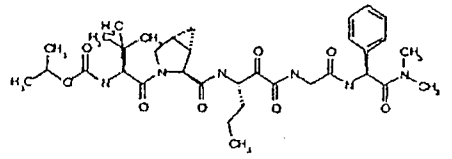
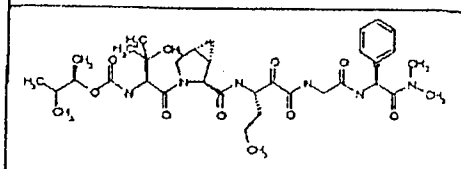
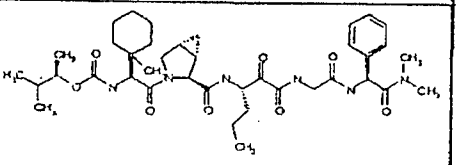
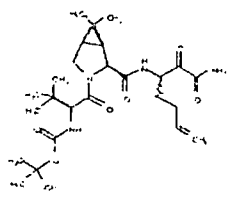
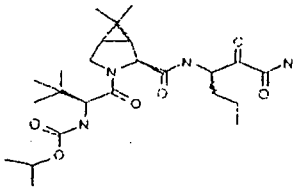
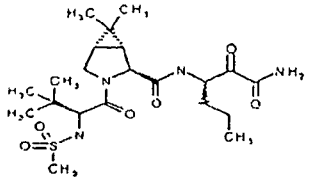
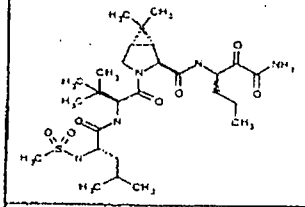
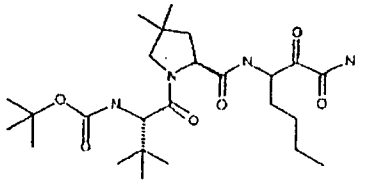
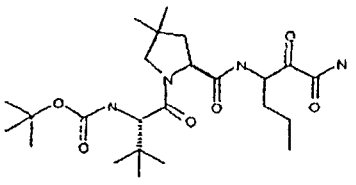
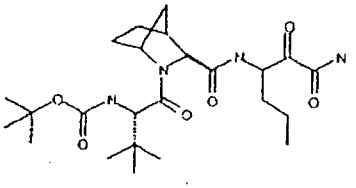
ESTRUCTURA	NOMBRE	Rango Ki*
	iPoc-G(tBu)-P[3,4-(diMe-ciclopropil)]-L-(CO)-G-G(Ph)N(Me)2	A
	iBoc-G(tBu)-P(3,4-CH2)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	iBoc-G(Chx)-P(3,4-CH2)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	iPoc-G(tBu)-P(3,4-CH2)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	((R)-1-Me)iBoc-G(tBu)-P(3,4-CH2)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A
	((R)-1-Me)iBoc-G(1-MeChx)-P(3,4-CH2)-nV-(CO)-G-G(Ph)-N(Me)2	A

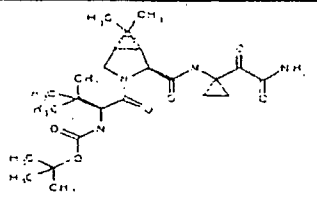
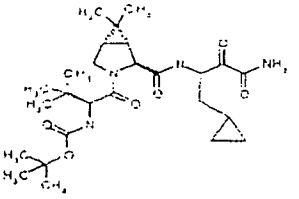
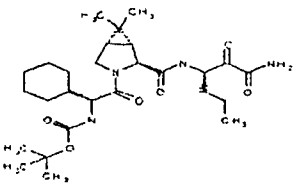
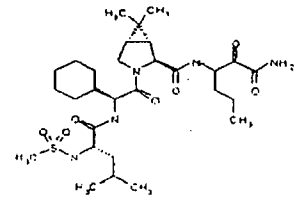
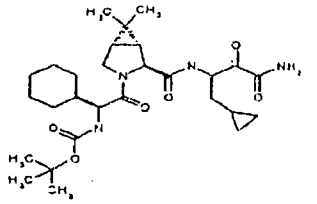
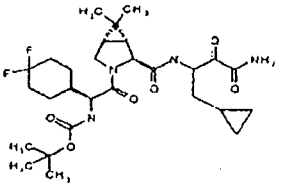
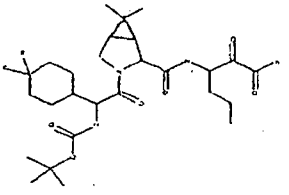
Tabla 5

001982

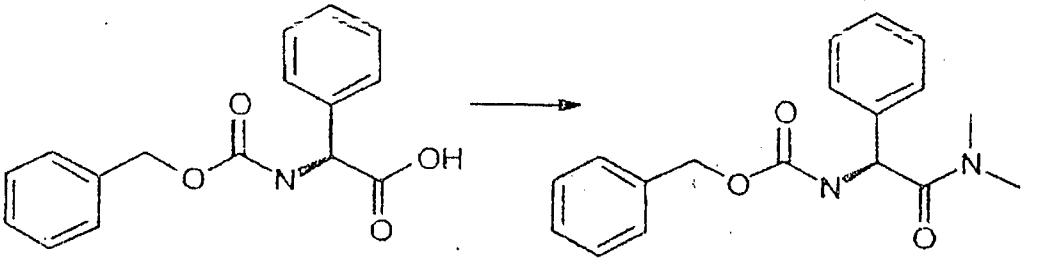
Estructura	PM	Rango Ki*
	507	B
	481	B
	473	C
	586	B
	497	C
	483	C
	481	C

373

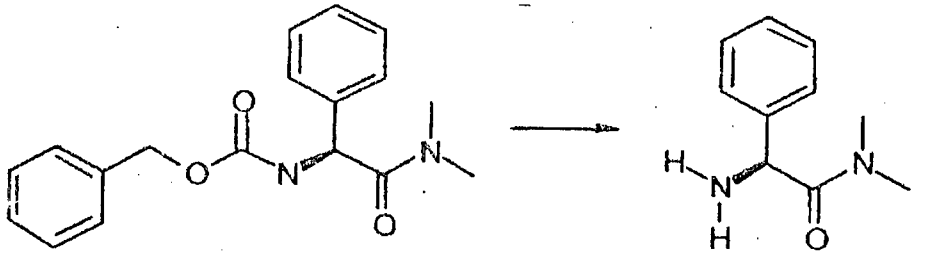
001983

	479	Б
	507	А
	521	А
	612	А
	533	А
	569	А
	557	В

001831



N-benciloxicarbonil-L-fenilglicina (25 g, 88 mmols) se disolvió en THF (800 mL) y se enfrió hasta -10°C. Se agregaron N-metilmorfolina (9,7 mL, 88 mmols) e isobutilcloroformiato (11,4 mL, 88,0 mmols) y la mezcla se dejó en agitación durante 1 minuto. Se agregó dimetilamina (100 mL, 2M en THF) y la reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para obtener N-benciloxicabonil-L-fenilglicina dimetilamida (32,5 g) como un aceite amarillo.



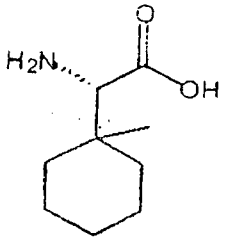
Paso 2. Síntesis de L-fenilglicina dimetilamida (H-Phg-NMe2):

La N-benciloxicarbonil-L-fenilglicina dimetilamida (32,5 g) obtenida en el paso anterior se disolvió en metanol (750 ml) y se agregó paladio al 10% en carbono activado (3,3 g). Esta mezcla se hidrogenó en un aparato Parr a 35 psi hidrógeno durante 2 Horas. La mezcla de reacción se filtró y el solvente se removió al vacío y el residuo se recristalizó a partir de metanol-hexanos para obtener dimetilamida de fenilglicina (26 g) como un sólido blanco grisáceo. El ee

001832

de este material se determinó en >99% por medio del análisis de HPLC del derivado de 2,3,4,6-tetra-O-acetlglucopiranosiltioisocianato.

Ejemplo XVI. Síntesis de (1-metilciclohexil) alucina:



Paso 1. 1-metil-1-hidroximetilciclohexano

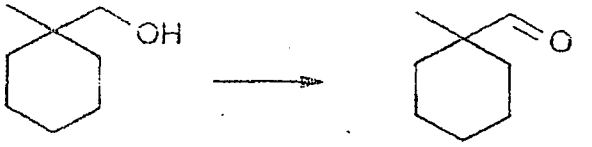


A una solución de 1-metil-1-hidroxicarbonilciclohexano (10 g, 70 mmol) en tetrahidrofurano(300 mL) a 0°C se agregó diborano 1M en tetrahidrofurano (200 mL, 200 mmol) durante 90 minutos. El baño de enfriamiento se removió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos días. El borano restante se inactivó mediante la lenta incorporación de bisulfato de sodio saturado (10 mL) durante 90 min. con frío. El bisulfato de sodio saturado adicional (200 mL) se agregó y luego de 20 min. de agitar la capa acuosa se removió. La capa orgánica se lavó con agua y cloruro de sodio saturado, se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash mediante el uso de éter dietílico al 20% en hexanos para dar 1-metil-1-hidroximetilciclohexano (6,17 g, 48 mmol, 69%).

Paso 2. 1-metilciclohexilcarboxaldehído:

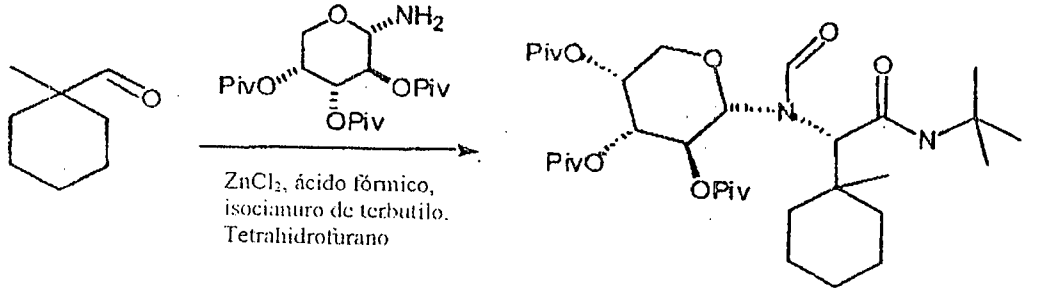
293

001833



A una solución de 1-metil-1-hidroximetilciclohexano (6,17 g, 48 mmol) y trietilamina (20,1 mL, 144 mmol) en diclorometano (150 mL) a 0°C, se agregó una solución de complejo de trióxido de sulfuro y piridina (22,9 g, 144 mmol) en dimetilsulfóxido (150 mL) durante 15 min. El baño de enfriamiento se dejó entibiar hasta temperatura ambiente durante dos horas, momento en cual la mezcla de reacción se vertió en salmuera con hielo (400 mL). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (200 mL). Las capas orgánicas combinadas se diluyeron con hexanos (600 mL) y se lavó con HCl 1M (2 x 150 mL), cloruro de sodio saturado (2 x 100 mL), se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash para dar 1-metilciclohexilcarboxaldehído (1,77 g, 13,8 mmol, 29%).

Paso 3. Síntesis de N-formil-N-glicosil-1-metilciclohexil-ter-butilamida



La síntesis de la 2,3,4-tri-O-pivaloil- -D-arabinosilamina se realizó de acuerdo con el procedimiento publicado (Kunz. H.; Pfrengle, W.; Ruck, K.; Wilfried, S. *Synthesis (1991)* 1039-1042).

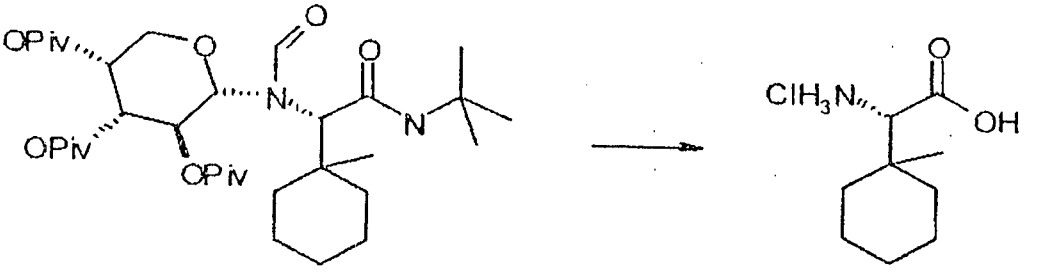
A una solución de 1-metilciclohexilcarboxaldehído (1,17 g, 8,34 mmol), 2,3,4-tri-O-pivaloil- -D-arabinosilamina (8,3 g, 20,7 mmol), ácido fórmico (850 µL,

224

001834

22,2 mmol) y ter-butilisocianuro (2.4 mL, 21.2 mmol) en tetrahidrofurano (170 mL) a -30 °C se agregó cloruro de zinc 0,5M en tetrahidrofurano (41 mL, 20,57 mmol). La solución se agitó a -20 °C durante 3 días, luego se concentró. El residuo se diluyó con CH_2Cl_2 (500 mL), se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2 x 500 mL), agua (500 mL). La capa orgánica se secó, filtró y concentró para dar un aceite claro. La cromatografía flash (acetato de etilo en hexanos al 20%) suministró el producto puro (4,3 g, 6,6 mmol, 33%)

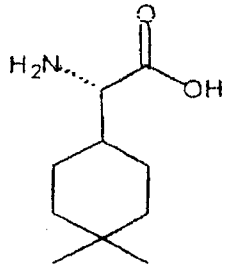
Paso 4. Síntesis de (1-metilciclohexil)glicina:



Una solución del producto obtenido en el paso 3 anterior (4.3 g, 6.6 mmol) en diclorometano (30 mL) y HCl metanólico anhidro saturado (30 mL) se agitó durante la noche. La solución se concentró y el residuo se disolvió en agua (100 mL) y se lavó con pentano (2 x 100 mL). La capa acuosa se concentró y el residuo se disolvió en HCl 6N (50 mL) y se calentó a reflujo durante 30 horas. La solución se concentró para dar el clorhidrato de (1-metilcilohexil)glicina (790 mg, 3,82 mmol, 58%).

Ejemplo XVII. Síntesis de (4,4-dimetilciclohexil)glicina:

001835

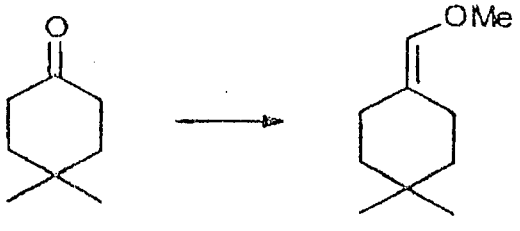


Paso 1. Síntesis de 4,4-dimetilciclohexanona:



Una mezcla de 4,4-dimetilciclohex-2-en-1-ona (12 mL, 91,2 mmol) y 10% Pd tipo Degussa en carbono (2 g) se hidrogenó a 40 psi durante 18 horas. La mezcla se filtró y se concentró (^{1}H NMR mostró una mezcla de cetona y alcohol en una relación de 5:3). La mezcla se disolvió en acetona (400 mL) y se enfrió hasta 0°C. Se agregó reactivo de Jones (40 mL) durante 30 min. y el baño de enfriamiento se removió. Luego de 2 días el exceso de acetona se evaporó y el residuo resultante se disolvió en agua y éter dietílico. La capa de éter se lavó con agua hasta que no tuvo color, se secó, filtró y concentró para dar 4,4-dimetilciclohexanona (7,4 g, 58,6 mmol, 64%).

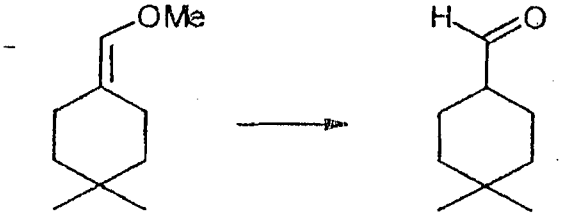
Paso 2. Síntesis del éter enol metílico de 4,4dimetilciclohexilcarboxaldehído:



001836

A una solución de cloruro de metoximetil trifenilfosfonio (8,6 g) en tetrahidrofurano (125 mL) a 0°C se agregó n-butillitio (1,6M en hexanos, 14,3 mL) durante 10 min. Luego de 30 min. la mezcla de reacción se enfrió hasta -78°C y una solución de 4,4-dimetilciclohexanona (2,45 g, 19,1 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) se agregó durante 20 min. Luego de 1 hora el baño de enfriamiento se removió y la reacción se entibió lentamente hasta 0°C. La reacción se diluyó con cloruro de amonio saturado (50 mL), acetato de etilo (100 mL) y hexanos (100 mL). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó, filtró y concentró. El residuo se agitó con hexanos (70 mL) durante 10 min. y se filtró. El filtrado se concentró y se sometió a cromatografía con el uso de acetato de etilo al 25% en hexanos para dar el compuesto del título (1,925 g, 12,5 mmol, 65%).

Paso 3: 4 4-dimetilciclohexilcarboxaldehido:

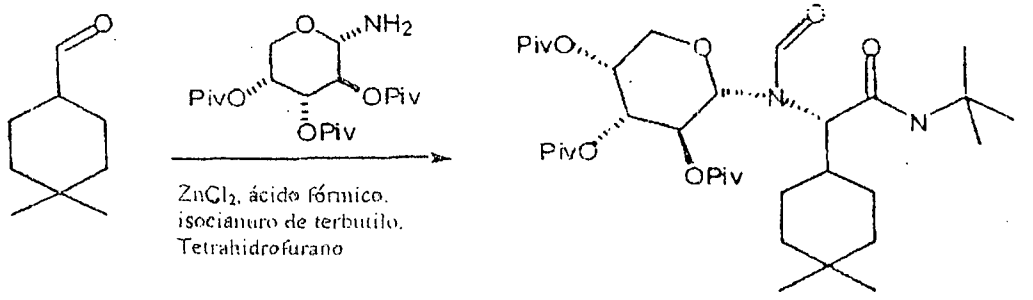


Una solución de el metil enol éter de 4,4dimetilciclohexilcarboxaldehído (1,925 g, 12,5 mmol) (Paso II anterior), tetrahidrofurano (100 mL) y HCl 6M (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con hexanos, éter dietílico, salmuera y agua. La capa orgánica se secó, filtró y concentró para dar 4,4-dimetilciclohexilcarboxaldehído (1,0 g, 7,1 mmol, 57%).

Paso 4. Síntesis de N-formil-N-glicosil- 4.4-dimetilciclohexil- ter-butilamida

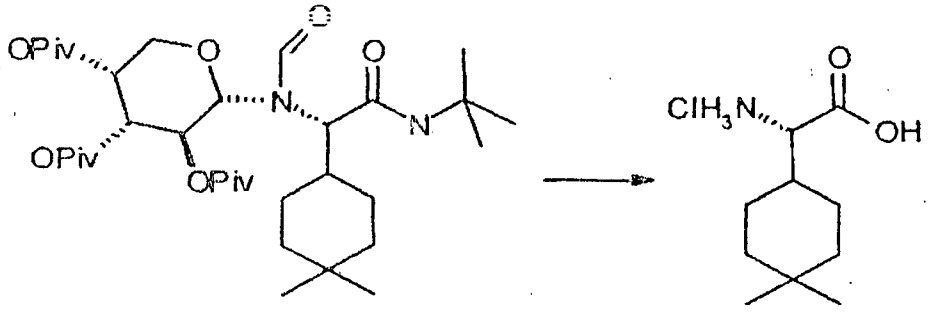
227

001837



A una solución de 4,4-dimetilciclohexilcarboxaldehído (1,17 g, 8,34 mmol), 2,3,4-tri-O-pivaloil-α-D-arabinosilamina (3,43 g, 8,55 mmol), ácido fórmico (350 µL, 9,17 mmol) y ter-butilisocianuro (990 µL, 8,76 mmol) en THF (70 mL) a -30 °C se agregó cloruro de zinc 0,5M en tetrahidrofurano (17 mL, 8,5 mmol). La solución se agitó a -20 °C durante 2 días, luego se concentró. El residuo se diluyó con diclorometano (200 mL), se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2 x 200 mL), agua (200 mL). La capa orgánica se secó, filtró y concentró para dar un aceite claro. La cromatografía flash (acetato de etilo al 20% en hexanos) suministró el producto puro (2,1 g, 3,3 mmol, 39%)

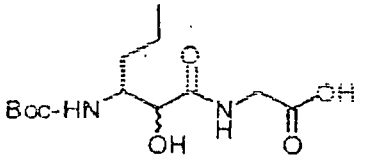
Paso 5. Síntesis de (4,4-dimetilcxclohexil)glicina:



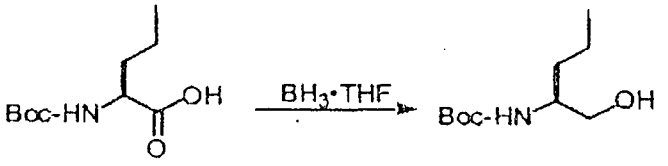
Una solución del producto Ugi obtenido en el paso 4 anterior (2,1 g, 3,3 mmol) en diclorometano (20 mL) y HCl metanólico anhidro saturado (20 mL) se agitó durante la noche. La solución se concentró y el residuo se disolvió en agua

(100 mL) y se lavó con pentano (2 x 100 mL). La capa acuosa se concentró y el residuo se disolvió en HCl 6N (40 mL) y se calentó a reflujo durante 30 horas. La solución se concentró para dar el clorhidrato de (1-metilciclohexil)glicina bruto (300 mg, 1,36 mmol, 41 %).

Ejemplo XVIII Síntesis de Boc-nVal-(CHOH)-Gli-OH:

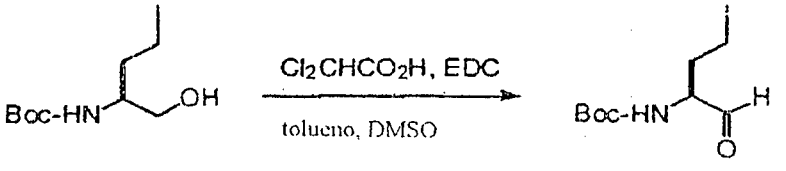


Paso 1. Preparación de Boc-norvalinol:



A una solución de Boc-norvalina (25,0 g, 0,115 mol) en tetrahidrofurano (461 mL), se enfrió hasta 0°C, se agregó el complejo borano/tetrahidrofurano (461 mL de una solución 1,0 M en tetrahidrofurano) por goteo. Luego de 1 hr a 0°C, la solución se entibió hasta temperatura ambiente durante un periodo de 1,5h. TLC indicó que la reacción estaba completa. Se agregó metanol para inactivar la reacción. La solución se concentró para producir el compuesto del título (22,56 g, 96%) como un jarabe espumoso. La TLC de los productos indicó pureza satisfactoria. R_f = 0,34 (40% acetato de etilo/hexanos).

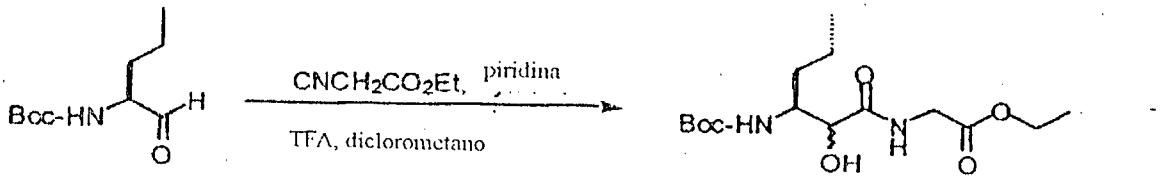
Paso 2. Preparación de Boc-norvalinal:



229
031839

A Boc-norvalinol (7,77 g, 38 mmol), en dimetilsulfóxido anhidro (153 mL) y tolueno (153 mL) se agregó EDC (73,32 g, 382 mmol). Luego de que la solución se enfrió hasta 0°C, se agregó ácido dicloroacético (15,8 mL, 191 mmol) por goteo. Luego de completar la adición, la reacción se agitó durante 15 min. La solución se dejó entibiar hasta temperatura ambiente durante un período de 2h. La mezcla de reacción se concentró para remover el tolueno, luego se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó en forma sucesiva con bisulfato de sodio 1N, bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener Boc-norvalinal bruto que se usó directamente en el paso siguiente. TLC R_f = 0,84 (acetato de etilo al 40%/hexanos).

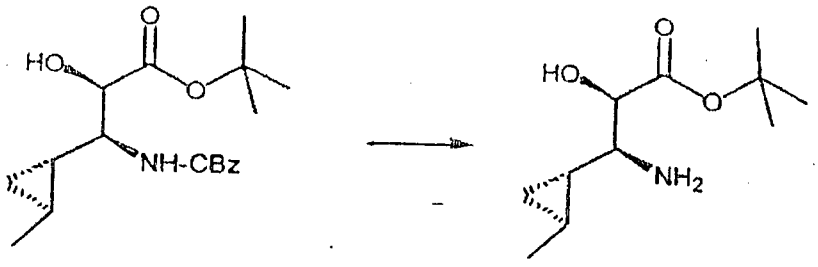
Paso 3. Síntesis de Boc-nVal-(CHOH)- Gli-OEt:.



A una solución del Boc-norvalinal bruto (4,18 g, 20,77 mmol) en diclorometano (83 mL) se agregó etilisocianoacetato (2,72 ml, 24,93 mmol) y piridina (6,72 ml, 83,09 mmol). Luego de que la solución se enfrió hasta 0°C, ácido trifluoroacético (4,15 ml, 41,54 mmol) se agregó por goteo. Luego de agitar durante 1 hr, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas mientras se permitió que el solvente de la mezcla de reacción en un recipiente no cubierto se evapore en condiciones ambientales. La mezcla de reacción se concentró, luego se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó en forma sucesiva con bisulfato de sodio 1N, bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash eluyendo con acetato de etilo al 20% a 40%/hexanos para obtener 2.8 g del compuesto del título como un jarabe amarillo. La

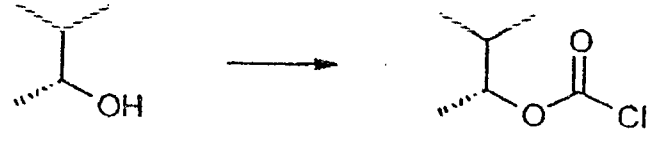
anterior en n-propanol (48 mL). Finalmente, se agregó osmato de potasio (110 mg, 0,30 mmol) en agua (2 mL) y la solución desarrolló muy rápido un color verde oscuro que persistió durante 4 horas. Luego de 6 horas sulfato de sodio saturado (50 mL) se agregó y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La cromatografía flash con acetato de etilo al 20% en hexanos produjo el amino ter-butiléster protegido con cBz como un sólido blanco (316 mg).

Paso 3:



Una mezcla de amino ter-butiléster protegido con cBz (316 mg, 0,9 mmol) y 32 mg de paladio al 10% en carbono en 9 mL metanol se hidrogenó durante 8 horas. La mezcla se filtró y se concentró para obtener la amina libre como un aceite claro (195 mg).

Ejemplo XX. Síntesis de cloroformiato de 1R,2-dimetilPropilo:



Al 2R-hidroxi-3-metilbutano disponible en el mercado (410 mg, 4,65 mmol) se agregó una solución de fosgeno al 20% en tolueno (1 mL, 2 mmol). La solución se agitó durante 6 horas para generar el cloroformiato (2 mmol) que se

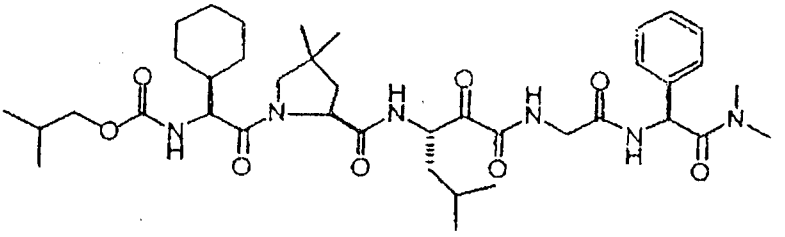
231

001841

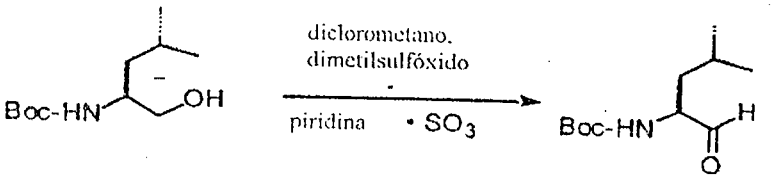
sometió a reacción directa en inmediatamente con la amina deseada. El S-isómero se sintetizó mediante el mismo procedimiento.

II) Síntesis de la fase de solución representativa de los inhibidores de HCV

Ejemplo XXI. Síntesis de la fase de solución de iBoc-G(Chx)-Pro(4,4-dimetil)-Leu-(CO)-Gli-Phg-dimetilamida:



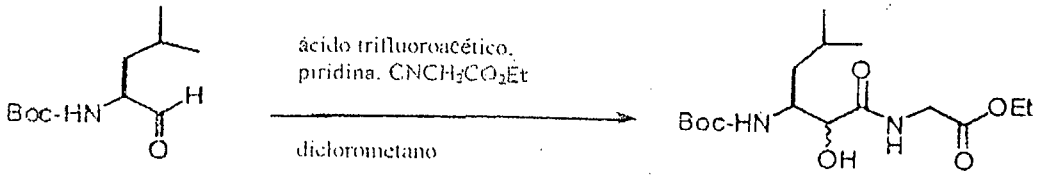
Paso 1. Síntesis de ter-butxloxicarbonil-leucinal (Boc-Leu-CHO):



A una solución de Boc-L-leucinol disponible en el mercado (Advanced Chem Tech) (0,78 g, 3,6 mmol) en diclorometano anhidro (17,5 ml) se agregó trietil amina (2 ml, 14,36 mmol) y la mezcla se enfrió hasta 0°C. Se agregó sulfóxido de dimetilo (17,5 ml) seguido de complejo de piridina trióxido de sulfuro (2,3 g, 14,36 mmol) y la reacción se agitó durante dos horas. TLC en 1:1 acetato de etilo: hexanos confirmó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se concentró y el residuo restante se diluyó con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con ácido clorhídrico 1M (2 x 75 ml) seguido de solución de bicarbonato de sodio saturado (2 x 75 ml) y salmuera (75 ml). La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró para producir 775 mg de producto.

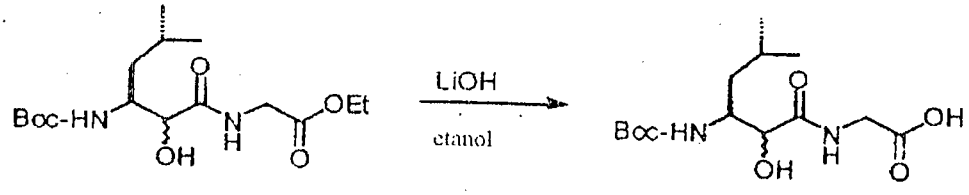
001842

Paso 2. Síntesis de éster etílico de Boc-2-hidroxi-3-amino-5-metil hexanoil-alucina (Boc-Leu-(CHOH)-Gli-OEt):



A una solución de aldehído de Boc-Leucina (0,77 g, 3,59 mmol) en diclorometano anhidro (24 ml) se agregó piridina anhidra (1,16 ml, 14,36 mmol) y etilisocianoacetato (0,4 ml, 4,66 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y ácido trifluoroacético (0,55 ml, 7/18 mmol) se agregó durante dos minutos. La mezcla de reacción se tapó y se agitó a 4 °C durante cuatro días, y a temperatura ambiente durante un día. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (350 ml) y se lavó dos veces cada una con porciones de 75 ml de ácido clorhídrico 1M, bicarbonato de sodio saturado y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se sometió a cromatografía flash en una columna de 2" x 6" de gel de sílice con el uso de acetato de etilo al 10% en hexanos (800 ml) seguido de 1:1 acetato de etilo en hexanos (800 ml). Las fracciones correspondientes al producto se reunieron y se concentraron para producir 980 mg (79%) de producto.

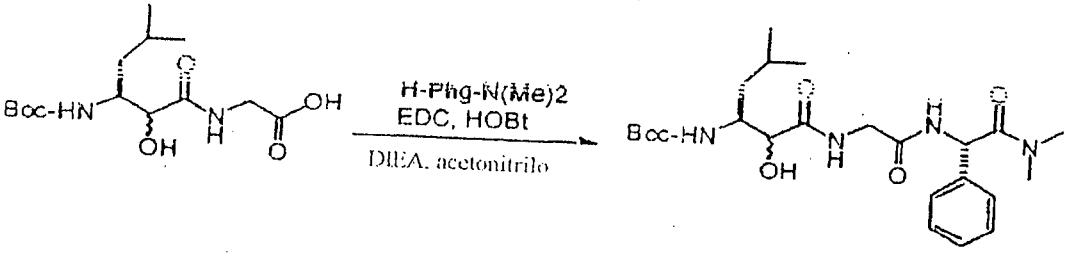
Paso 3. Síntesis de Boc-Leu(CHOH)-Gli-OH:



A una solución de Boc-Leu-(CHOH)-Gli-Oet (0,98 g, 2,83 mmol) en etanol (11,3 ml) se agregó hidróxido de litio 2M (4,25 ml) y la reacción se agitó durante

cinco horas a temperatura ambiente. El etanol se removió con presión reducida y la capa acuosa se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1M seguido de salmuera, se secó, se filtró y se concentró para producir 775 mg (86%) de producto como un sólido blanco.

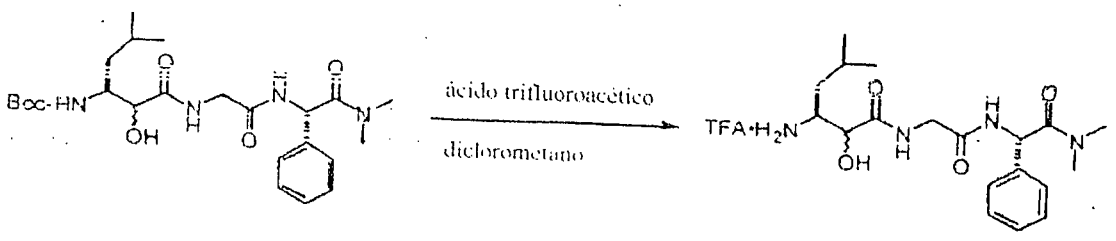
Paso 4. Síntesis de Boc-Leu-(CHOH)-Gli-Phg-dimetilamida:



A una solución de Boc-Leu-(CHOH)-Gli-OH (0,37 g, 1,18 mmol) en acetonitrilo (23 ml) se agregó en forma sucesiva dimetilamida de fenilglicina (obtenida en el Ejemplo XV, Paso 2), EDC (0,34 g, 1,76 mmol), N-hidroxibenzotriazol (HOBt) (0,18 g, 1,18 mmol) y diisopropiletilamina (DIEA) (0,82 ml, 4,7 mmol) y la reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo restante se diluyó con acetato de etilo y se lavó en forma sucesiva con dos porciones de 75 ml ácido clorhídrico 1M, bicarbonato de sodio saturado y salmuera. La capa orgánica luego se secó, se filtró y se concentró. El producto bruto se sometió a cromatografía flash en una columna de 2" x 6" de gel de sílice con el uso de 4:1 acetato de etilo: hexanos (700 ml) seguido de acetato de etilo (1000 ml) y metanol al 10% en diclorometano (600 ml). Las fracciones correspondientes al producto se reunieron y concentraron para producir 445 mg (80%) de un sólido blanco.

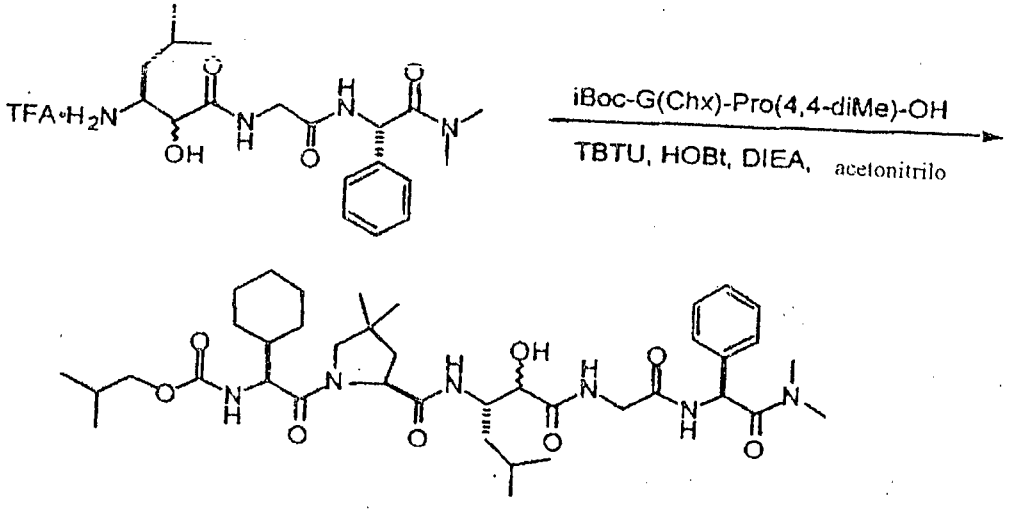
Paso 5 Síntesis de Sal de trifluoroacetato de H-Leu-(CHOH)-Gli-Phg-dimetilamida

001844



A una solución de Boc-Leu-(CHOH)-Gli-Phg-dimetilamida (70 mg, 0,146 mmol) en diclorometano (1 ml) se agregó ácido trifluoroacético (1 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se llevó al paso siguiente sin purificación adicional.

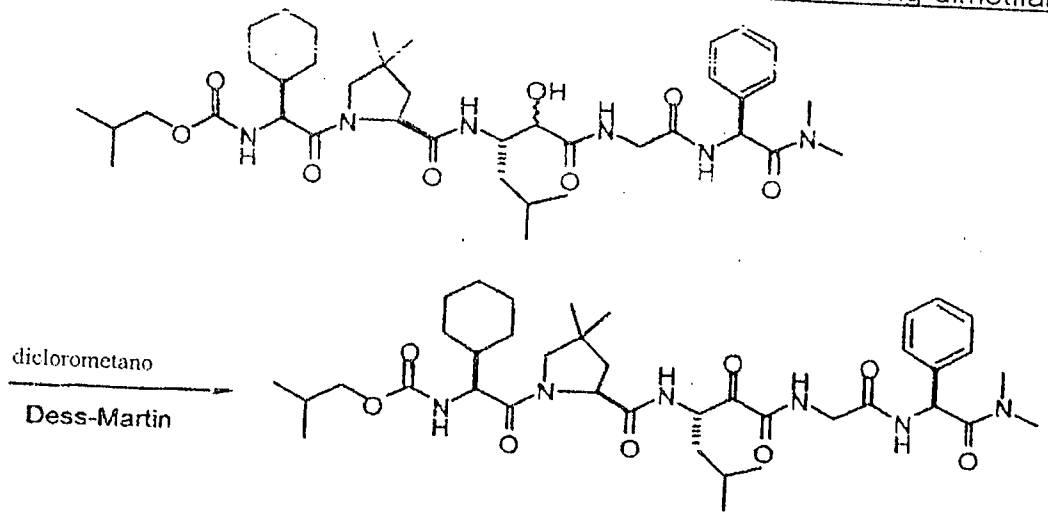
Paso. 6 Síntesis de iBoc-G(Chx)-Pro(4,4-dimetil)-Leu-(CHOH)-Gli-Phg-dimetilamida:



A una solución de iBoc-G(Chx)-P(4,4-diMe)-OH (Ejemplo XIV, paso 2) (53 mg, 0,148 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se agregó en forma sucesiva TFA.2HN-Leu(CHOH)Gli-Phg-NMe2 (61 mg, 0,148 mmol), N-Hidroxibenzotriazol (HOBt) (23 mg, 0,148 mmol), TBTU (71,5 mg, 0,222 mmol y diisopropiletilamina (103 l, 0,593 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se concentró. El residuo restante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 1M (2 x 5 ml), solución de bicarbonato de sodio saturado (2

x 5 ml), y salmuera (2 x 5 ml). La capa orgánica se secó, filtró y concentró. El producto (100 mg) se llevó al paso siguiente sin purificación adicional.

Paso 7. Síntesis de iBoc-G(Chx)-Pro(4,4-dimetil)-Leu- CO)-Gli-Phg-dimetilamida:



A una solución de iBoc-G(Chx)-Pro(4,4-dimetil)-Leu-(CHOH)-Gli-Phg-dimetilamida (30 mg, 0,04 mmol) en diclorometano (1 ml) se agregó el reactivo de Dess-Martin disponible en el mercado (Omega Chemical Company Inc.) (67,8 mg, 0,16 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla de reacción se concentró y el residuo restante se agitó en tiosulfato de sodio al 5%. Luego se diluyó con diclorometano y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con tiosulfato de sodio (4 x 3 ml), seguido de agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto bruto se disolvió en hexanos y alcohol isopropílico y se sometió a purificación por HPLC con el uso de una columna Kromasil 5 de fase normal de sílice (Fenomenex, 250 x 21.20 mm, tamaño de poros de 100 angstrom, partículas de gel de 5 µm) eluyendo con un gradiente a 30 minutos que consistía de 0 a 25% de alcohol isopropílico en hexanos (25 ml/minutos). Las fracciones correspondientes al producto se reunieron y concentraron. La

001846

liofilización del produjo 6,7 mg de polvo blanco. El especto de masa de baja resolución confirmó la masa deseada (MH+ = 741,4).

III) Síntesis de fase sólida: La síntesis de fase sólida es útil para la producción de pequeñas cantidades de ciertos compuestos de la presente invención. Como con la síntesis convencional de fase sólida de los péptidos, los reactores para la síntesis de fase sólida de peptidil cetoamidas están formados por un recipiente reactor con por lo menos una superficie permeable al solvente y reactivos disueltos, aunque no permeable a la resina de síntesis del tamaño seleccionado de malla. Dichos reactores incluyen recipientes de reacción de fase sólida de vidrio con un vidrio fritado sinterizado, tubos de polipropileno o columnas con frituras, o el reactor Kans™ fabricado por Irori Inc., San Diego CA. El tipo de reactor elegido depende del volumen de resina para fase sólida necesaria, y se pueden utilizar diferentes tipos de reactor en diferentes etapas de una síntesis. En los ejemplos posteriores se hará referencia a los siguientes procedimientos:

Procedimiento A: *Reacción por acoplamiento*: A la resina suspendida en N-metilpirrolidina (NMP) (10-15 mL/ gramo de resina) se agregó Fmoc-amino ácido (2 eq), HOAt (2 eq), HATU (2 eq) y diisopropiletilamina (4 eq). Se dejó que la mezcla reacciones durante 4-48 horas. Los reactivos se drenaron y la resina se lavó en forma sucesiva con dimetilformamida, diclorometano, metanol, diclorometano y éter dietílico (usar 10-15 mL de solvente/ gramo de resina). Luego la resina se secó al vacío.

Procedimiento B: *Desprotección de Fmoc*: La resina con Fmoc-desprotegido se trató con piperidina al 20% en dimetilformamida (10 mL de reactivo/ g de resina) durante 30 minutos. Los reactivos se drenaron y la resina se lavó en forma sucesiva con dimetilformamida, diclorometano, metanol, diclorometano y éter dietílico (usar 10 mL de solvente/ gramo de resina).

001847

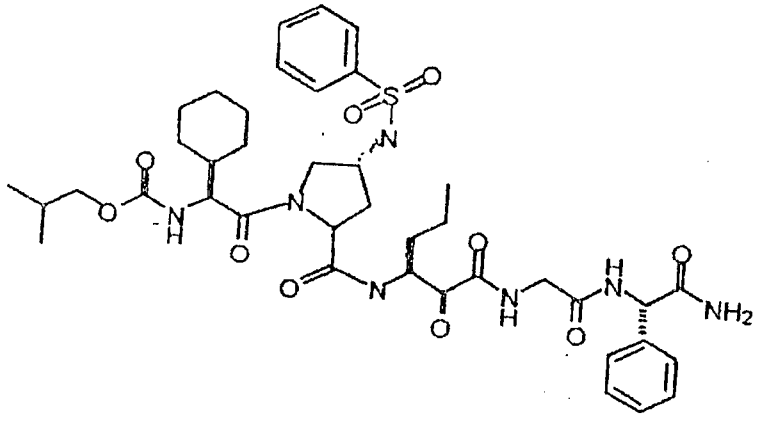
Procedimiento C: *Desprotección de Boc*: La resina con Boc desprotegido se trató con una mezcla de 1:1 de diclorometano y ácido trifluoroacético durante 20-60 minutos (10 mL de solvente/ gramo de resina). Los reactivos se drenaron y la resina se lavó en forma sucesiva con diclorometano, dimetilformamida, diisopropiletilamina al 5% en dimetilformamida, dimetilformamida, diclorometano, y dimetilformamida (10 mL de solvente/ gramo de resina).

Procedimiento D: *Hidrólisis de semicarbazona*: Se suspendió la resina en un cocktail de disociación (10 mL/ g de resina) que consistía de ácido trifluoroacético: ácido pirúvico: diclorometano: agua 9:2:2:1 durante 2 Horas. Los reactivos se drenaron y se repitió el procedimiento tres veces más. La resina se lavó en forma sucesiva con diclorometano, agua y diclorometano y se secó al vacío.

Procedimiento E: *Disociación de HF*: La resina de péptido-nVal(CO)-G-O-PAM seca (50 mg) se colocó en un recipiente de HF que contenía una pequeña vara de agitación. Se agregó anisol (10% del volumen total) como depurador. En presencia de ácido glutámico y amino ácidos de cisteína, también se agregaron tioanisol (10%) y 1,2-etanditiol (0,2%). El recipiente de HF luego se colgó en un aparato para HF (Immuno Dynamics) y el sistema se lavó con nitrógeno durante cinco minutos. Luego se enfrió hasta -70°C con un baño de hielo seco/ isopropanol. Luego de 20 minutos, se destiló HF hasta el volumen deseado (10 mL de HF/ g de resina). Se dejó proceder la reacción durante una hora y media a 0°C. El trabajo consistió en remover todo el HF con el uso de nitrógeno. Luego se agregó diclorometano a la resina y se agitó la mezcla durante cinco minutos. A esto le siguió el agregado de ácido acético al 20% en agua (4 mL). Luego de agitar durante 20 minutos, se filtró la resina con el uso de un embudo fritado se removió el diclorometano con presión reducida. El residuo restante y la mezcla se lavaron con hexanos (2x) para remover los depuradores. Mientras tanto, se

enjuagó la resina en 1 mL de metanol. La capa acuosa (HOAc al 20%) se agregó nuevamente a la resina y la mezcla se agitó durante cinco minutos y luego se filtró. Se removió el metanol con presión reducida y se liofilizó la fase acuosa. Luego se disolvió el péptido en metanol al 10-25% (que contenía ácido trifluoroacético al 0,1%) y se purificó por HPLC de fase inversa.

Ejemplo XXII Síntesis representativa en fase sólida de inhibidores de Hep C: (iBocG(Chx)-P(4t-NHSO2Ph)-nV-(CO)-G-G(Ph)-NH2)



Paso 1 Síntesis de Fmoc-nV-(dpsc)-Gli-OH:

A) Síntesis de isocianoacetato de alilo (pasos a-b a continuación):

a) Síntesis de sal de potasio del ácido osicianoacético:

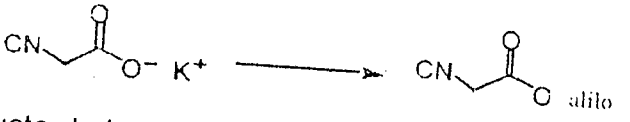


Se agregó etil isocianoacetato (96,6 ml, 0,88 mol) por goteo a una solución congelada de etanol (1,5 L) y hidróxido de potasio (59,52 g, 1,0 mol). La reacción se entibió lentamente hasta la temperatura ambiente. Luego de dos horas el producto precipitado se filtró en un embudo de vidrio y se lavó con varias porciones de etanol congelado. La sal de potasio del ácido isocianoacético

001849

obtenida de este modo se secó al vacío hasta obtener un sólido marrón dorado (99,92 g, 91,8%).

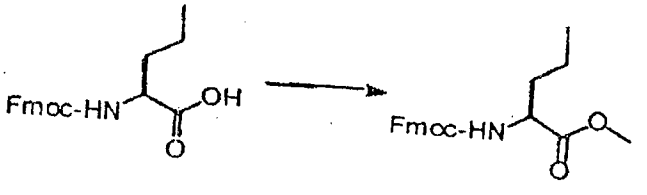
b) Síntesis de isocianoacetato de alilo:



Al el producto de la parte a (99,92 g, 0,81 mol) disuelto en acetonitrilo (810 ml) se agregó bromuro de alilo (92 ml, 1,05 mol). Luego de calentar a reflujo durante cuatro horas se obtuvo una solución de color marrón oscuro. La mezcla de reacción se concentró y el residuo restante se disolvió en éter (1,5 L) y se lavó tres veces con agua (500 ml). La capa orgánica se secó, filtró y concentró para obtener un jarabe marrón oscuro. El producto bruto se purificó por destilación al vacío a 7 mm Hg (98 C) hasta obtener un aceite claro (78,92 g, 78%). NMR δ ppm (CDCl3): 5,9 (m, 1H), 5,3 (m, 2H), 4,7 (d, 2H), 4,25 (s, 2H).

B) Síntesis de 9-fluorenilmetoxicarbonil-norvalinal (pasos a-c a continuación):

a) Síntesis de éster metílico de 9-fluorenilmetoxicarbonil-L-norvalina (Fmoc-nVal-OMe):

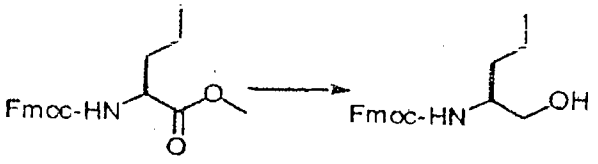


A una solución congelada de la Fmoc-norvalina disponible en el mercado (25 g, 73,75 mmol) en metanol anhidro (469 ml) se agregó cloruro de tionilo (53,76 ml, 737,5 mmol) durante una hora. El TLC en acetato de etilo tomado una hora después confirmó la finalización de la reacción (Rf = 0,85). La mezcla de reacción se concentró y el residuo restante se disolvió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con varias porciones de 200 ml de bicarbonato de sodio saturado seguido de salmuera. La capa orgánica se secó, filtró y concentró para

001850

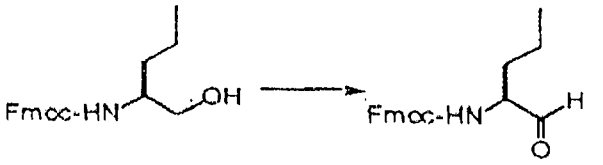
obtener FmocnorVal-OMe) como un sólido blanco (26,03 g) en rendimiento cuantitativo. NMR δ ppm (CD3Od): 7,7 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,3 (m, 2H), 4,3 (m, 2H), 4,1 (m, 2H), 3,7 (s, 3H), 1,7 (m, 1H), 1,6 (m, 1H), 1,4 (m, 2H), 0,95 (t, 3H).

b) Síntesis de 9-fluorenilmetoxicarbonil-norvalinol (Fmoc-nValinol):



A Fmoc-nVal-OMe (26,03 g, 73,75 mmol) en tetrahidrofurano (123 ml) y metanol (246 ml) se agregó cloruro de calcio (16,37 g, 147,49 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se agregó borohidruro de sodio (11,16 g, 294,98 mmol) en varios lotes. A la pasta espesa obtenida, se agregó metanol (500 ml) y la reacción se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 90 minutos. El TLC en 2:3 acetato de etilo: hexanos confirmó la finalización de la reacción (Rf = 0,25). La reacción se inactivó con la incorporación lenta de agua (100 ml) a 0°C., El metanol se removió con presión reducida y la fase acuosa restante se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (3 x 500 ml), bicarbonato de sodio saturado (3 x 500 ml) y salmuera (500 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta obtener un sólido blanco (21,70 g, 90,5%). NMR δ ppm (CD_3OD): 7,8 (m, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,3 (m, 2H), 4,3-4,5 (m, 2H), 4,2 (m, 1H), 3,6 (s, 1H), 3,5 (s, 2H), 1,5 (m, 1H), 1,3-1,4 (m, 3H), 0,99 (m, 3H).

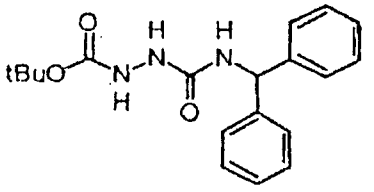
c) Síntesis de 9-fluorenilmetoxicarbonil-norvalinal (Fmoc-nVal-CHO):



A una solución de Fmoc-norValinol (21,70 g, 66,77 mmol) en diclorometano (668 ml) se agregó trietilamina (37,23 ml, 267 mmol) y la solución se enfrió hasta 0°C. Una suspensión de complejo de sulfuro de piridina trióxido (42,51 g, 267 mmol) en dimetilsulfóxido (96 ml) se agregó a la solución congelada. Luego de una hora, el TLC en 2:3 acetato de etilo: hexanos confirmó la finalización de la reacción. El diclorometano se removió con presión reducida y el residuo restante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua (2 x 50 ml), bisulfato de sodio 1N saturado (2 x 50 ml), bicarbonato de sodio saturado (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se concentró para producir un sólido blanco. Se asumió el rendimiento teórico (21,57 g) y la reacción se llevó al paso siguiente sin purificación adicional.

c) Síntesis de sal de trifluoroacetato de difenilmetil semicarbazida (dpsc) (pasos a-b a continuación):

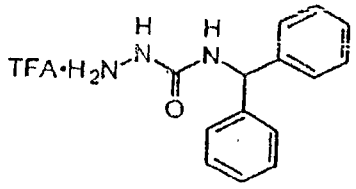
a) Síntesis de Boc-semicarbazid-4-il difenilmetano



A una solución de carbonildiimidazol (16,2 g, 0,10 mole) en dimetilformamida (225 ml) se agregó una solución de carbazato de t-butilo (13,2 g, 0,100 mol) en dimetilformamida (225 ml) por goteo durante 30 minutos. Luego se agregó difenilmetilamina (18,3 g, 0,10 mol) durante 30 minutos. La reacción se

dejó agitar a temperatura ambiente durante una hora. Se agregó agua (10 mL) y la mezcla se concentró hasta aproximadamente 150 mL con presión reducida. Esta solución se vertió en agua (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo (400 mL). La fase de acetato de etilo se lavó dos veces, cada una con 75 mL de HCl 1N, agua, solución de bicarbonato de sodio saturado y cloruro de sodio, y se secó con sulfato de magnesio. La mezcla se filtró y la solución se concentró para dar 29,5 g (85% de rendimiento) de una espuma blanca. Este material podría purificarse mediante recristalización de acetato de etilo/hexano, pero fue lo suficientemente puro como para usarlo en el paso siguiente: p.f. 142-143°C. ^{1}H NMR (CDCl3) δ 1,45 (s, 9H), 6,10 (cid, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,67 (bs, 1H), 7,21-7,31 (m, 10H). Cálculo analítico para $C_{19}H_{23}N_3O_3$: C, 66,84; H, 6,79; N, 12,31. Encontrado: C, 66,46; H, 6,75; N; 12,90.

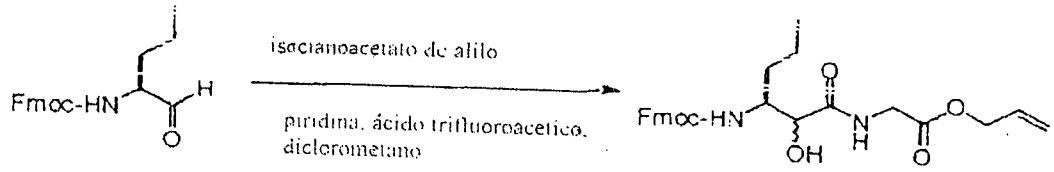
b) Síntesis de sal de trifluoroacetato de difenilmetil semicarbazida (dpsc)



Una solución de Boc-semicarbazid-4-il difenilmetano (3,43 g, 10 mmol) en diclorometano (12,5 mL) se trató con 12,5 mL de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La solución se agregó por goteo a 75 mL de éter y el sólido resultante (2,7 g, 80%) se recolectó por filtración. p.f. 182-184°C. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 6,05 (s, 1H), 7,21-7,35 (m, 10H), ^{13}C NMR (CD_3OD) δ 57,6, 118,3 (q, CF3), 126,7, 127,9, 141,6, 156,9, 160,9 (q, $CF_3\underline{C}O_2H$).

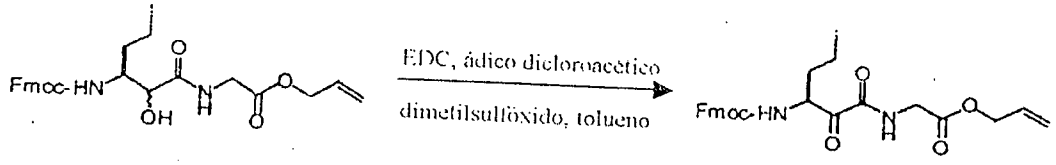
D) Síntesis de Fmoc-nVal-(CHOH)-Gli-Oalil:

001853



A una solución de Fmoc-nVal-CHO (Paso IB) (5,47 g, 16,90 mmol) en diclorometano (170 ml) se agregó isocianoacetato de alilo (Paso IA) (2,46 ml, 20,28 mrnol) y piridina (5,47 ml, 67,61 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se agregó ácido trifluoroacético (3,38 ml, 33,80 mmol) por goteo. La reacción se agitó a 0°C durante 1 hr, y luego a temperatura ambiente durante 48 horas. El TLC absorbido en acetato de etilo confirmó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se concentró y se sometió a cromatografía flash con el uso de 20% a 70% de acetato de etilo en hexanos. Las fracciones que contenían el producto deseado se reunieron y concentraron hasta obtener una espuma blanca (6,88 g, 87,3%). El TLC en 50:50 de acetato de etilo muestra una mancha (Rf = 0,37). NMR δ ppm (CD3OD): 7,8 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,3 (m, 2H), 5,9 (m, 1H), 5,1-5,4 (m, 2H), 4,55-4,65 (m, 2H), 4,3-4,4 (m, 2H), 4,15-4,25 (m, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,9-4,0 (m, 3H), 1,5-1,6 (m, 2H), 1,35-1,45 (m, 3H), 0,9 (m, 3H).

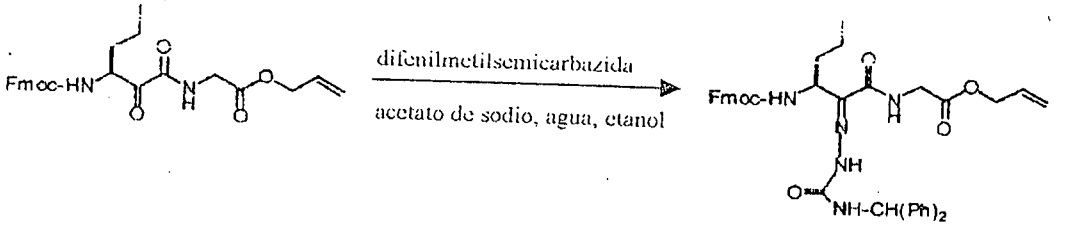
E) Síntesis de Fmoc-nVal-(CO)-Gli-Oalilo:



A una solución de Fmoc-nVal-(CHOH)-Gli-Oalil (Paso D) (5,01 g, 10,77 mmol) en dimetilsulfóxido (100 ml) y tolueno (100 ml) se agregó EDC (20,6 g, 107,7 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se agregó ácido dicloroacético (4,44 ml, 53,83 mmol) por goteo. La reacción se agitó durante 15

minutos a 0°C y 1 hr a temperatura ambiente. Luego de enfriar nuevamente hasta 0°C , se agregó agua (70 ml) y el tolueno se removió con presión reducida. El residuo restante se diluyó con acetato de etilo y se lavó varias veces con una solución de bicarbonato de sodio saturado seguido de bisulfato de sodio 1N y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se asumió el rendimiento teórico de 4,99 g y la reacción se llevó al paso siguiente sin purificación adicional. El TLC en 50:50 de acetato de etilo muestra una mancha (Rf = 0,73).

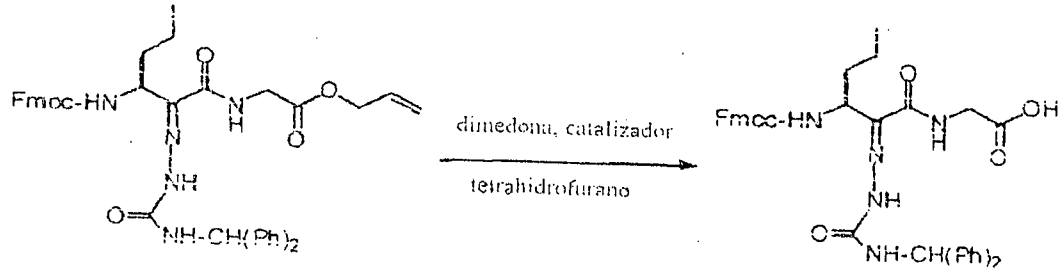
F) Síntesis de Fmoc-nVal-(dpsc)-Gli-Oalilo:



A una solución de Fmoc-nVal-(CO)-Gli-Oalil (Paso E) (4,99 g, 10,75 mmol) en etanol (130 ml) y agua (42 ml) se agregó sal de trifluoroacetato de difenilmetil semicarbazida (dpsc) (Paso IC) (7,6 g, 21,5 mmol) y acetato de sodio .$3H_2O$ (1,76 g, 12,9 mmol), en forma sucesiva. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 90 minutos. La finalización de la reacción se confirmó por TLC tomado en 1:1 de acetato de etilo: hexano. El etanol se removió con presión reducida y el residuo restante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con bisulfato de sodio 1N (2 x 10 ml), bicarbonato de sodio saturado (2 x 10 ml), seguido de salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó, filtró y concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en acetato de etilo al 20% a 50% en hexanos para dar un sólido blanco (5,76 g, 78%). El TLC en 50:50 de acetato de etilo: hexanos mostró dos manchas (cis y trans isómeros) con Rf = 0,42 y 0,5.

001855

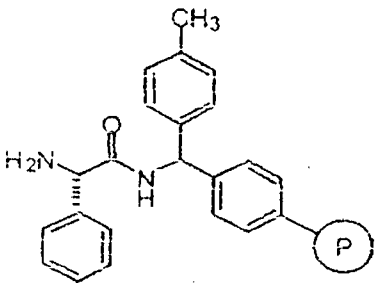
G) Síntesis de Fmoc-nVal-(dpsc)-Gli-OH:



A una solución de Fmoc-nVal-(dpsc)-Gli-Oalil (Paso IG) (4,53 g, 6,59 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml) se agregó dimedona (4,62 g, 32,97 mmol) seguido de catalizador de tetrakis(trifenilfosfin) paladio(0) (0,76 g, 0,66 mmol). La finalización de la reacción se confirmó por medio de TLC luego de 90 minutos con el uso de 9:1 diclorometano: metanol. La mezcla de reacción se concentró y el residuo restante se disolvió en acetato de etilo y se lavó tres veces con porciones de 50 ml de bifosfato de potasio 0,1M. La capa orgánica se trató luego con 50 ml de bisulfito de sodio y el sistema de dos fases se agitó durante 15 minutos. Se separaron las fases y el procedimiento se repitió dos veces más. La capa orgánica se secó y se concentró y se sometió a cromatografía cromatografía flash con acetato de etilo al 20% a 100% en hexanos. A esto le siguió solución al 9:1 de diclorometano: metanol. Las fracciones correspondientes al producto bruto se reunieron y concentraron para obtener un sólido blanco (3,99 g, 94%). El TLC en 9:1 diclorometano: metanol mostró dos manchas (cis y trans isómeros). NMR δ ppm (CD3OD): 7,75 (m, 2H), 7,6 (m, 3H), 7,2-7,4 (m, 14H), 6,1-6,2 (m, 1H), 4,25-4,4 (m, 2H), 4,1-4,2 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 1,6-1,8 (m, 2H), 1,3-1,5 (m, 2H), 0,95 (t, 3H).

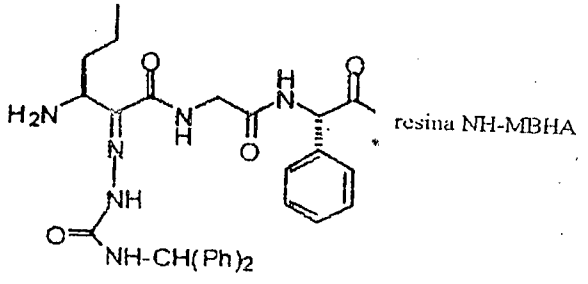
Paso 2. Síntesis de resina H-Phg-MBHA:

001856



La resina MBHA disponible en el mercado (2,6 g, 1,12 mmol/g, 2,91 mmol) se transfirió a un recipiente fritado de reacción de fase sólida de 250 mL equipado con una entrada de nitrógeno. Luego se lavó totalmente con porciones de 30 ml diclorometano, metanol, dimetilformamida y diclorometano y se acopló durante 18 horas al Fmoc-Phg-OH disponible en el mercado (2,17 g, 5,82 mmol) de acuerdo con el Procedimiento A con 99,82% de eficiencia. La resina se sometió luego a desprotección de Fmoc de acuerdo con procedimiento B. Un ensayo cuantitativo de ninhidreno en una pequeña alícuota dio una resina y una solución azul oscura, lo que indica el éxito de la reacción.

Paso 3 Síntesis de resina H-nVal(dpsc)-Gli-Ph4-MBHA:

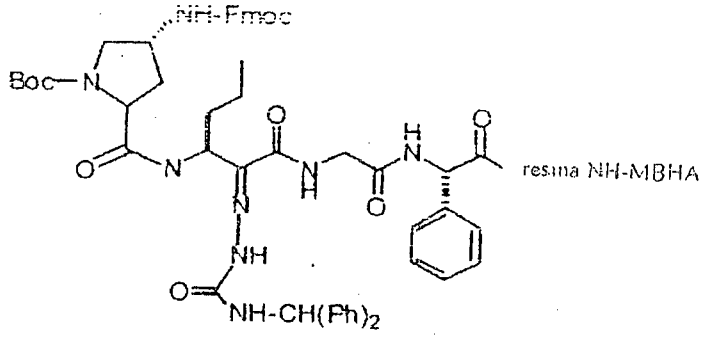


La resina obtenida en el paso II (2,6 g, 0,8 mmol/g, 2,91 mmol) se sometió a reacción con Fmoc-nVal-(dpsc)-Gli-Oalil (Paso IG) (5,82 mrnol, 3,77 g) de acuerdo con Procedimiento A. Luego de 18 horas, el análisis cuantitativo de ninhidreno indicó 99,91 de eficiencia de acoplamiento. La resina se sometió a Desprotección de Fmoc de acuerdo con procedimiento B. Un ensayo cualitativo

001857

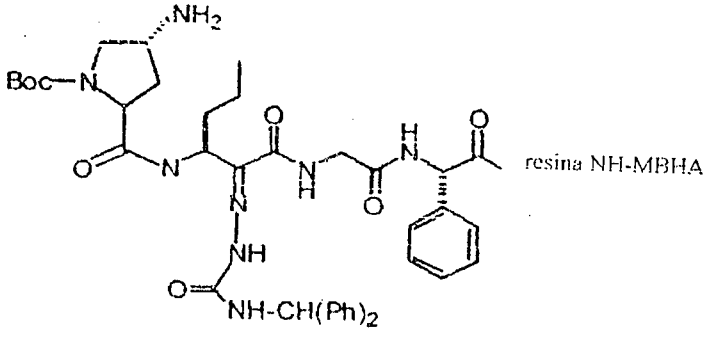
de ninhidreno en una pequeña alícuota dio resina y solución azul oscuro, lo que indicó el éxito de la reacción.

Paso 4 Síntesis de Resina Boc-Pro(4t-NHFmoc)-nVal(dpsc)-Gli-Phg-MBHA:



El compuesto resina H-nVal(dpsc)-Gli-Phg-MBHA (Paso 3 anterior) (600 mg, 0,8 mmol/g, 0,67 mmol) se transfirió a un tubo fritado de polipropileno y se acopló a Boc-Pro(4t-NHFmoc)-OH (Ejemplo VI, Paso 3) (610 mg, 1,34 mmol) de acuerdo con procedimiento A. Luego de 18 horas, el análisis cuantitativo de ninhidreno indicó 99,96% de eficiencia de acoplamiento.

Paso 5. Síntesis de resina Boc-Pro(4 t-NHP)-nVal(dpsc)-Gli-Phg-MBHA:

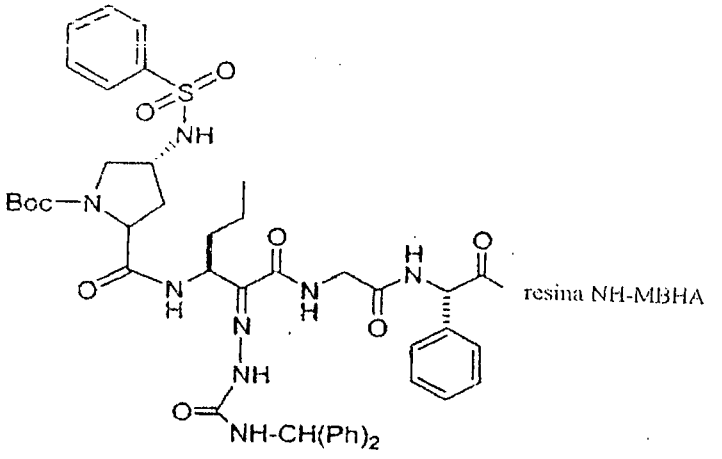


La resina del paso anterior (resina Boc-Pro(4t-NHFmoc)-nVal(dpsc)-Gli-PhgMBHA) se sometió a desprotección de Fmoc de acuerdo con procedimiento B. Un ensayo cualitativo de ninhidreno en

001858

una pequeña alícuota dio resina y solución azul oscuro, lo que indicó el éxito de la reacción.

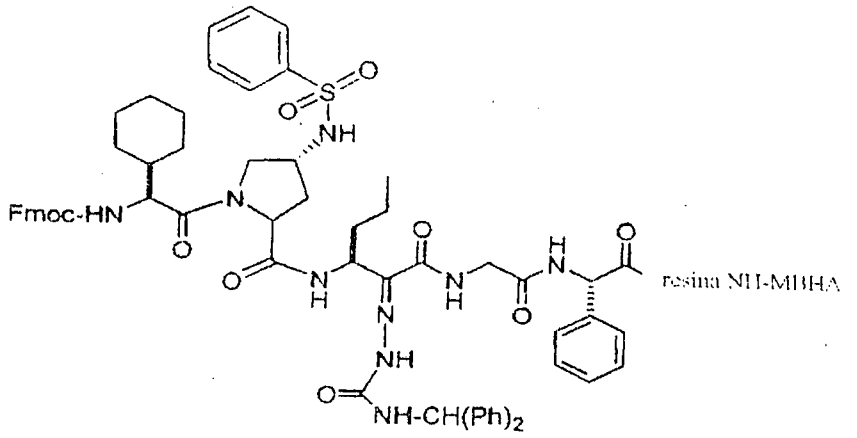
Paso 6. Síntesis de resina Boc-Pro(4t-$NHSO_2$.Bn)-nVal dpsc)-Gli-Phg-MBHA:



A la resina obtenida del paso anterior (resina Boc-Pro(4t-NH2)-nVal(dpsc)-Gli-Phg-MBHA) (0,2 g, 0,22 mmol) suspendida en NMP (2 ml) se agregó 2,4,6-colidina (0,24 ml, 1,79 mmol) y cloruro de bencensulfonilo y la reacción se agitó durante 18 horas. El solvente se drenó y la resina se lavó minuciosamente con porciones de 2 ml de diclorometano, metanol, dimetilformamida y diclorometano. El análisis cualitativo de ninhidreno mostró perlas sin color y solución lo que indicó el éxito de la reacción.

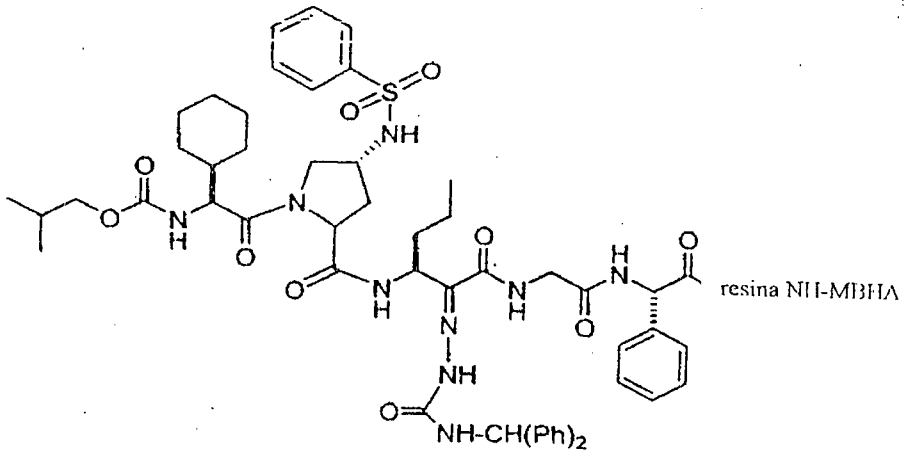
Paso 7 Síntesis de resina Fmoc-G(Chx)-Pro(4t-$NHSO_2$Bn)-nVal-(dasc)-Gli-Pha-MBHA:

001859



La resina obtenida en el paso anterior, (resina Boc-Pro(4t-$NHSO_2Bn$)-nVal(dpsc)Gli-Phg-MBHA) se sometió al procedimiento de desprotección Boc de acuerdo con Procedimiento C. Luego se acopló Fmoc-G(Chx) (0,17 g, 0,45 mmol) de acuerdo con procedimiento A. Luego de 18 horas el análisis cualitativo de ninhidreno mostró perlas sin color y el análisis cuantitativo de ninhidreno indicó 99,79% de eficiencia de acoplamiento.

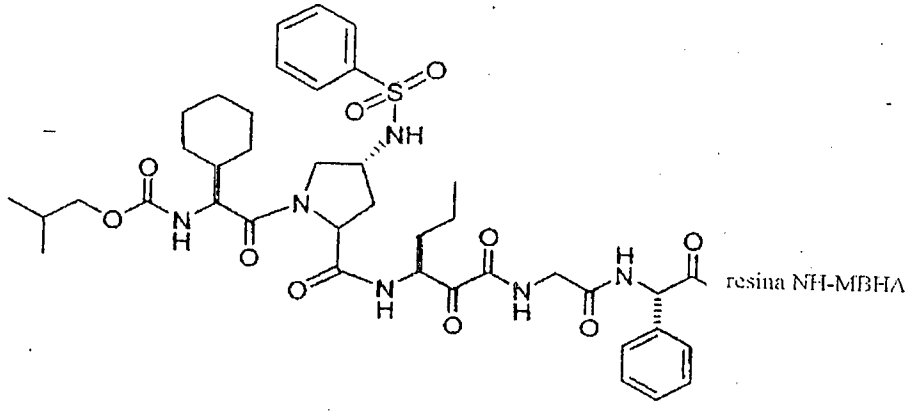
Paso 8. Síntesis de resina iBoc-G(Chx)-Pro(4t-$NHSO_2Bn$)-nVal dpsc)-Gli-Phg MBHA:



001830

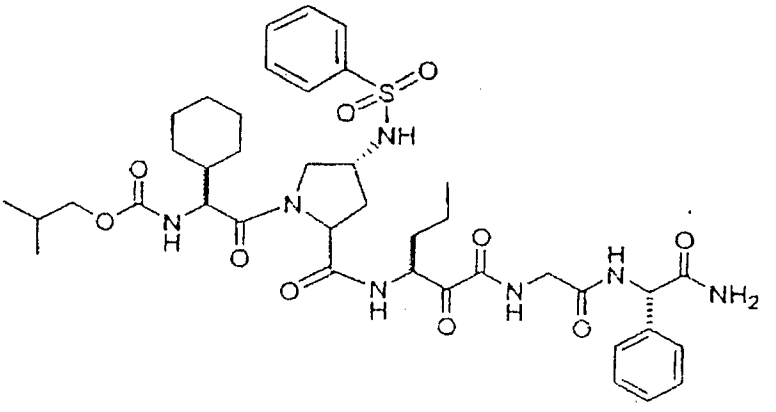
La resina obtenida en el paso anterior (resina Fmoc-G(Chx)-Pro(4t-$NHSO_2Bn$)nVal(dpsc)-Gli-Phg-MBHA) se sometió a Desprotección de Fmoc de acuerdo con procedimiento B. Un ensayo de ninhidreno en una pequeña alícuota dio resina y solución azul oscuro, lo que indicó el éxito de la reacción. A la resina (0,2 g, 0,22 mmol) suspendida en 2 ml de NMP se agregó isobutilcloroformiato (0,12 ml, 0,90 mmol) seguido de diisopropiletilamina (0,31 ml, 1,79 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. El análisis cualitativo de ninhidreno mostró perlas sin color y solución lo que indicó el éxito de la reacción.

Paso 9. Síntesis de resina iBoc-G(Chx)-Pro(4t-$NHSO_2Bn$)-nVal CO)-Gli-Phg-MBHA:



El compuesto del paso anterior (resina iBoc-G(Chx)-Pro(4t-$NHSO_2Bn$)-nVal(dpsc)-Gli-Phg-MBHA (200 mg) se sometió a hidrólisis de semicarbazona, Procedimiento D.

Paso 10. Síntesis de iBoc-G(Chx)-Pro(4t-$NHSO_2Bn$)-nVal CO)-GliPhg-NH_2:



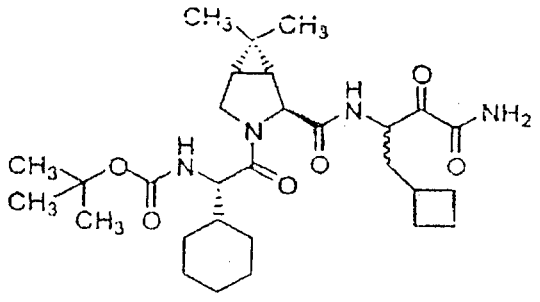
La resina del paso anterior (resina iBoc-G(Chx)-Pro(4t-NHSO$_2$Bn)-nVal(CO)Gli-Phg-MBHA) (100 mg) se sometió a condición de disociación de HF (Procedimiento E) para producir el producto bruto deseado. El material se purificó por HPLC con el uso de una columna de fase inversa de 2,2 x 25 cm, que contenía una resina C-18 formada por partículas de gel de un tamaño de 10 micrones con un tamaño de poros de 300 angstrom, eluyendo con un gradiente mediante el uso de acetonitrilo al 20-50% en agua. La HPLC analítica con el uso de una columna de fase inversa de 4,6 x 250 mm, que contenía una resina C-18 resina formada por partículas de gel de un tamaño de 5 micrones con un tamaño de poros de 300 angstrom, eluyendo con acetonitrilo al 25-75% (que contenía ácido trifluoroacético al 0.1 %) mostró un pico a los 13,5 minutos. El espectro de masa de baja resolución confirmó la masa deseada (MH+ 826,4).

IV. Compuestos adicionales preparados por Síntesis de la Fase de Solución:

A continuación se muestran los compuestos representativos para preparar compuestos adicionales de la invención, y los compuestos preparados mediante dichos procedimientos aparecen enumerados en la Tabla 5.

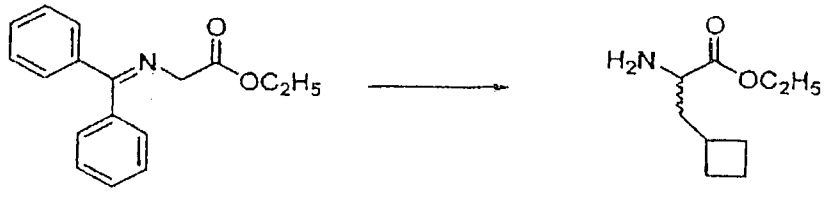
Ejemplo XXIII : Preparación de un compuesto de la fórmula XXIII:

001852



XXIII

Paso 1.



XXIIIa

XXXIIIb

Una solución agitada de la cetimina **XXIIIa** (50 g, 187,1 mmol) en N_2 en THF anhidro (400 mL) se enfrió hasta -78 °C y se trató con una solución 1M de K-^{t}BuO (220 mL, 1,15 equiv.) en THF. La mezcla de reacción se entibió hasta 0 °C y se agitó durante 1 hr y se trató con ciclobutano de bromoetilo (28 mL, 249 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en Et_2O (300 mL) y se trató con HCl acuoso (2 M, 300 mL) La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y se extrajo con Et_2O (1 L). La capa acuosa se hizo básica hasta un pH ~12-14 con NaOH (50 acuoso) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron para dar amina pura **(XXIIIb,** 18 g) como un aceite sin color.

Paso 2.

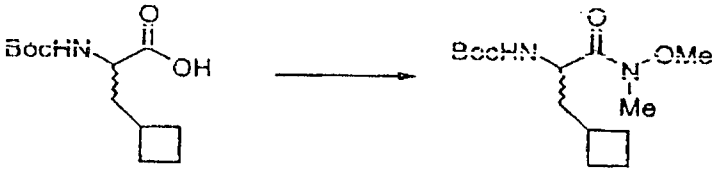
001863



XXIIIb XXIIIc

Una solución de amina XXIIIb (18 g, 105,2 mmol) a 0°C en CH_2Cl_2 (350 mL) se trató con di-ter-butildicarbonato (23 g, 105,4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 hr. Luego de la finalización de la reacción (TLC), la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en THF/H_2O (200 ml, 1:1) y se trató con $LiOH \cdot H_2O$ (6,5 g, 158,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y la capa acuosa básica se extrajo con Et_2O. La capa acuosa se ácidoificó con HCl concentrado hasta un pH ~1-2 y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para producir **XXIIIc** como un aceite viscoso sin color que se usó durante el paso siguiente sin purificación adicional.

Paso 3.



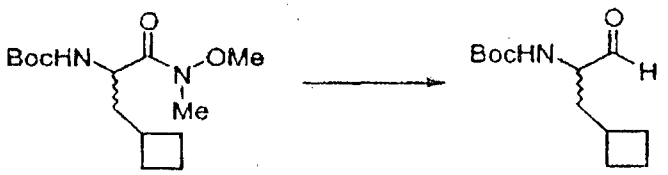
XXIIIc **XXIIId**

Una solución del ácido **XXIIIc** (15,0 g, 62 mmol) en CH_2Cl_2 (250 mL) se trató con reactivo BOP (41,1 g, 93 mmol), N-metil morfolina (27 mL), clorhidrato

001864

de N,O-dimetil hidroxilamina (9,07 g, 93 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con HCl 1N acuoso (250 mL), y las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía (SiO_2, EtOAc/Hex 2:3) para producir la amida **XXIIId** (15,0 g) como un sólido sin color.

Paso 4.



XXIIId **XXIIIe**

Una solución de la amida **XXIIId** (15 g, 52,1 mmol) en THF anhidro (200 mL) se trató por goteo con una solución de $LiAlH_4$ (1M, 93 mL, 93 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr y se inactivó cuidadosamente a 0°C con una solución de $KHSO_4$ (10% acuosa) y se agitó durante 0,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con HCl acuoso (1M, 150 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x200 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso (1M), $NaHCO_3$ saturado, salmuera, y se secaron ($MgSO_4$). La mezcla se filtró y se concentró al vacío para producir **XXIIIe** como un aceite viscoso sin color (14 g).

Paso 5.

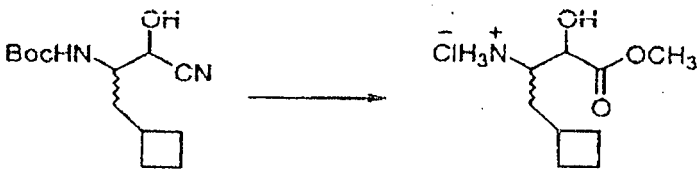
001865



XXIIIe **XXIIIf**

Una solución del aldehído **XXIIIe** (14 g, 61,6 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL), se trató con Et_3N (10,73 mL, 74,4 mmol), y cianohidrina de acetona (10,86 g, 127,57 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 hrs. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se diluyó con HCl acuoso (1 M, 200 mL) y se extrajo en CH_2Cl_2 (3x200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O, salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío y se purificaron por medio de cromatografía (SiO_2, EtOAc/Hex 1:4) para producir **XXIIIf** (10,3 g) como un líquido sin color.

Paso 6.



XXIIIf **XXIIIg**

Se trató metanol saturado con HCl*, preparado mediante la formación de burbujas de gas de HCl a CH_3OH (700 ml) a 0°C, se trató con cianohidrina **XXIIIf** y se calentó a reflujo durante 24 h. La reacción se concentró al vacío para producir **XXIIIg,** que se usó en el paso siguiente sin purificación. * En forma

001866

alternativa también se puede usar HCl 6M preparado mediante el agregado de AcCl a metanol seco.

Paso 7.



XXIIIg XXIIIh

Una solución del clorhidrato de amina **XXIIIg** en CH_2Cl_2.(200 mL) se trató con Et_3N (45,0 mL, 315 mmol) y BOC_2O (45,7g, 209 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agito, luego, a temperatura ambiente durante la noche y se diluyó con HCl (2 M, 200 mL) y se extrajo en CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) se filtraron y se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía (EtOAc/Hex 1:4) para producir éster de hidroxi **XXIIIh.**

Paso 8.



XXIIIh XXIIII

Una solución de éster metílico **XXIIIh** (3 g, 10,5 mmol) en THF/H_2O (1:1) se trató con LiOH•H2O (645 mg, 15,75 mmol) y se agitó a temperatura ambiente.

001867

durante 2 hr. La mezcla de reacción se ácidoificó con HCl acuoso (1 M, 15 mL) y se concentró al vacío. El residuo se secó al vacío.

Una solución del ácido en CH_2Cl_2 (50 mL) y DMF (25 mL) se trató con NH_4Cl (2,94 g, 55,5 mmol), EDCI (3,15 g, 16,5 mmol), HOOBt (2,69 g, 16,5 mmol), y NMM (4,4 g, 44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 d. Los solventes se removieron con vacío y el residuo se diluyó con HCl acuoso (250 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se secaron ($MgSO_4$) se filtraron y concentraron al vacío para obtener **XXIIIi**, que se usó como estaba en los pasos siguientes. (En forma alternativa, también puede obtenerse **XXIIIi** directamente mediante la reacción de **XXIIIf** (4,5 g, 17,7 mmol) con H_2O_2 acuoso (10 mL), $LiOH{\cdot}H_2O$ (820 mg, 20,8 mmol) a 0°C en 50 mL de CH_3OH durante 0,5 h.)

Paso 9.

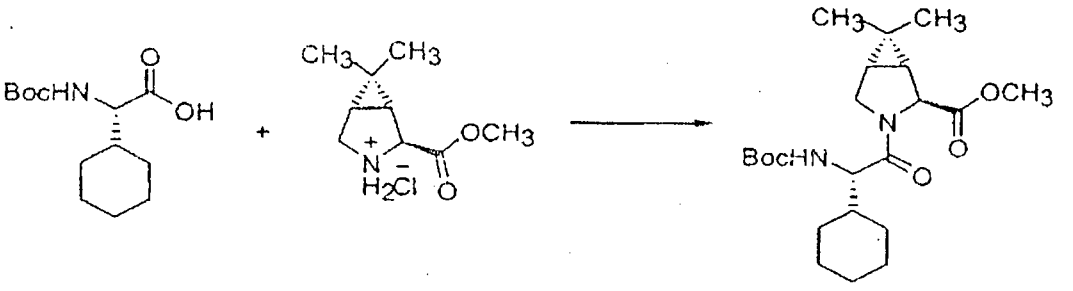


XXIIIi **XXIIIj**

Una solución de **XXIIIi** obtenida en el paso anterior se disolvió en HCl 4N en dioxano y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar **XXIIIj** como un sólido, que se usó sin purificación adicional.

Paso 10.

001858



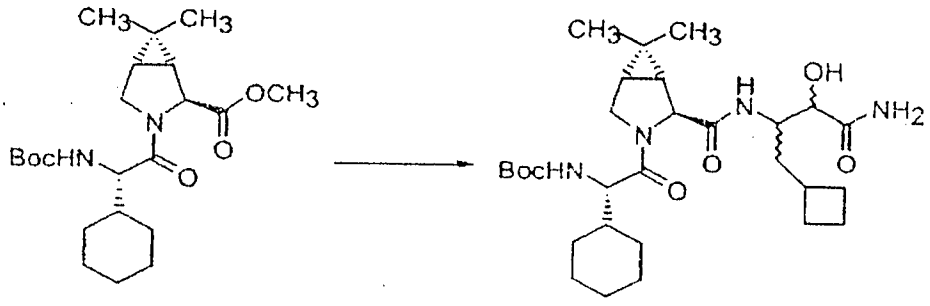
XXIIIk **XXIIII** **XXIIIm**

El amino éster **XXIIII** se preparó siguiendo el método de R. Zhang y J. S. Madalengoitia (J. Org. *Chem. 1999, 64,* 330), con la excepción de que el grupo Boc se disoció por medio de la reacción del amino ácido con protección Boc con HCl metanólico.

Una solución del amino ácido comercial Boc-Chg-OH, **XXIIIk** (Senn chemicals, 6,64 g, 24,1 mmol) y clorhidrato de amina **XXIIII** (4,5 g, 22 mmol) en CH_2Cl_2 (100 mL) a 0°C se trató con Reactivo BOP y se agitó a temperatura ambiente. durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró *al vacío,* luego se diluyó con HCl acuoso 1M y se extrajo en EtOAc (3x200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ saturado (200 mL), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron *al vacío,* y se sometieron a cromatografía (SiO_2, EtOAc/Hex 3:7) para obtener **XXIIIm** (6.0 g) como un sólido sin color.

Paso 11.

001859



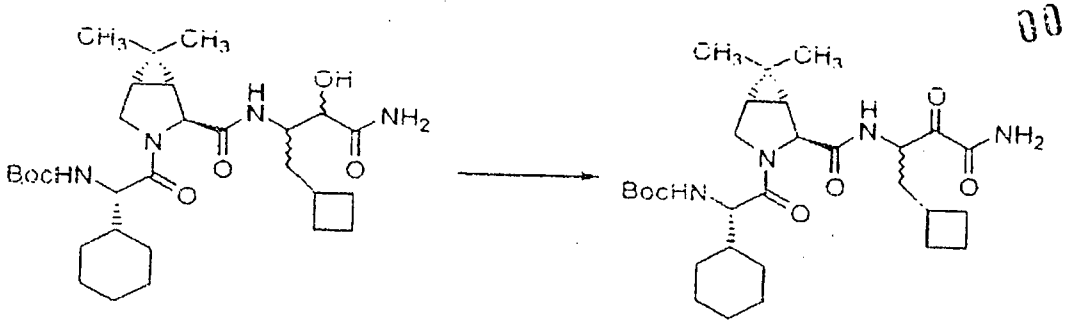
XXIIIm XXIIIn

Una solución de éster metílico **XXIIIm** (4,0 g, 9,79 mmol) en THF/H_2O (1:1) se trató con LiOH•H_2O (401 mg, 9,79 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. durante 3 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso y se concentró al vacío para obtener el ácido libre.

Una solución de ácido (1,5 g, 3,74 mmol) en DMF/CH_2Cl_2 (1:1 50 mL) se trató con amina **XXIIIj** (772 mg, 3,74 mmol), EDCI (1,07 g, 5,61 mmol), HOOBt (959 mg, 5,61 mmol) y NMM (2,15 mL, 14,96 mmol) a -10°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 48 h y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con HCl acuoso 1M y se extrajo con CH_2Cl_2. Las fases orgánicas combinadas se extrajeron con $NaHCO_3$ acuoso, HCl acuoso, salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para obtener **XXIIIn** (2,08 g) como un sólido de color tostado.

Paso 12.

001870

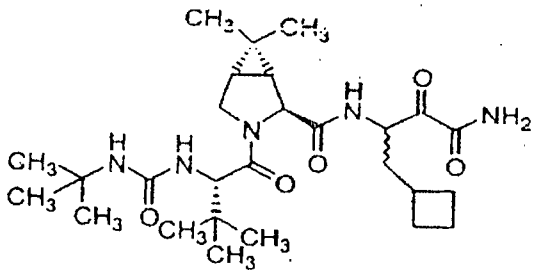


XXIIIn

XXIII

Una solución de amida **XXIIIn** (2,08 g, 3,79 mmol) en tolueno y DMSO (1:1 20 mL) a 0°C se trató con EDCI (7,24 g, 37,9 mmol) y ácido dicloroacético (2,42 g, 19,9 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2, se lavó con $NaHCO_3$ saturado, y salmuera. Las capas orgánica se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía (SiO_2, Acetona/Hexanos 3:7) para producir **XXIII** como un sólido sin color.

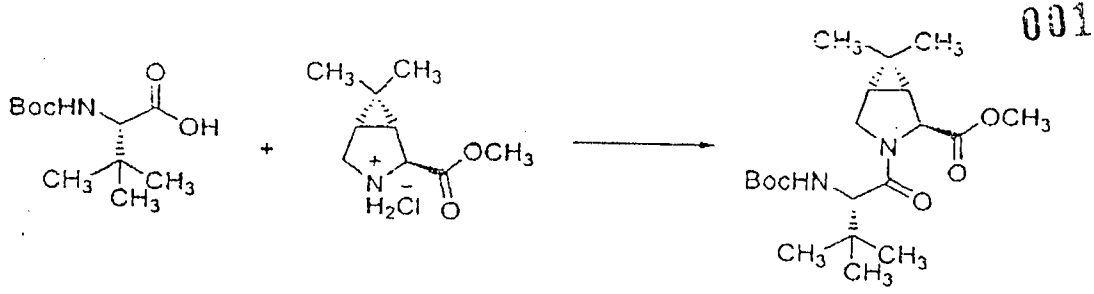
Ejemplo XXIV Preparación de un compuesto de la fórmula XXIV:



XXIV

Paso 1.

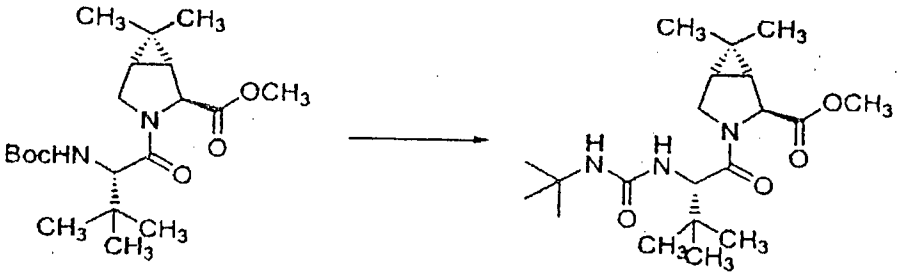
001871



XXIVa XXIIII XXIVb

Una solución de Boc-ter-Lue **XXIVa** (Fluka, 5,0 g 21,6 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro/DMF (50 ML, 1:1) se enfrió hasta 0°C y se trató con la amina **XXIIII** (5,3 g, 25,7 mmol), NMM (6,5 g, 64,8 mmol) y Reactivo BOP (11,6 g, 25,7 mrnol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, se diluyó con HCl acuoso (1 M) y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl (acuoso, 1 M), $NaHCO_3$ saturado, salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía (SiO_2, Acetona/Hexano 1:5) para producir **XXIVb** como un sólido sin color.

Paso 2.



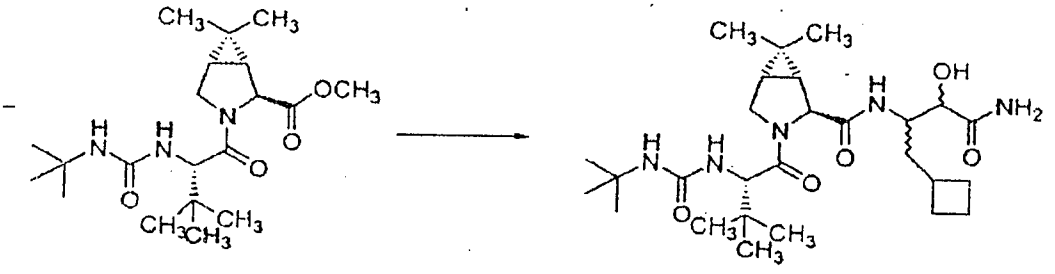
XXIVb XXIVc

Una solución de éster metílico **XXIVb** (4,0 g, 10,46 mmol) se disolvió en HCl (solución 4M, dioxano) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La

mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener la sal de clorhidrato de amina usada en el paso siguiente.

Una solución de la sal de clorhidrato de amina (397 mg, 1,24 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se enfrió hasta -78°C y se trató con ter-butil isocianato (250 mg, 2,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con HCl acuoso (1M) y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso (1M), $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La capa orgánicas se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía (SiO_2, acetona/Hex 1:4) para producir **XXIVc** como un sólido sin color.

Paso 3.



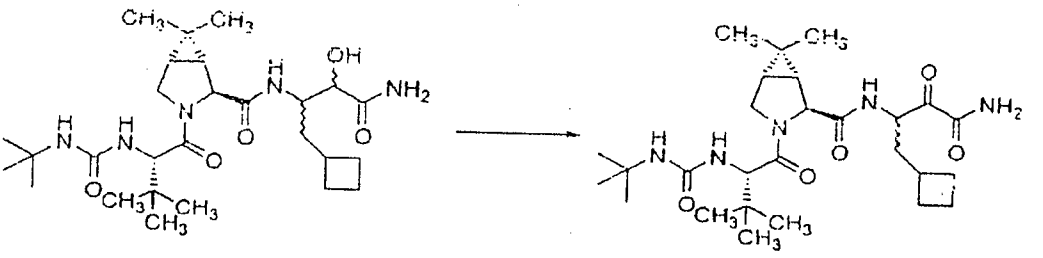
XXIVc **XXIVd**

Una solución de éster metílico **XXIVc** (381 mg, 1,0 mmol) en THF/H_2O (1:1, 5 mL) se trató con $LiOH \cdot H_2O$ (62 mg, 1,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso y se concentró al vacío para obtener el ácido libre.

Una solución de ácido (254,9 mg, 0,69 mmol) en DMF/CH_2Cl_2 (1:1, 5,0 mL) se trató con amina **XXIIIj** (159 mg, 0,763 mmol), EDCI (199 mg, 1,04 mmol), HOOBt (169,5 mg, 1,04 mmol) y NMM (280 mg, 2,77 mmol) a -20°C. La mezcla de reacción se agitó a -20°C durante 48 h y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con HCl acuoso 1M y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas

combinadas se extrajeron con $NaHCO_3$ acuoso, HCl acuoso, salmuera, se secaron ($MgSO_4$) se filtraron y se concentraron al vacío para obtener **XXIVd (470** mg) como un sólido de color tostado.

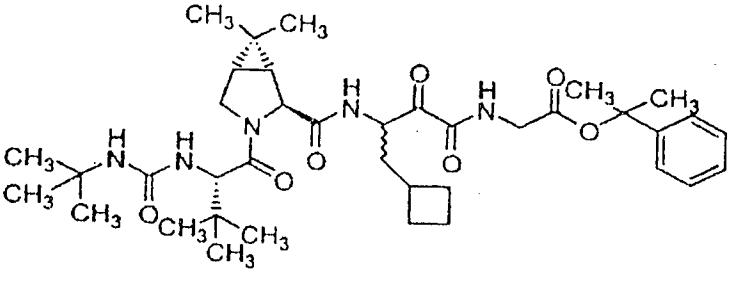
Paso 4.



XXIVd **XXIV**

Una solución de amida **XXIVd** (470 mg, 0,9 mmol) en tolueno y DMSO (1:1 20 mL) a 0°C se trató con EDCI (1,72 g, 9,0 mmol) y ácido dicloroacético (0,37 mL, 4,5 mmol) y se agitó a 0°C durante 4h. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2, y se lavó con $NaHCO_3$ saturado, y salmuera. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía (SiO_2, Acetona/Hexanos 3:7) para producir XXIV como un sólido sin color.

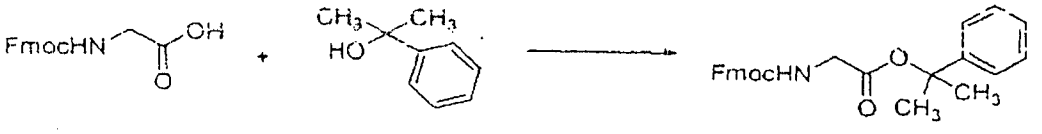
Ejemplo XXV Preparación de un compuesto de la fórmula XXV:



XXV

Paso 1.

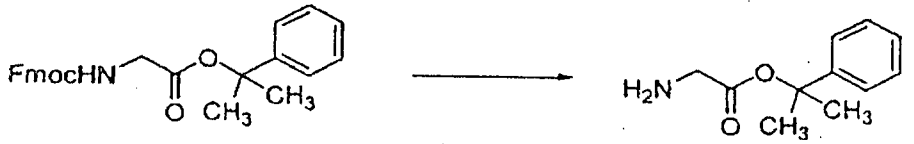
001874



XXVa XXVb XXVc

Una solución de Fmoc-glicina (Bachem, 2,0 g, 6,87 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) se trató con 2-fenil-2-propanol (Aldrich, 3,36 g, 24,7 mmol), DCC (solución 1M CH_2Cl_2, 8,24 mL), DMAP (167 mg, 1,37 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se diluyó con Et_2O (100 mL). El sólido que se separó se filtró y el filtrado se lavó con $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró al vacío, y se purificó por cromatografía (SiO_2, EtOAc/Hex 1:5) para producir éster **XXVI** (1,1 g) como un líquido viscoso sin color.

Paso 2.

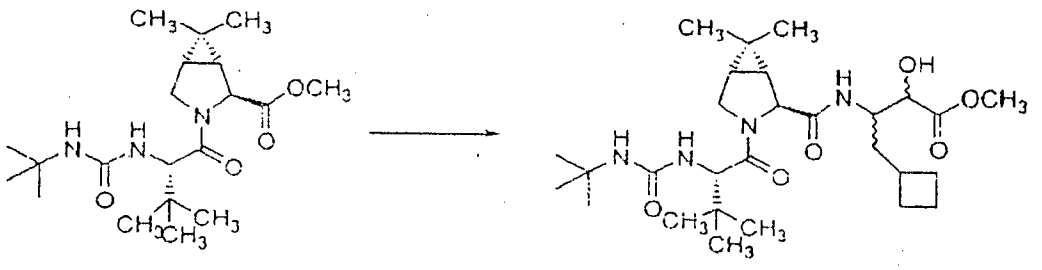


XXVc XXVd

Una solución de **XXVc** en CH_2Cl_2 (16,0 mL) se trató con piperidina (4,0 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía (SiO_2, Acetona/Hexanos 1:10 a 1:1) para producir la amina **XXVd** (420 mg) como un líquido sin color.

Paso 3.

001875

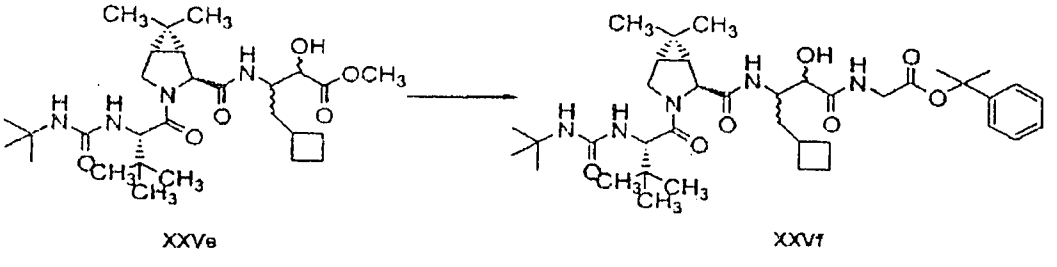


XXIVc XXVe

Una solución de éster metílico **XXIVc** (381 mg, 1,0 mmol) en THF/H_2O (1:1, 5 mL) se trató con LiOH•H_2O (62 mg, 1,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso y se concentró al vacío para obtener el ácido libre.

Una solución de ácido (2,0 g, 5,5 mmol) en DMF/CH_2Cl_2 (1:1, 40,0 mL) a -10°C se trató con amina **XXIIIg** (1,51 g, 6,8 mmol), EDCI (1,57 g, 8,25 mmol), HOOBt (1,41 g, 8,25 mmol) y NMM (2,5 g, 24,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 48 h y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con HCl acuoso 1M (100 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con $NaHCO_3$ acuoso, HCl acuoso, salmuera, se secaron ($MgSO_4$) se filtraron, se concentraron al vacío para obtener **XXVe** (3,17 g) como un sólido de color tostado que se utilizó sin ninguna purificación.

Paso 4.

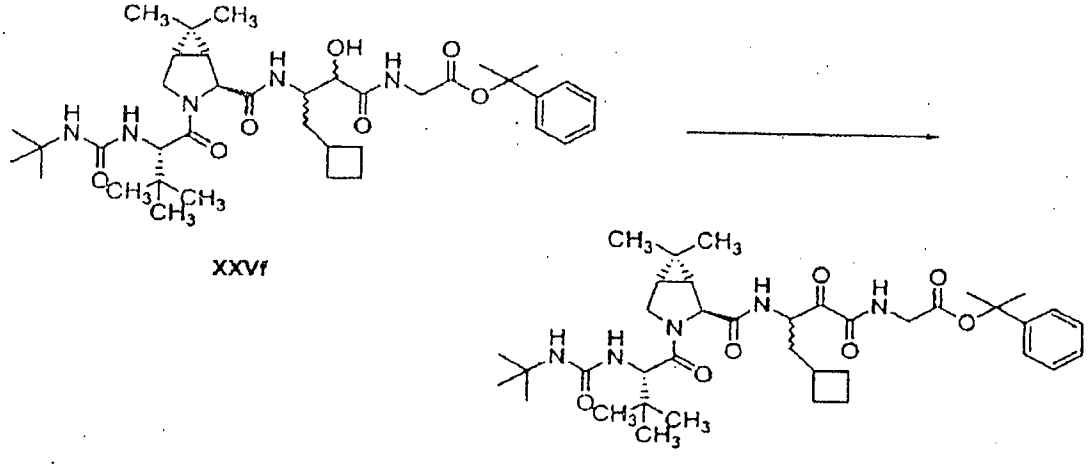


XXVe XXVf

Una solución de éster metílico **XXVe** (2,5 g, 4,66 mmol) en $THF/H_2O/CH_3OH$ (1:1:1, 60 mL) se trató con $LiOH \cdot H_2O$ (200 mg, 4,87 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso y se concentró al vacío para obtener el ácido libre.

Una solución de ácido (200,0 mg, 0,38 mmol) en DMF/CH_2Cl_2 (1:1, 6,0 mL) a -10°C se trató con amina **XXVd** (78 mg, 0,4 mmol), EDCI (105 mg, 0,55 mmol), HOOBt (95 mg, 0,55 mmol) y NMM (150 mg, 1,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 48 h y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con HCl acuoso 1M (30 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x30 mL). Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con $NaHCO_3$ acuoso (2x30 mL), HCl acuoso, salmuera (30 mL), se secaron ($MgSO_4$) se filtraron, se concentraron al vacío para obtener **XXVf** (240 mg) como un sólido de color tostado.

Paso 5.

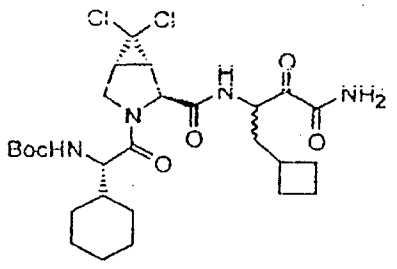


XXVf **XXV**

Una solución de **XXVf** (240 mg, 0,28 mrnol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se trató con reactivo de Dess-Martin (Omega, 242 mg, 0,56 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego de completar la oxidación (TLC, Acetona/Hex 1:4) la

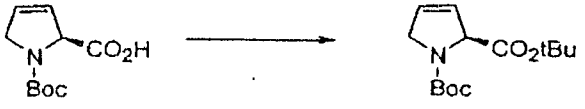
mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ saturado (20 mL) y $Na_2S_2O_3$ (solución al 10% acuosa, 20 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x30 mL). Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con $NaHCO_3$ saturado, salmuera, se secaron ($MgSO_4$) se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía (SiO_2, acetona/Hexanos 1:5) para producir **XXV** (122 mg) como un sólido sin color.

Ejemplo XXVI Preparación de un compuesto de la fórmula XXVI:



XXVI

Paso 1:



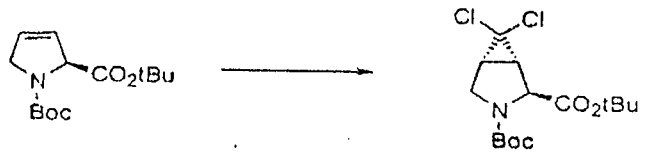
XXVIa **XXVIb**

A una solución agitada de N-Boc-3,4-dehidroprolina **XXVIa** (5,0 g, 23,5 mmol), dicarbonato de di-ter-butilo (7,5 g, 34,4 mmol), y 4-N,N-dimetilaminopiridina (0,40 g, 3,33 mrnol) en acetonitrilo (100 mL) a temperatura ambiente se agregó trietilamina (5,0 mL, 35,6 mmol). La solución resultante se agitó a esta temperatura durante 18 h antes de concentrar al vacío. El residuo, de color marrón oscuro, se purificó por cromatografía flash en

001878

columna eluyendo con EtOAc/hexano al 10-25% para dar el producto **XXVIb** como un aceite amarillo pálido (5,29 g, 84%).

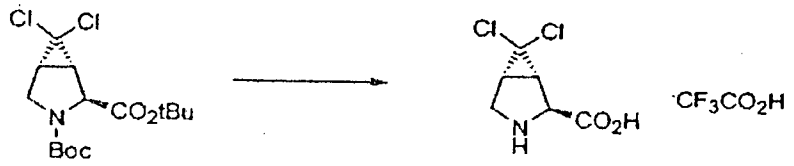
Paso 2:



XXVIb **XXVIc**

A una solución agitada de dehidroprolina **XXVIb** (10,1 g, 37,4 mmol), cloruro de benciltrietilamonio (1,60 g, 7,02 mmol) en cloroformo (120 mL) a temperatura ambiente se agregó hidróxido de sodio acuoso al 50% (120 g). Luego de agitar vigorosamente a esta temperatura durante 24 h, la mezcla negra se diluyó con CH_2Cl_2 (200 mL) y éter dietílico (600 mL). Luego de que las capas se separaron, la solución acuosa se extrajo con CH_2Cl_2/Et_2O (1:2, 3x600 mL). La solución orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna mediante el uso de EtOAc/hexano al 5-20% para obtener 9,34 g (71 %) de **XXVII** como un sólido blanco grisáceo.

Paso 3:

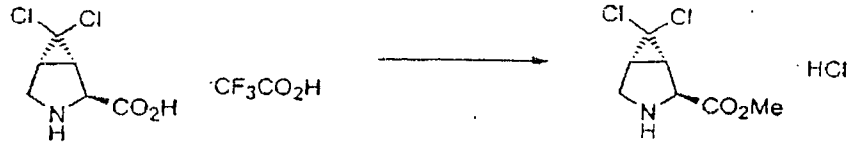


XXVIc **XXVId**

001879

La solución de **XXVII** (9,34 g, 26,5 mmol) en CH_2Cl_2 (25 mL) y CF_3CO_2H (50 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 h antes de concentrar al vacío para dar un residuo marrón que se usó en el Paso 4 sin purificación adicional.

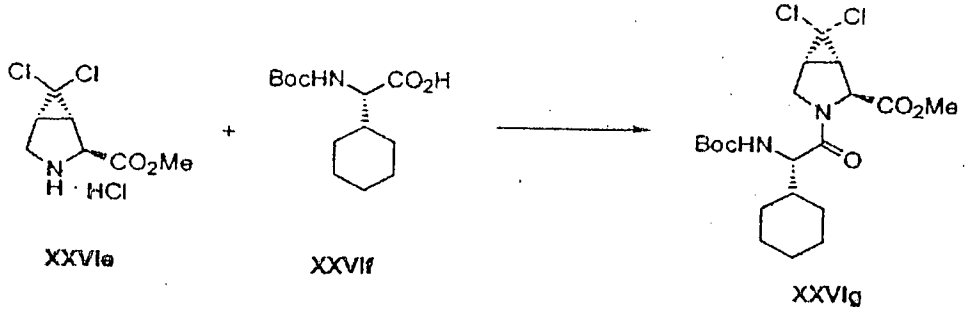
Paso 4



XXIIId **XXIIIa**

Se agregó ácido clorhídrico concentrado comercial (4.5 mL) a una solución del residuo del Paso 3 en metanol (70 mL) y la mezcla resultante se entibió hasta 65°C en un baño de aceite. Luego de 18 h, la mezcla se concentró *al vacío* para dar un aceite marrón **XXVIe**, que se usó en el Paso 5 sin purificación adicional.

Paso 5:

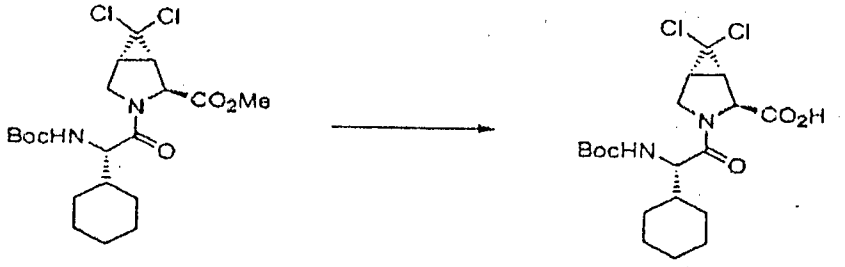


XXVIe **XXVIf** **XXVIg**

A una solución agitada de éster metílico de prolina **XXVIe** del Paso 4, N-Boc-ciclohexilglicina comercial **XXVIf** (10,2 g, 40,0 mmol) y [hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1il)-1,1,3,3-tetrametiluronio] (HATU) (16,0 g, 42,1 mmol) en DMF (200 mL) a 0°C se agregó diisopropiletilamina (18,0 mL, 104 mmol).

Luego de dejar entibiar hasta la temperatura ambiente junto con el baño de hielo durante la noche (18 h), la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (600 mL), H_3PO_4 al 5% (150 mL) y salmuera (150 mL). La solución orgánica se lavó con 5% H_3PO_4 (150 ML), $NaHCO_3$ saturado (2x200 mL) antes de que se seque ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna mediante el uso de EtOAc/hexano al 5-20% para obtener 3,84 g (32%, tres pasos) de **XXVIg** como un sólido blanco grisáceo.

Paso 6:



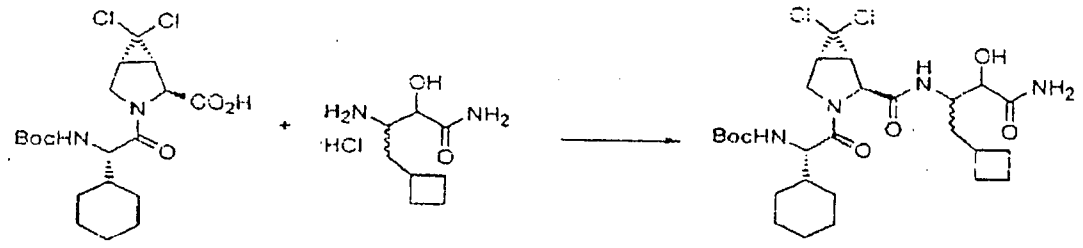
XXVIg XXVIh

La solución de éster metílico XXVIg (5,87g, 13,1 mmol) y LiOH (1,65 g, 39,3 mmol) en THF/MeOH/H_2O (1:1:1, 90 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El metanol y THF se removieron con presión reducida. La solución acuosa se acidificó hasta un pH ~2 con el uso de solución acuosa de HCl 1N (50 mL) y se saturó con sólido cloruro de sodio antes de extraer con EtOAc (3x150 mL). La solución orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido blanco XXVIh (5,8 g, cuantitativo).

Paso 7:

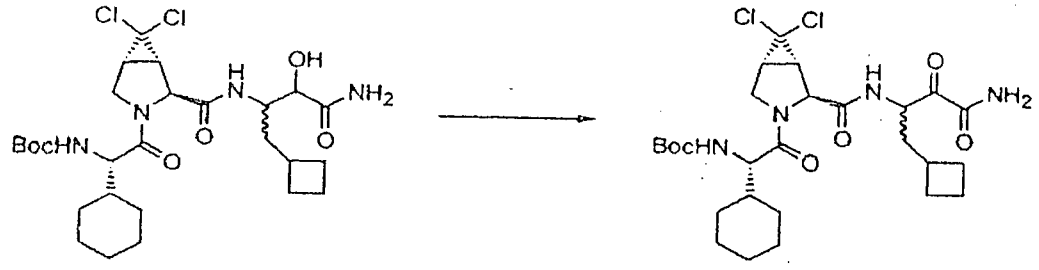
271

001881



XXVIh XXIIIj XXVII

El producto deseado XXIIIi se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo XXIII, Paso 11.



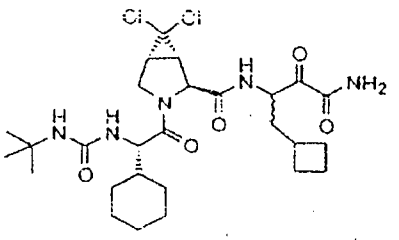
XXVII XXVI

Paso 8:

El producto deseado XXVI se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo XXIII, Paso 12.

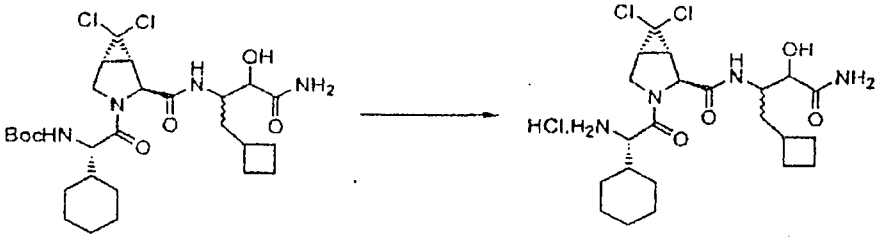
Ejemplo XXVII: Preparación del compuesto de la fórmula XXVII:

001882



XXVII

Paso 1

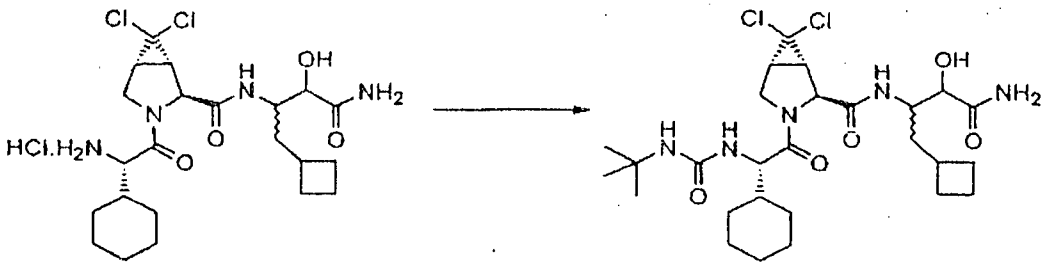


XXVIi

XXVIIa

El producto deseado XXVIIa se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo XXIII, Paso 9.

Paso 2



XXVIIa

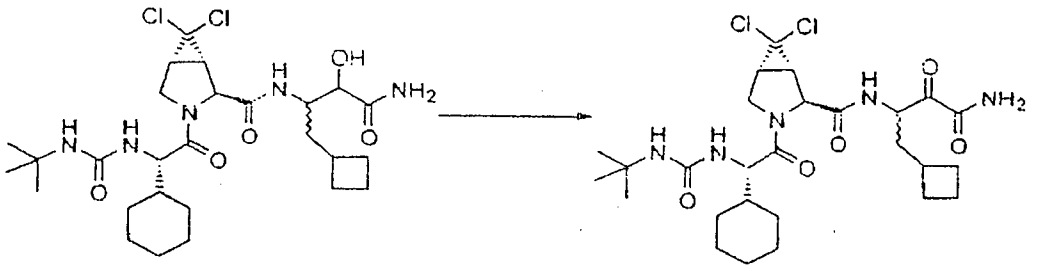
XXVIIb

El producto deseado XXVIIb se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo XXIV, Paso 2.

273

001883

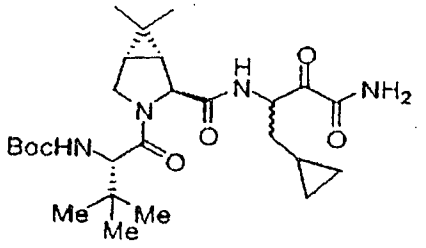
Paso 3



XXVIIb XXVII

El producto deseado XXVII se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo XXIII, Paso 12.

Ejemplo XXVIII: Preparación de un compuesto de la fórmula XXVIII:



XXVIII

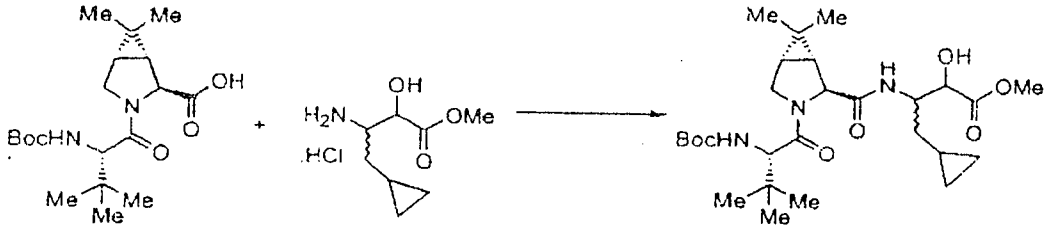
Paso 1:



XXVIIIa XXVIIIb

El intermediario XXVIIIb se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo XXIII, Pasos 3-6.

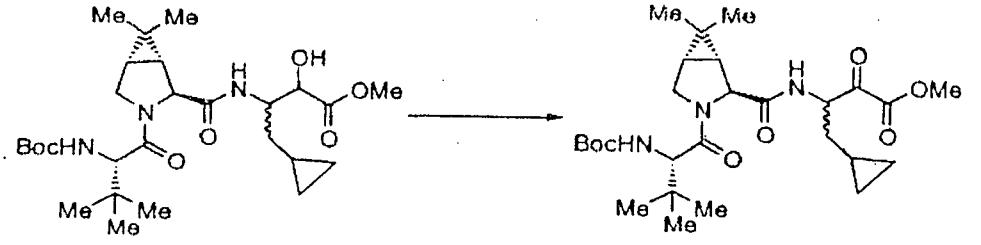
Paso 2:



XXVIIIc XXVIIIb XXVIIId

El ácido del Ejemplo XXIV, Paso 2 (**XXVIIIc**) (0,7 g) se sometió a reacción con el producto del Paso 1 anterior (0,436 g), HATU (0,934 g) y DIPEA (1,64 mL) en el modo que se describió anteriormente en el Ejemplo IX, Paso 2a para obtener 0,66 g del producto deseado **XXVIIId.**

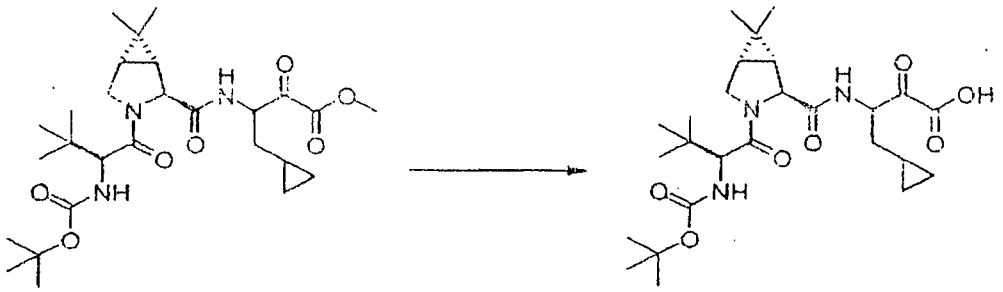
Paso 3:



XXVIIId **XXVIIIe**

El producto del Paso 2 (0,5 g) se sometió a reacción con Reactivo de Dess-Martin (1 g) en el modo que se describió anteriormente en el Ejemplo XX, Paso 7. La Purificación mediante cromatografía flash en columna (EtOAc al 40%, Hexano, sílice) logró 0,35 g de producto **XXVIIIe.** Espectro de masa (LCMS) 522 (M+H+).

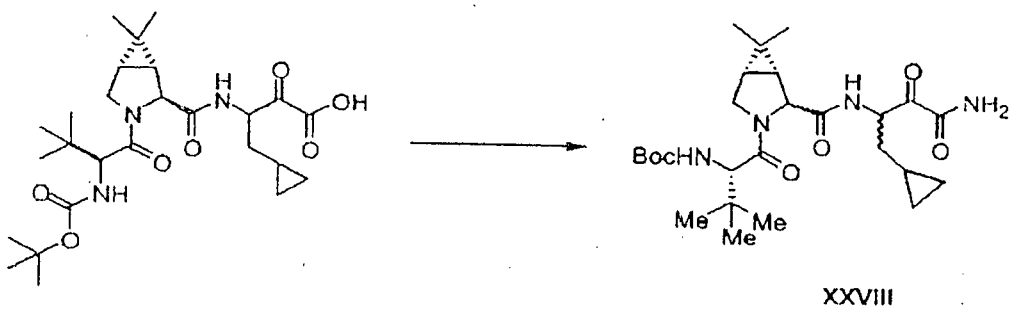
Paso 4:



XXVIIIe XXVIIIf

El producto del Paso 4 (0,3 g) se agregó una solución al 1/1 de H2O/MeOH (20 mL) y $NaHCO_3$ sólido (242 mg, 5 equiv.). Luego de agitar durante 18 horas a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc y las capas se separaron. La fase acuosa se acidificó hasta un pH 2 con HCl 1,0N y se extrajo con EtOAc. La capa de EtOAc se lavó con salmuera luego se secó sobre $MgSO_4$, se secó y se concentró al vacío para obtener el producto **XXVIIIf** como un polvo blanco (0,26 g). Espectro de masa (LCMS) 508 ($M+H^+$).

Paso 5:

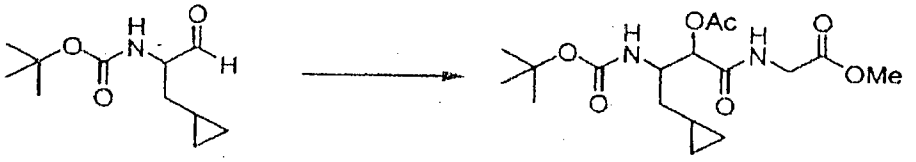


XXVIIIf XXVIII

El producto del Paso 5 (0,15 g) se disolvió en CH_2Cl_2 y se sometió a reacción con HATU (0,137 g), NH_4Cl (0,08 g, 5 equiv.) y DIPEA (0,53 mL). Luego

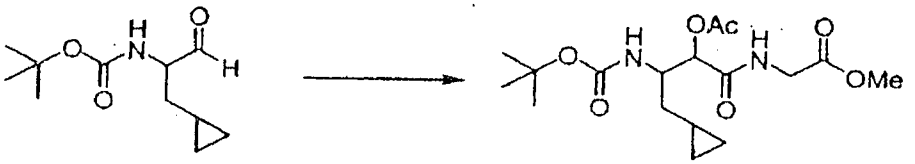
de 2 horas a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con a solución de ácido cítrico al 10%, luego una solución de $NaHCO_3$ saturado. La capa de EtOAc se lavó con salmuera luego se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener una mezcla bruta. La purificación mediante cromatografía flash en columna (Acetona al 30%, Hexano, sílice) logró el producto deseado XXVIII (0,096g). Espectro de masa (LCMS) 507 ($M+H^+$).

Ejemplo XXIX: Preparación de un compuesto de la fórmula XXIX:



XXIXa

Paso 1:



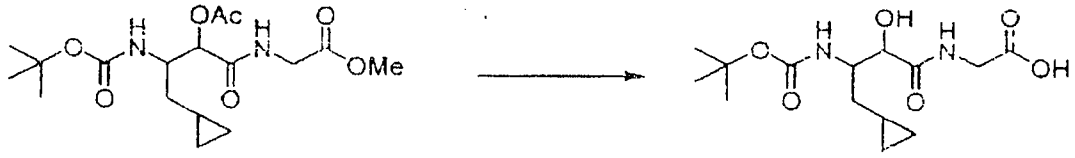
XXIXa

A una solución a 0°C del aldehído inicial (4,0 g) en CH_2Cl_2 (75 mL) se agregó ácido acético (2,0 equiv., 2,15 mL) seguido de metilisocianoacetato (1,1 equiv., 1,9 mL). La reacción se entibió entonces en forma gradual hasta la temperatura ambiente. Luego de 18 horas (durante la noche), la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución de $NaHCO_3$ saturado. La capa de EtOAc se lavó con salmuera luego se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para obtener una mezcla bruta. La purificación mediante cromatografía

001887

flash en columna (EtOAc al 30 a 40%, Hexano, sílice) logró el producto **XXIXa** (4,5 g).

Paso 2:



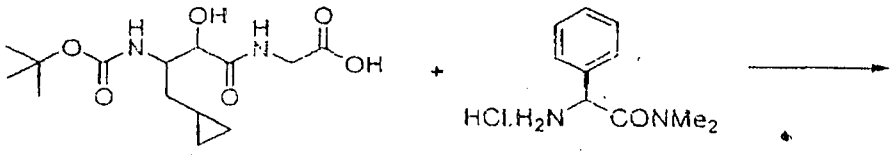
XXIXa **XXIXb**

A una solución a 0°C de **XXIXa** (4.4g) en THF (100 mL) se agregó 26 mL (2,2 equiv.) de una solución de LiOH 1,0N. La reacción se agitó a esta temperatura durante 2 horas luego se entibió hasta la temperatura ambiente. Luego de 2 horas, la mezcla de reacción se acidificó hasta un pH 2 con una solución de HCl 1,0N. Se agregó EtOAc y las capas se separaron. La capa de EtOAc se lavó con salmuera luego se secó sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el producto **XXIXb** (3,7g).

Paso 3:

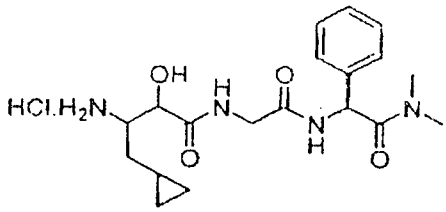
278

002888



XXIXb

XV

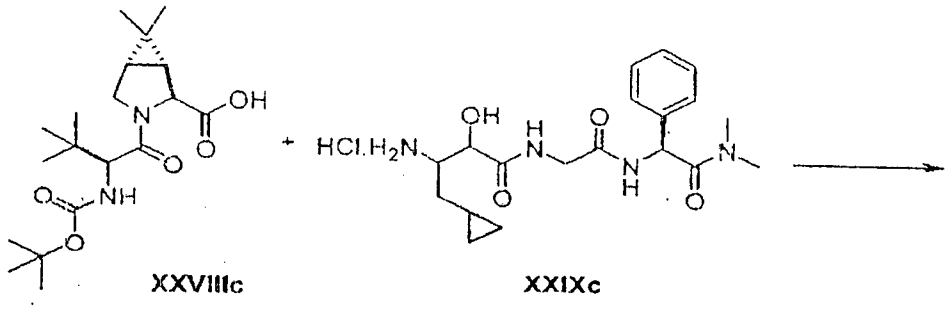


XXIXc

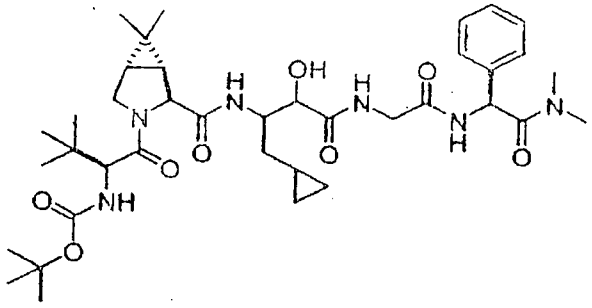
El ácido **XXIXb** se sometió a reacción con la amina del Ejemplo XV en el modo que se describió anteriormente en el Ejemplo XXI, Paso 4. El intermediario resultante se trató con HCl en el modo que se describió anteriormente en el Ejemplo XXIII, Paso 9 para obtener el producto **XXIXc**.

Paso 4:

001889



XXVIIIc XXIXc

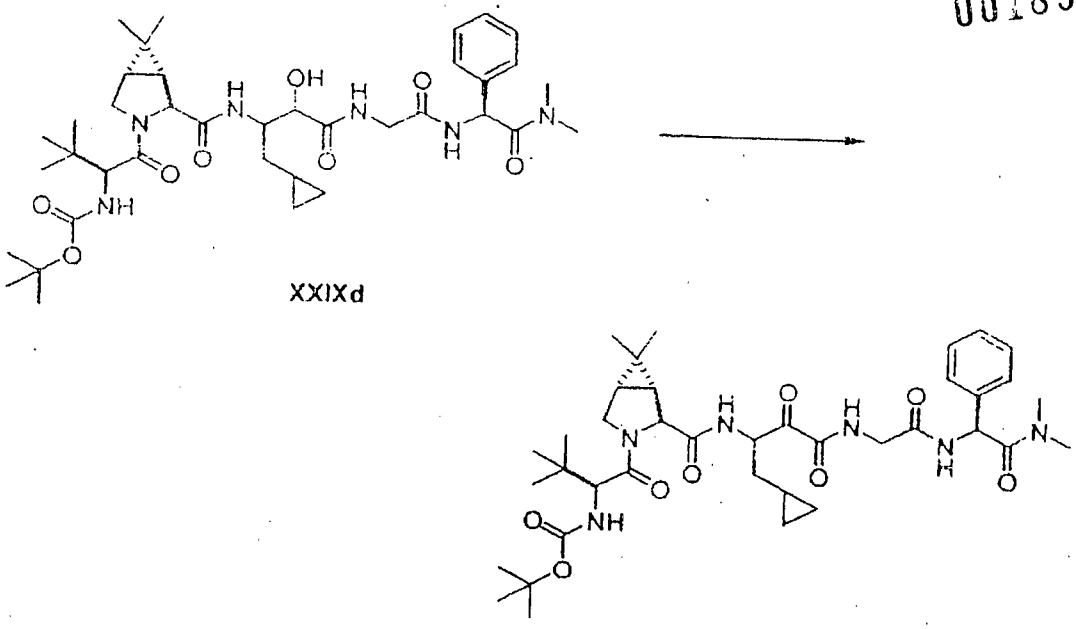


XXIXd

El ácido **XXVIIIc** (2,43 g) se disolvió en CH_2Cl_2 y se sometió a reacción con la amina **XXIXc** (2,47 g), HATU (2,5 g) y DIPEA (5,8 mL) en el modo que se describió anteriormente en el Ejemplo IX, Paso 2a para obtener, luego de la purificación mediante cromatografía flash en columna (MeOH al 4%, CH_2Cl_2, sílice), el producto deseado **XXIXd** (4,35 g). Espectro de masa (LCMS) 727 ($M+H^+$).

Paso 5:

001890



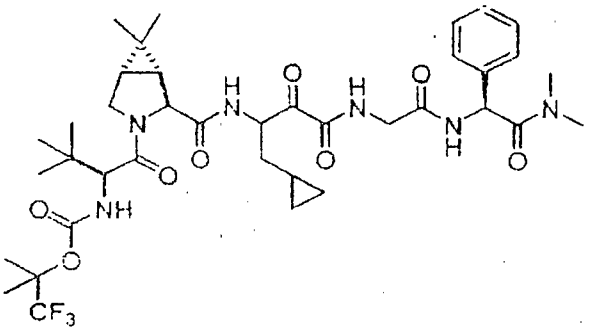
XXIXd

XXIX

El producto del Paso 4 (4,2 g) se sometió a reacción con Reactivo de Dess-Martin (6,4 g) en el modo que se describió anteriormente en el Ejemplo de Preparación XX, Paso 7. La purificación mediante cromatografía flash en columna (EtOAc al 100%, sílice) logró 3 g del producto final **XXIX**. Espectro de masa (LCMS) 725 ($M+H^+$).

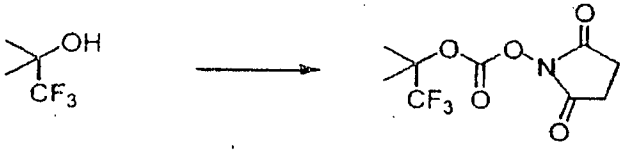
Ejemplo XXX: Preparación de un compuesto de la fórmula XXX:

001891



XXX

Paso 1:

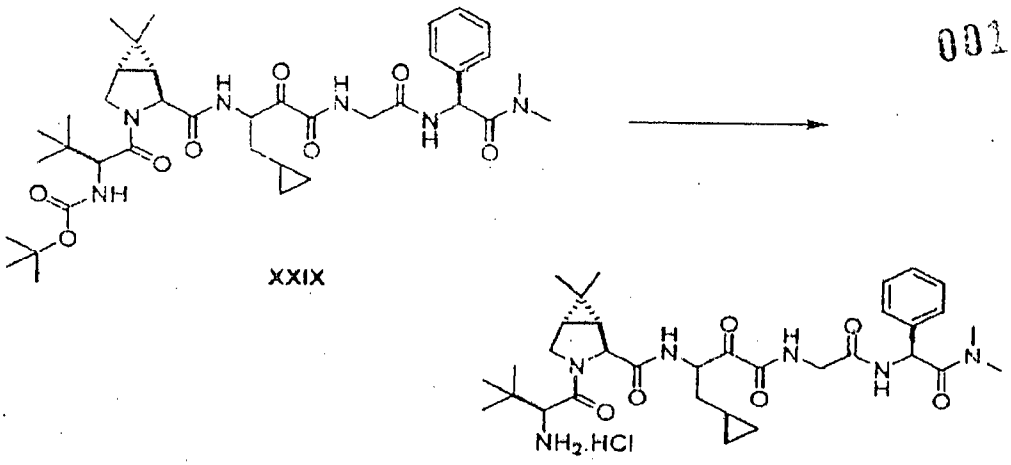


XXXa

El alcohol 2-(trifluorometil)propan-2-ol (1,28 g) se sometió a reacción con carbonato de N,N-disuccinimidilo (3,84 g) y Et_3N (4,2 mL) en CH_3CN anhidro (50 mL) durante 18 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 mL) y se filtró. El filtrado se lavó con $NaHCO_3$, salmuera luego se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para obtener una mezcla bruta. La purificación mediante cromatografía flash en columna (EtOAc al 50%, Hexano, sílice) logró el producto deseado **XXXa** (0,3 g).

Paso 2:

001892



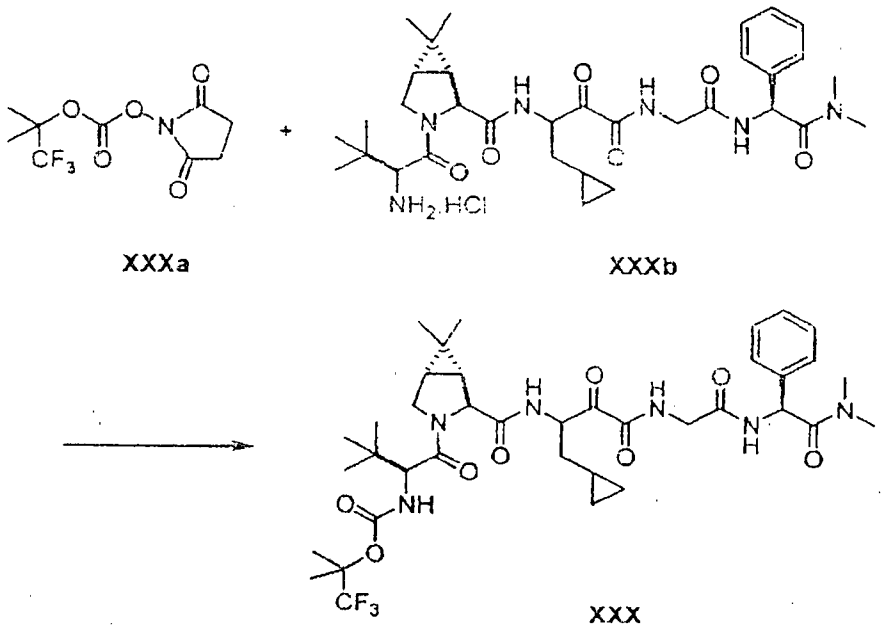
XXIX

XXXb

El producto del Ejemplo XXIX (0,3g) se trató con 100 mL de HCl 4,0N en dioxano. Luego de 1 h, se agregaron 200 mL de Et_2O y el precipitado resultante se filtró *hasta eliminarlo y* se secó al vacío para obtener el producto **XXXb** (0,27 g) como un polvo blanco. Espectro de masa (LCMS) 625 (M - HCl $+H^+$).

Paso 3:

001893



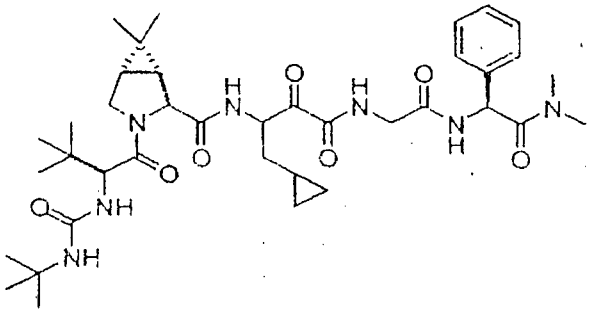
XXXa XXXb

XXX

A una solución a temperatura ambiente de **XXXb** (0,05 g) en CH_2Cl_2 (5 mL) se agregó DIPEA (0,040 mL) **XXXa** (1,5 equiv., 0,030 g), seguido de 1 cristal de DMAP. Luego de 30 minutos, la reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con HCl 1,5 N luego $NaHCO_3$ luego salmuera. La capa de EtOAc se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para obtener una mezcla bruta. La purificación por cromatografía preparatoria (Acetona al 40%, Hexano, sílice) logró el producto deseado **XXX** (0,044 g). Espectro de masa (LCMS) 779 ($M+H^+$).

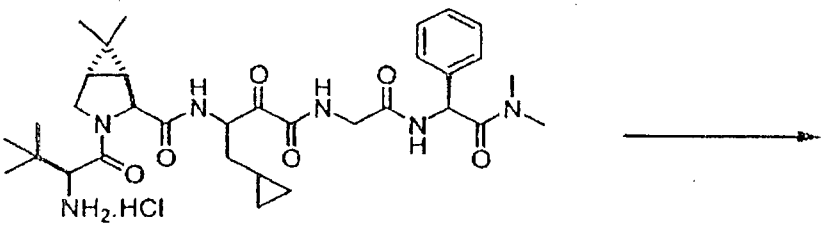
Ejemplo XXXI: Preparación de un compuesto de la fórmula XXXI:

001894

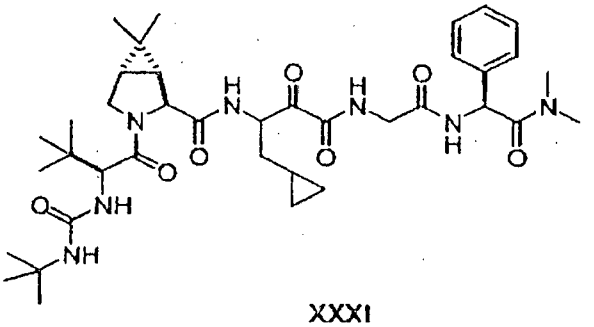


XXXI

Paso 1:



XXXb

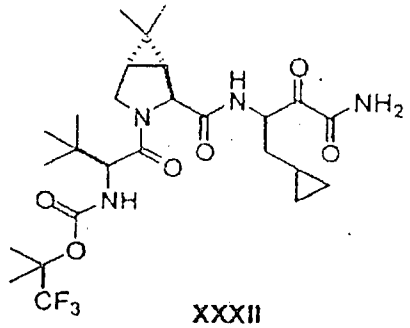


XXXI

A una solución de XXXb (0,05 g) en CH_2Cl_2 (5 mL) a temperatura ambiente se agregó DIPEA (0,040 mL) y ter-butilisocianato (1,2 equiv., 0,01 mL). Luego de 18 horas, la reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con HCl 1,5N, $NaHCO_3$ y salmuera. La capa de EtOAc se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para obtener una mezcla bruta. La purificación mediante

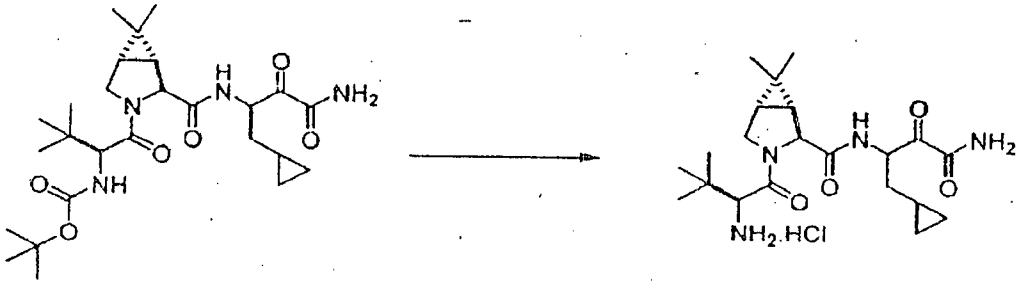
cromatografía preparatoria (EtOAc al 100%, sílice) logró el producto final **XXXI** (0,021 g). Espectro de masa (LCMS) 724 ($M+H^+$).

Ejemplo XXXII: Preparación de un compuesto de la fórmula XXXII:



XXXII

Paso 1:

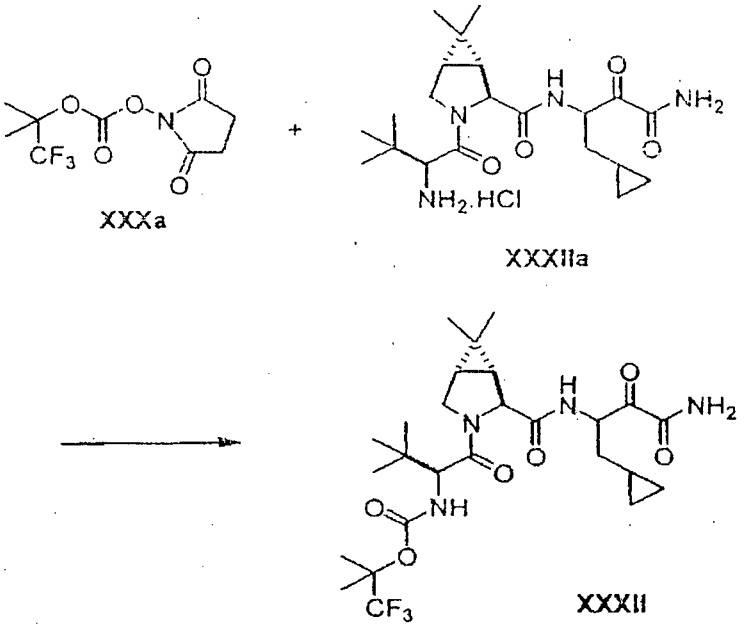


XXVIII **XXXIIa**

El producto del Ejemplo XXVIII se trató en el modo que se describió anteriormente en el Ejemplo de Preparación XXX, Paso 2 para obtener el producto XXXIIa. Espectro de masa (LCMS) 407 ($M - HCl + H^+$).

Paso 2:

001896



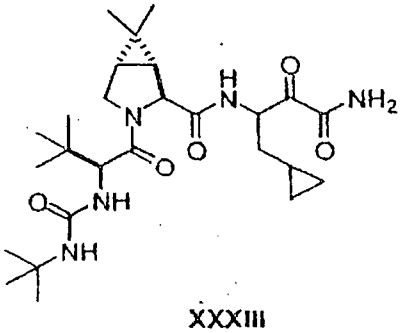
XXXa

XXXIIa

XXXII

La amina **XXXIIa** se sometió a reacción con **XXXa** en el modo que se describió anteriormente en el Ejemplo de Preparación XXX, Paso 3 para obtener el producto deseado XXXII. Espectro de masa (LCMS) 508 ($M+H^+$).

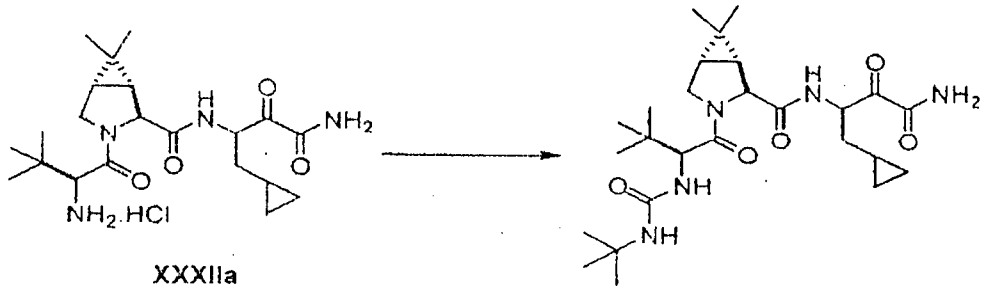
Ejemplo XXXIII: Preparación de un compuesto de la fórmula XXXIII:



XXXIII

Paso 1:

001897

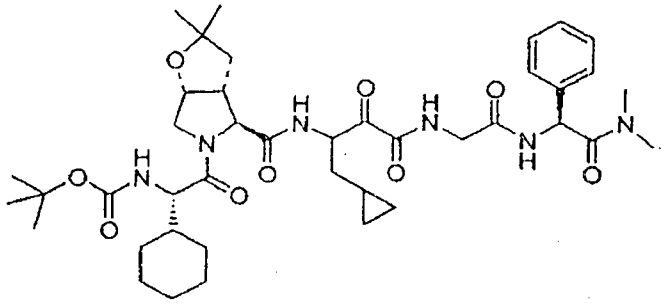


XXXIIa

XXXIII

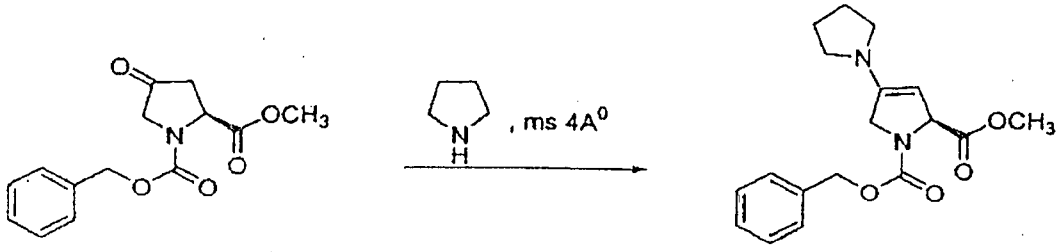
La amina **XXXIIa** se sometió a reacción con ter-butilisocianato en el modo que se describió anteriormente en el Ejemplo **XXXI**, Paso 1, para obtener el producto XXXIII. Espectro de masa (LCMS) 561 ($M+H^+$).

Ejemplo XXXIV: Preparación de un compuesto de la fórmula XXXIV:



XXXIV

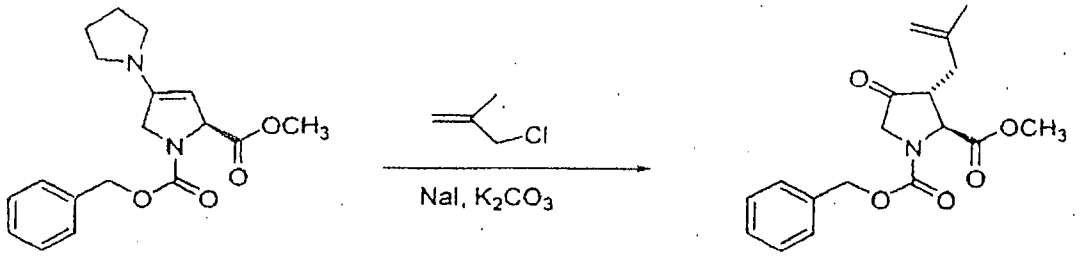
Paso 1:



001898

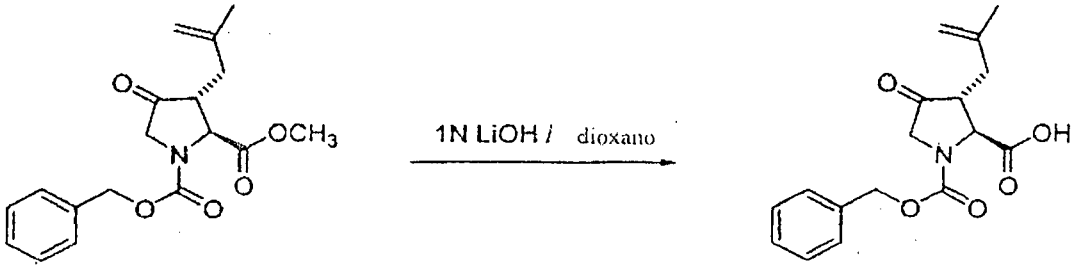
A la mezcla de éster (6,0 g) y tamiz molecular (5,2 g) en cloruro de metileno anhidro (35 mL) se agregó pirrolidina (5,7 mL, 66,36 mmoL). La suspensión de sólido en líquido resultante, de color marrón, se agitó a temperatura ambiente en N_2 durante 24 h, se filtró y se lavó con CH_3CN anhidro. El filtrado combinado se concentró para dar el producto deseado.

Paso 2:



A una solución de el producto del paso anterior en CH_3CN (35 mL) se agregó K_2CO_3 anhidro, cloruro de metalilo (2,77g, 30,5 mmoL), NaI (1,07g, 6,7 mmoL). La suspensión de sólido en líquido resultante se agitó a temperatura ambiente en N_2 durante 24 h. Se agregaron 50 mL de agua helada con hielo seguido de solución de $KHSO_4$ 2N hasta que el pH fue 1. Se agregó EtOAc (100 mL) y la mezcla se agitó durante 0,75 h. Se recolectó la capa orgánica combinada y se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se evaporó para lograr el producto deseado.

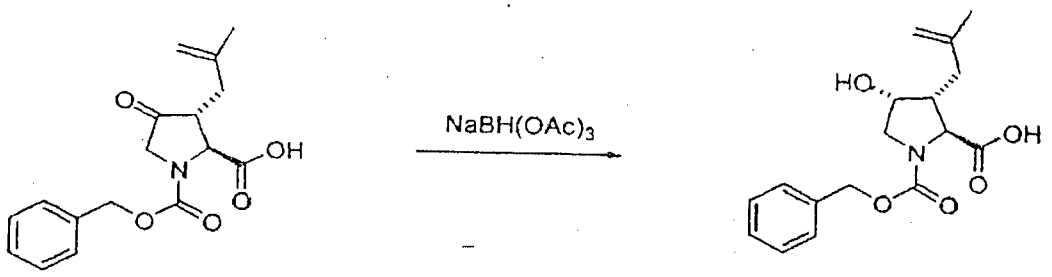
Paso 3:



001899

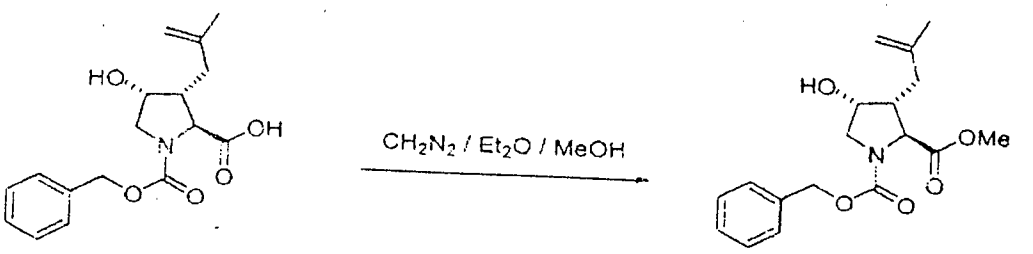
El producto del paso precedente (2,7 g, 8,16 mmoL) se disolvió en dioxano (20 mL) y se trató con LiOH 1N preparado recientemente (9 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en N_2 durante 20 h. La mezcla de reacción se absorbió en EtOAc y se lavó con H_2O. La fase acuosa combinada se enfrió hasta los 0°C y se acidificó hasta un pH 1,65 mediante el uso de HCl 1N. La mezcla turbia se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró para dar el ácido deseado (3,40 g).

Paso 4:



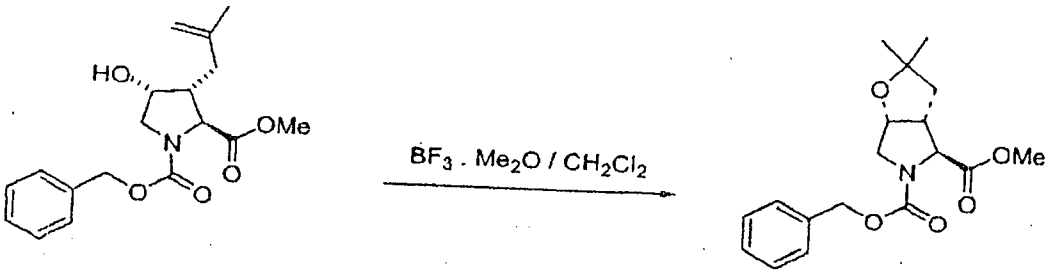
A una suspensión de $NaBH(OAc)_3$ (3,93 g, 18,5 mmoL) en CH_2Cl_2 (55 mL) se agregó una solución del producto del paso precedente en CH_2Cl_2 anhidro (20 mL) y ácido acético (2 mL). La suspensión de sólido en líquido se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se agregó agua helada con hielo (100 mL) a suspensión de sólido en líquido y se agitó durante 1/2 hr. La capa orgánica se separó, se filtró, se secó y se evaporó para lograr el producto deseado.

Paso 5:



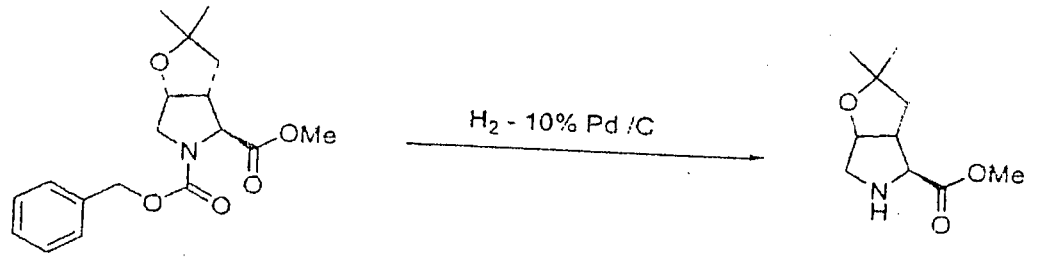
A una solución de el producto del paso precedente (1,9 g) en MeOH (40 mL) se trató con el exceso de solución de CH_2N_2 / Et2O y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse para obtener un residuo bruto. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de EtOAc / hexano para obtener 1.07 g de el producto puro deseado.

Paso 6:



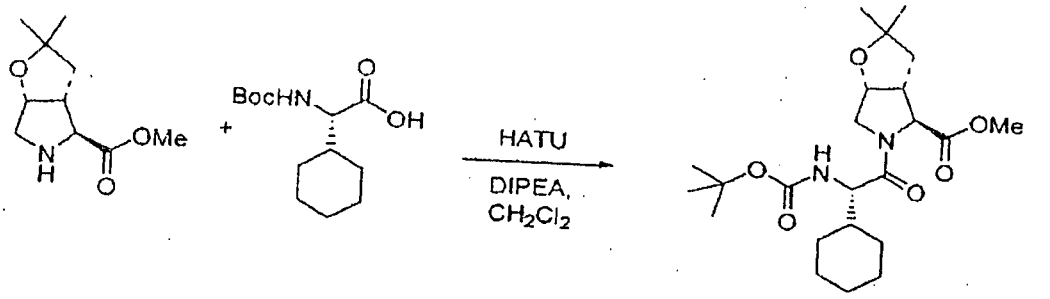
A una solución del producto del paso precedente (1,36 g) en CH_2Cl_2 anhidro (40 mL) se trató con BF_3. Me_2O (0,7 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y se inactivó con $NaHCO_3$ saturado (30 mL) y se agitó durante 1/2 hr. La capa orgánica se separó y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró para dar el residuo bruto. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc / hexano para obtener 0,88 g de el compuesto deseado.

Paso 7:



A una solución de el producto (0,92 g) del paso precedente en MeOH (30 mL) se agregó Pd/C al 10% (0,16 g) a temperatura ambiente y se hidrogenó a temperatura ambiente en Presión de 1 atm. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h y se concentró hasta secar para obtener el compuesto deseado.

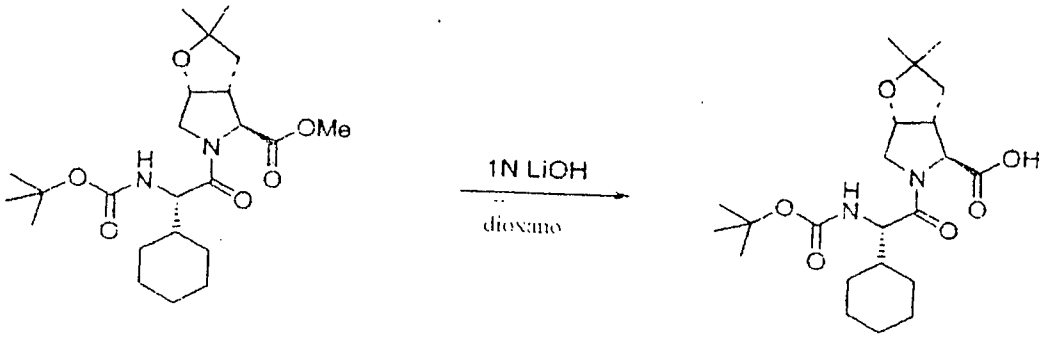
Paso 8:



El producto deseado se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo XXIII, Paso 10.

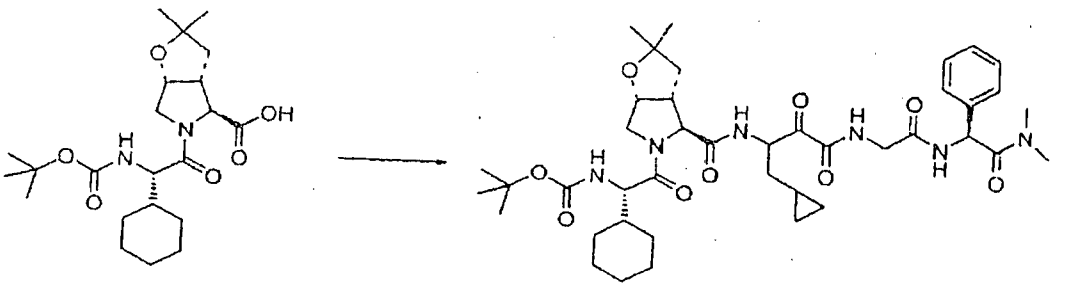
Paso 9:

001902



El producto ácido se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo XXIV, Paso 3.

Paso 10:



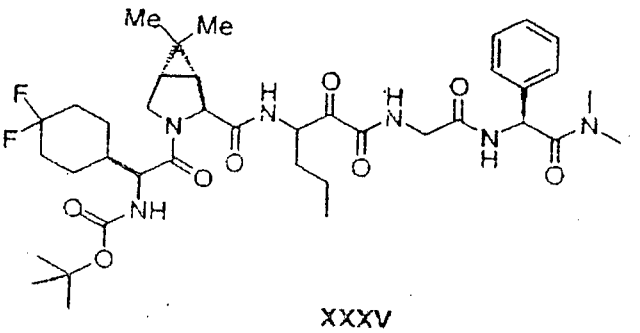
XXXIV

El producto deseado XXXIV se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo XXIX, Pasos 4-5.

Ejemplo XXXV: Preparación de un compuesto de la fórmula XXXV:

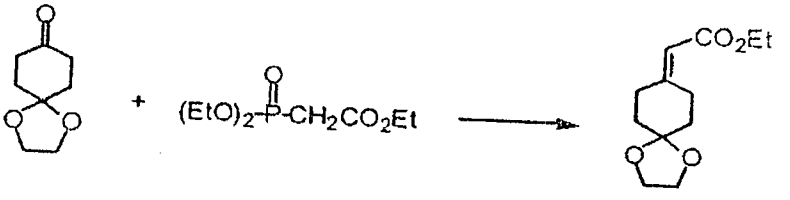
293

001903



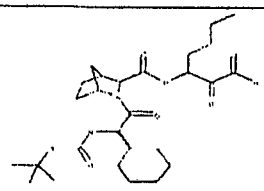
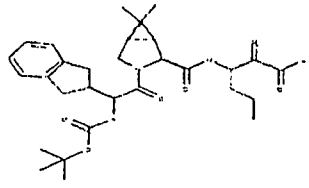
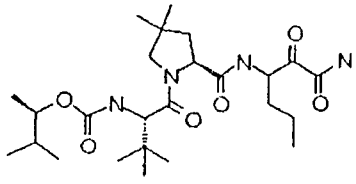
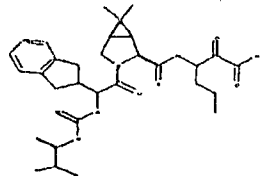
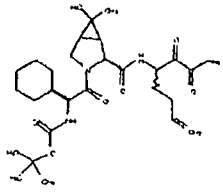
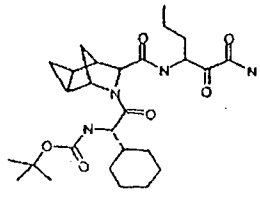
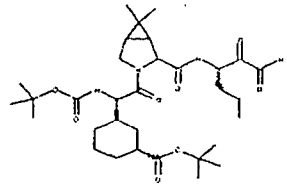
XXXV

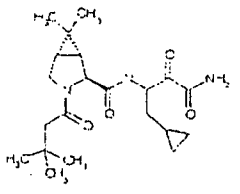
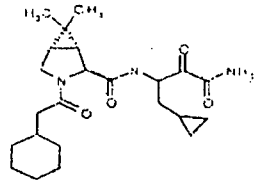
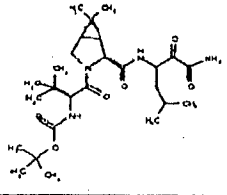
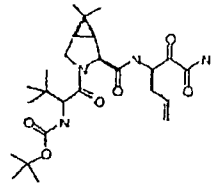
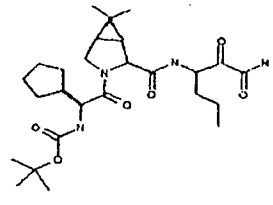
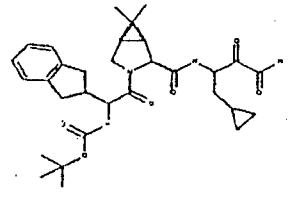
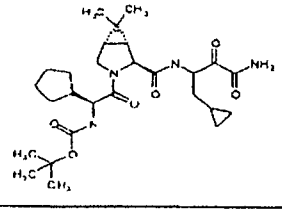
Paso 1:



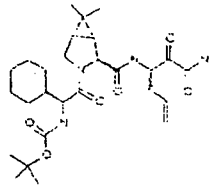
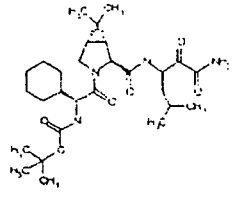
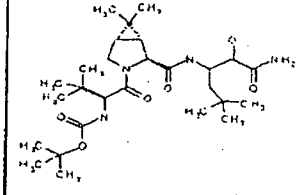
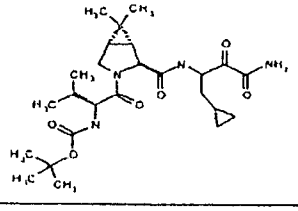
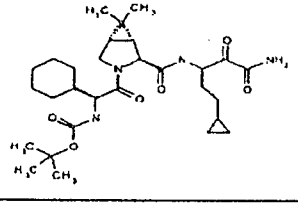
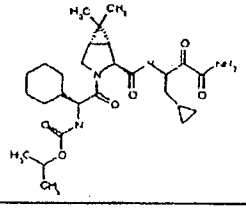
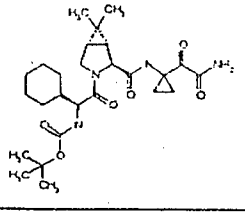
Una solución de fosfonato de trietilo (44,8 g) en THF (30 mL) a 0°C se trató con una solución 1M (200 mL) de bis(trimetilsililamida) de sodio en THF. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 hora, y luego se enfrió hasta 0°C. Una solución de cetal de 1,4-ciclohexanodiona etileno (15,6 g) en THF (50 mL) se agregó por goteo, y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió, entonces, hasta 0°C, se trató con cold ácido cítrico acuoso, y la mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, luego salmuera; luego se secó sobre anhidro Na_2SO_4, se filtró, y el filtrado se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de CH_2Cl_2/EtOAc para obtener el compuesto del título (21 g), 92% de rendimiento. Espectro de masa (FAB) 227,3 ($M+H^+$).

001984

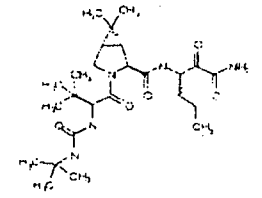
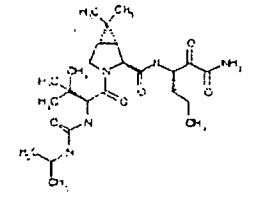
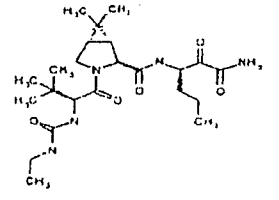
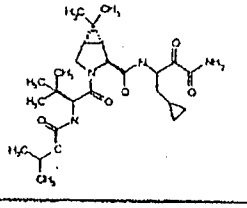
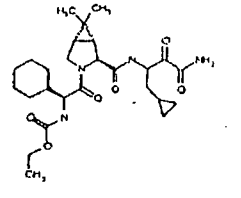
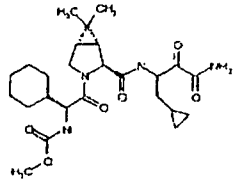
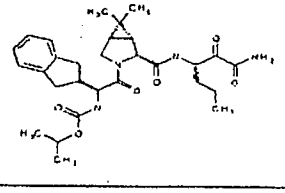
	521	C
	555	A
	497	C
	569	B
	533	B
	519	C
	621	B

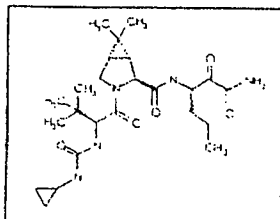
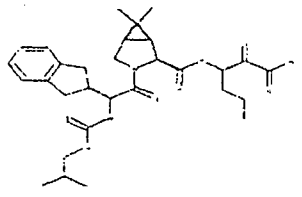
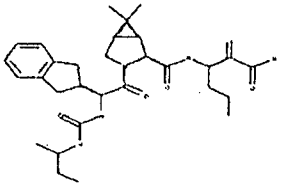
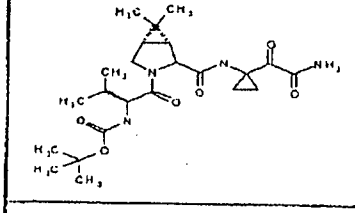
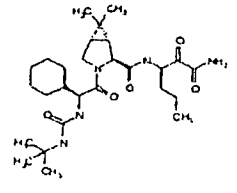
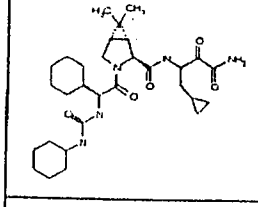
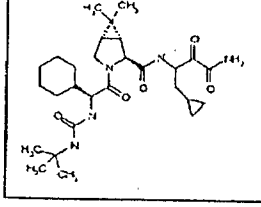
	392	C
	418	C
	509	B
	493	C
	507	B
	567	A
	519	A

001986

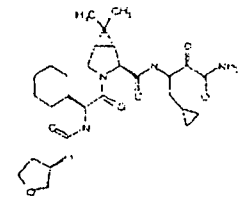
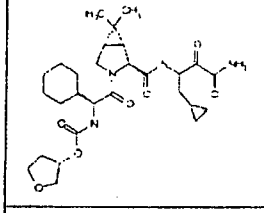
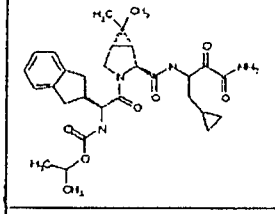
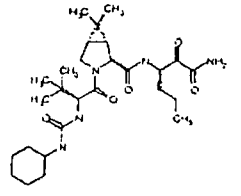
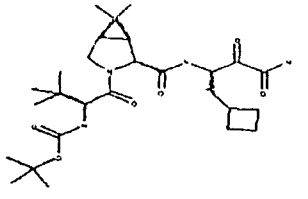
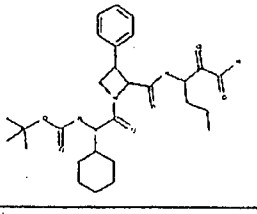
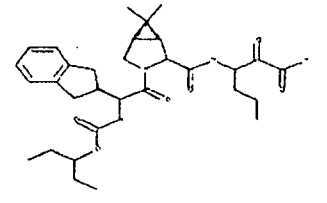
	519	B
	535	B
	523	C
	493	B
	547	B
	519	A
	505	C

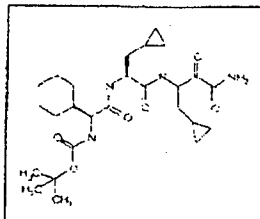
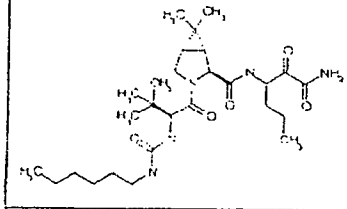
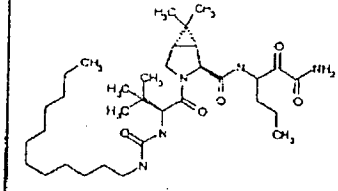
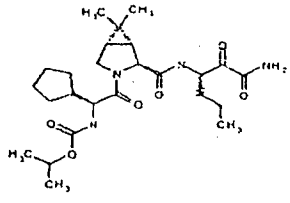
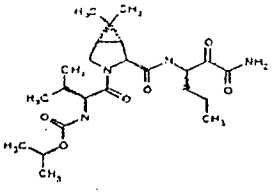
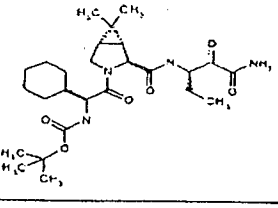
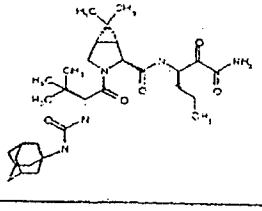
001987

	494	B
	480	B
	466	C
	493	B
	505	B
	491	B
	541	B

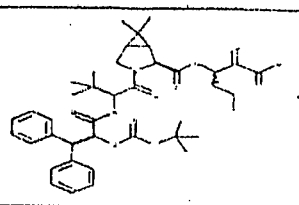
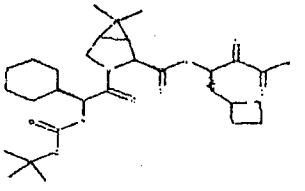
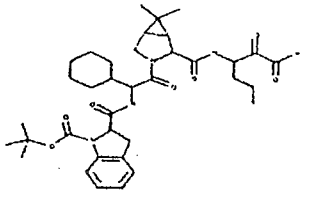
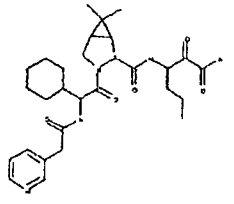
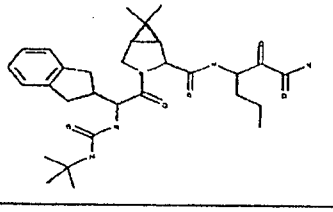
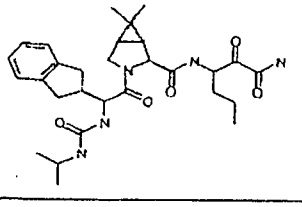
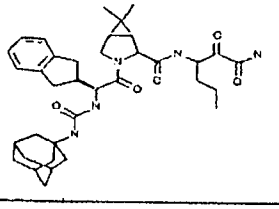
	478	C
	555	B
	554	B
	465	C
	520	A
	558	A
	532	A

001989

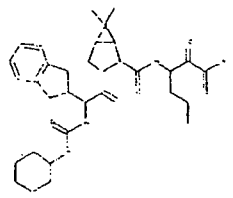
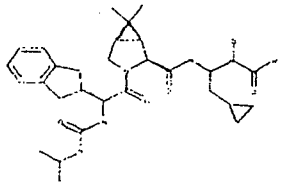
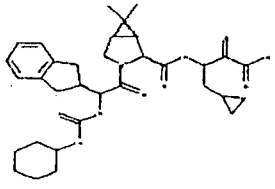
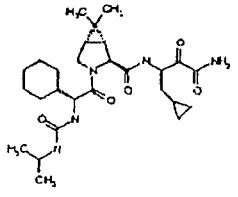
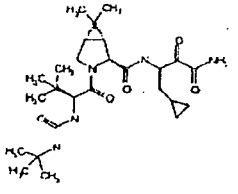
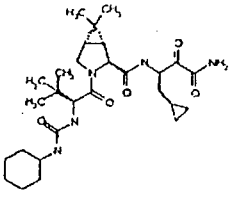
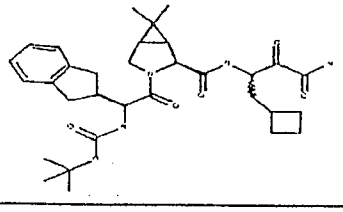
	547	B
	547	B
	553	A
	520	B
	521	A
	543	C
	569	B

	507	B
	522	B
	606	C
	493	B
	467	C
	507	B
	572	A

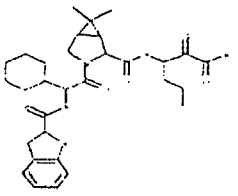
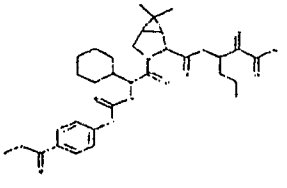
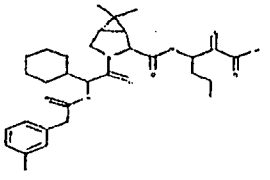
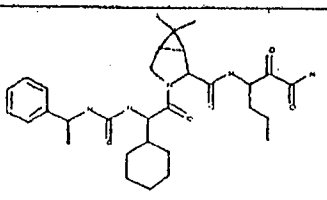
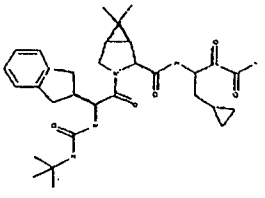
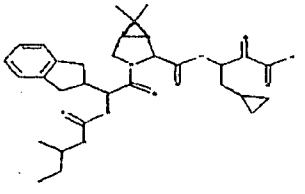
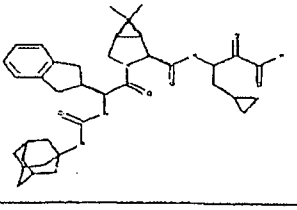
001991

	718	C
	547	A
	666	B
	540	C
	554	B
	540	B
	632	B

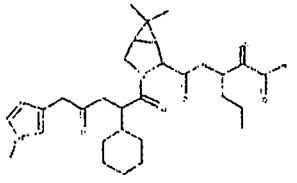
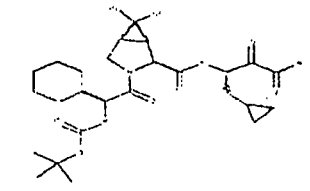
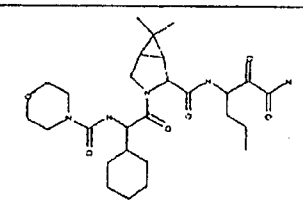
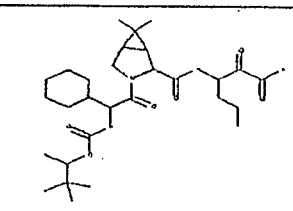
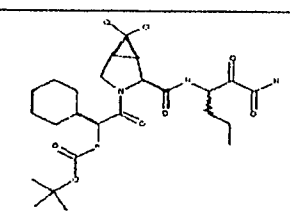
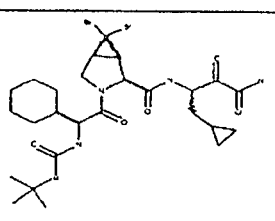
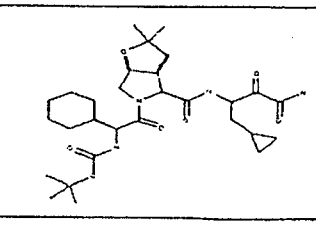
001992

	580	B
	552	A
	592	A
	518	A
	506	A
	532	A
	581	B

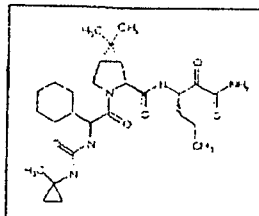
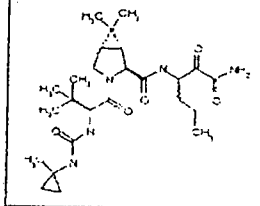
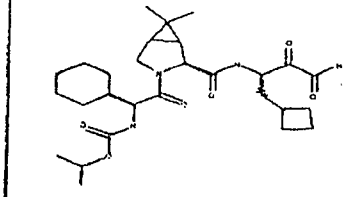
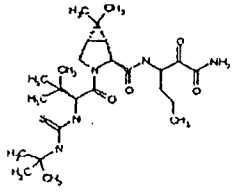
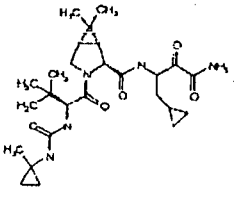
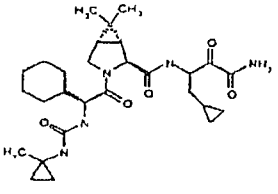
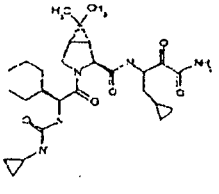
001993

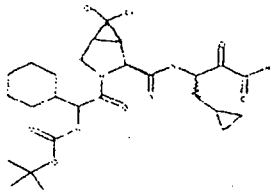
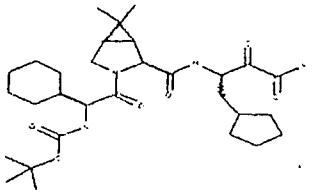
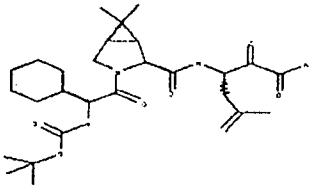
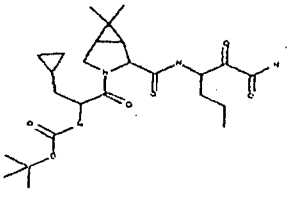
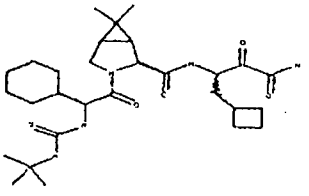
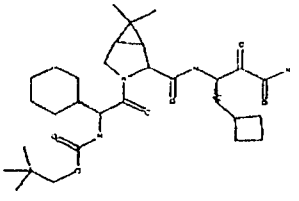
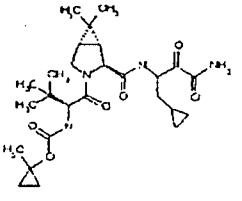
	566	C
	599	B
	553	B
	568	B
	566	A
	566	A
	644	A

001994

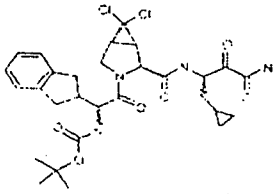
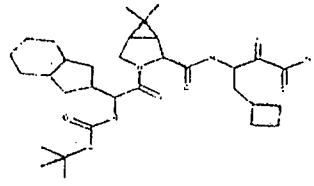
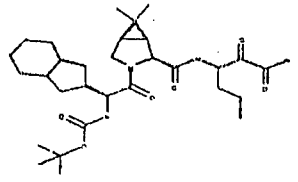
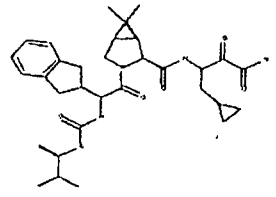
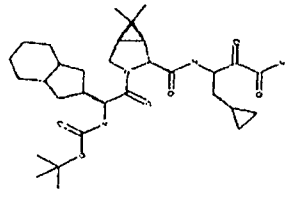
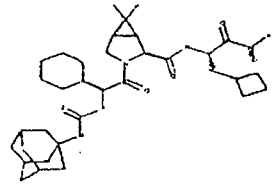
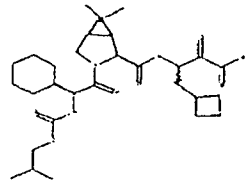
	543	C
	574	A
	534	C
	549	B
	562	A
	662	A
	563	B

001995

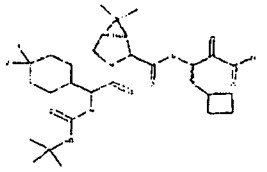
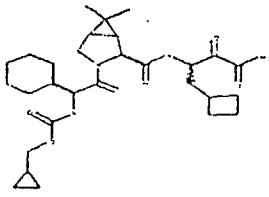
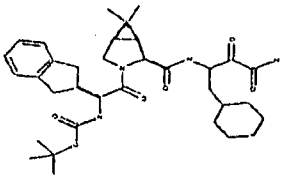
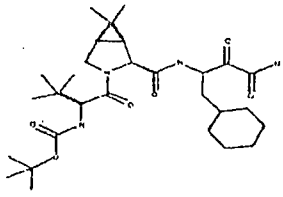
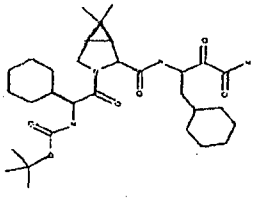
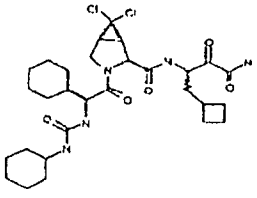
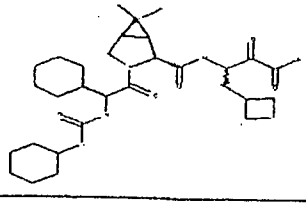
	518	B
	492	B
	533	A
	510	C
	504	A
	530	B
	516	B

	574	B
	561	B
	533	B
	493	C -
	546	A
	561	A
	505	B

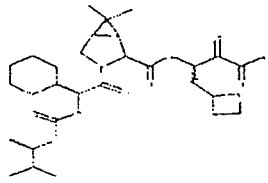
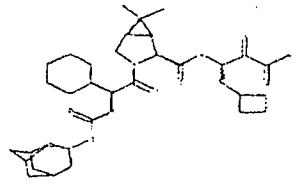
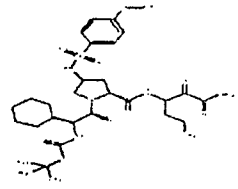
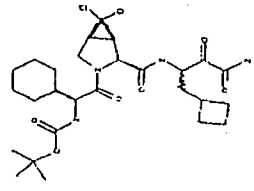
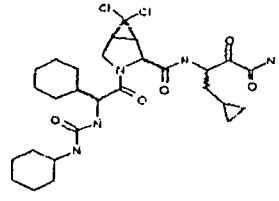
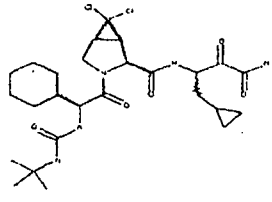
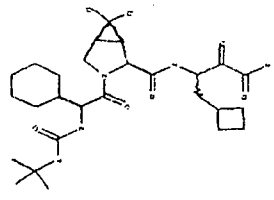
001997

	608	A
	587	B
	561	B
	581	A
	573	A
	624	A
	547	A

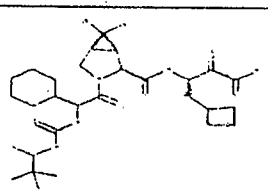
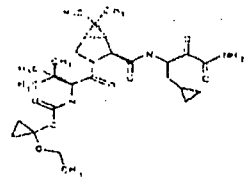
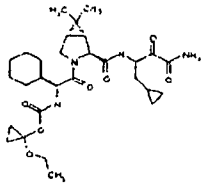
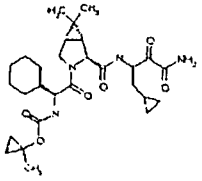
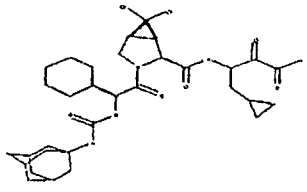
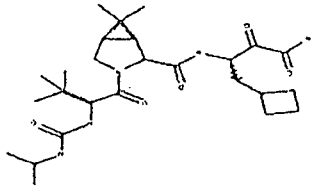
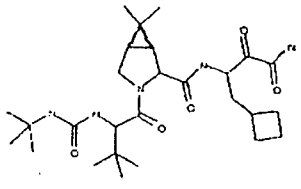
001998

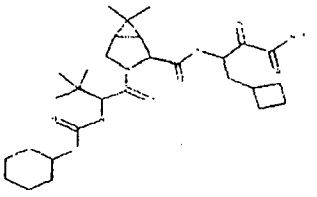
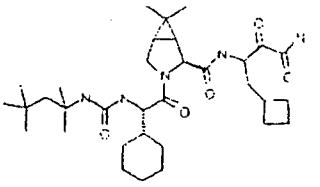
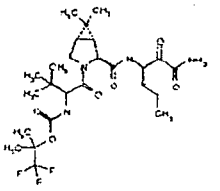
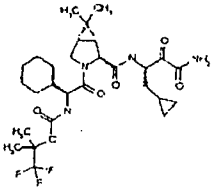
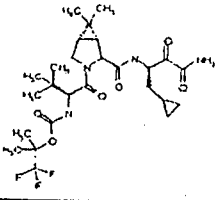
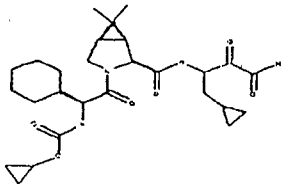
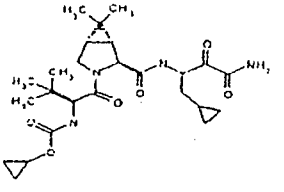
	583	A
	545	B
	609	C
	549	C
	575	C
	613	A
	573	A

001999

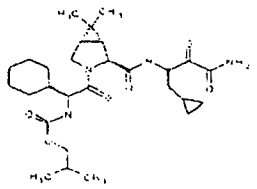
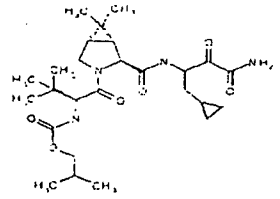
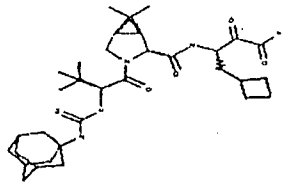
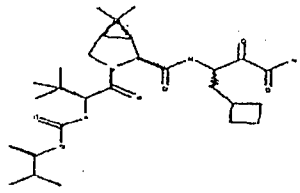
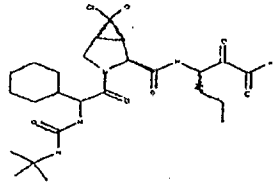
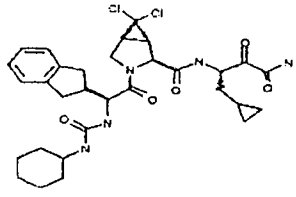
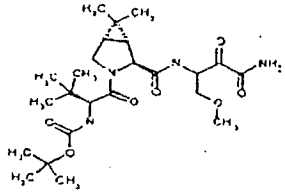
	561	A
	625	A
	666	C
	588	A–
	599	A
	573	A
	587	A

002000

	615	A
	535	B
	561	A
	531	A
	651	A
	506	A
	520	A

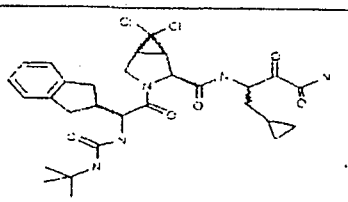
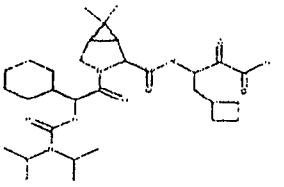
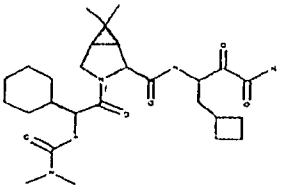
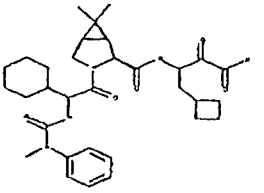
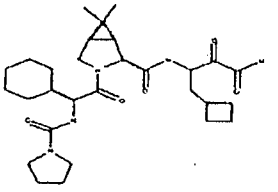
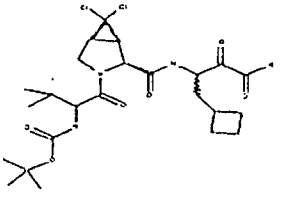
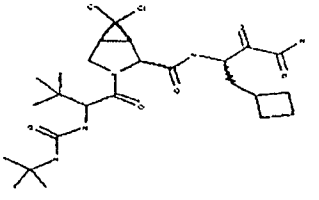
	546	A
	602	A
	549	B
	587	A
	561	A
	517	B
	491	B

002082

	533	B
	507	A
	598	A
	535	A
	561	A
	633	A
	497	C

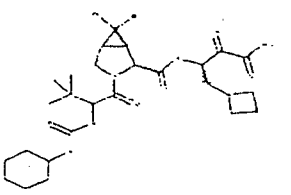
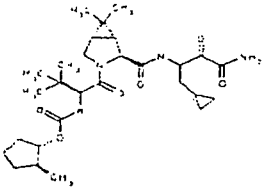
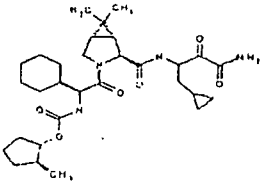
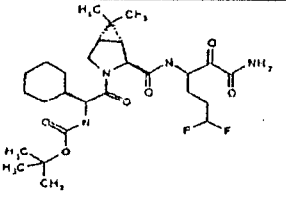
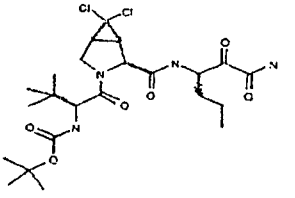
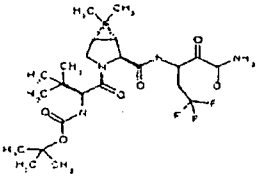
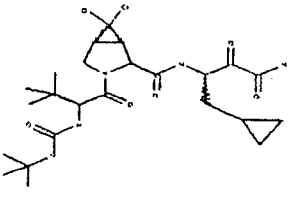
383

002003

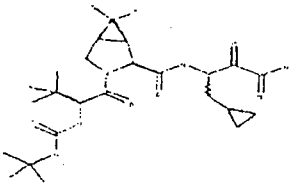
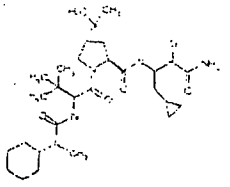
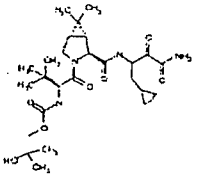
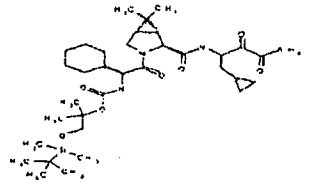
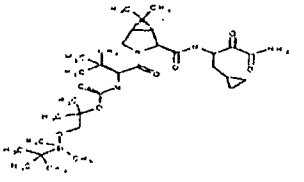
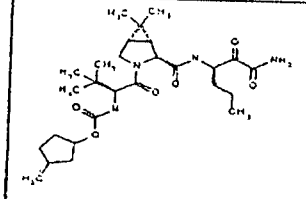
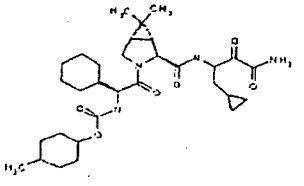
	607	A
	574	B
	518	B
	580	C
	544	B
	562	A
	561	A

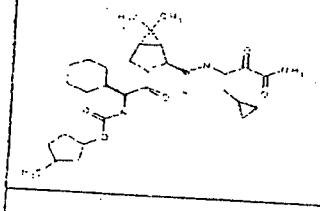
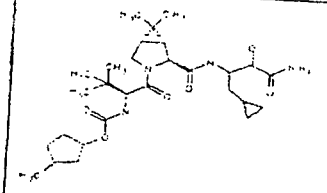
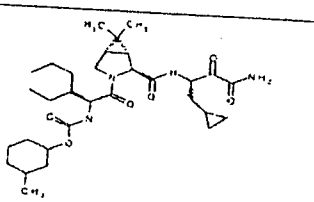
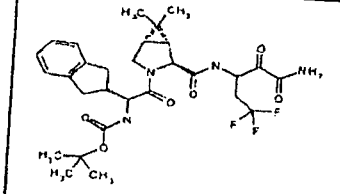
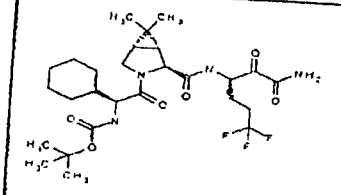
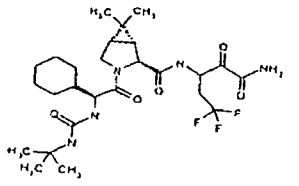
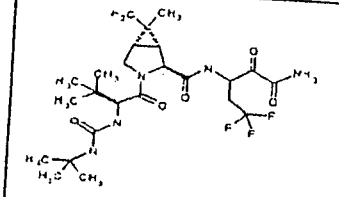
394

002004

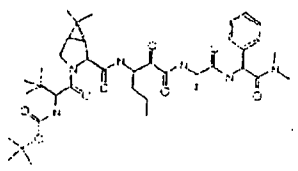
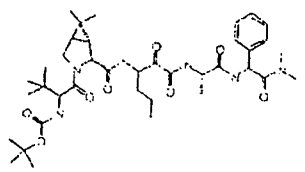
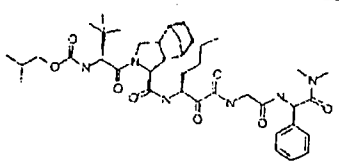
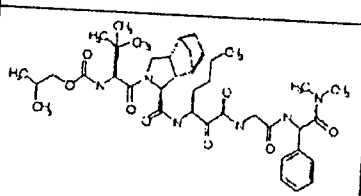
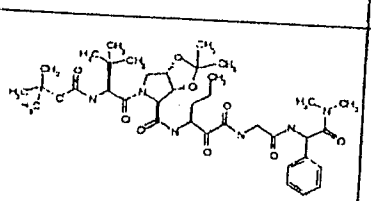
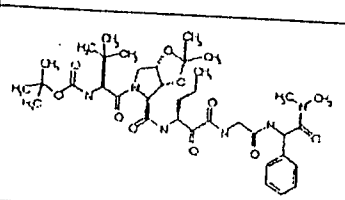
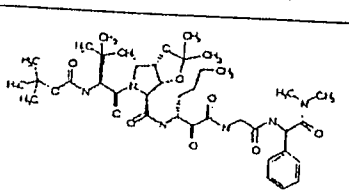
	587	A
	533	A
	559	A
	557	C
	535	A
	535	B
	547	A

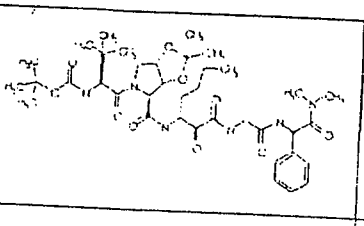
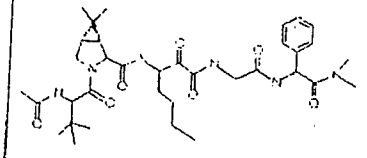
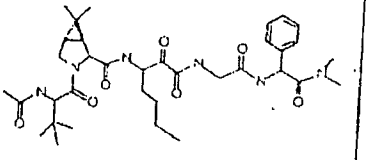
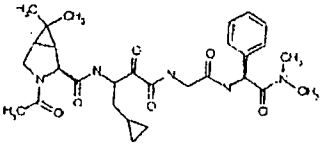
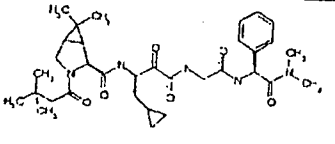
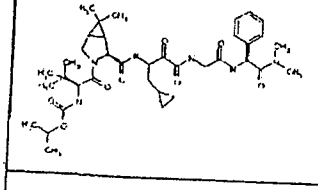
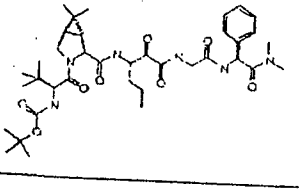
002335

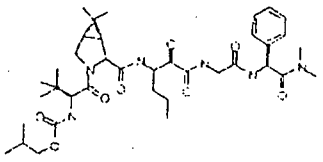
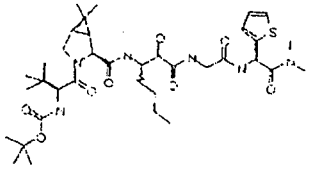
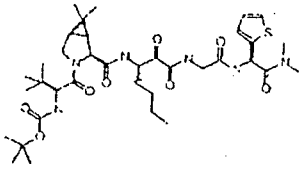
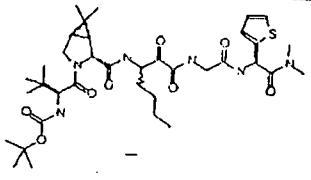
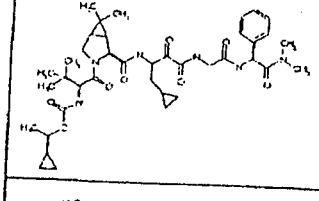
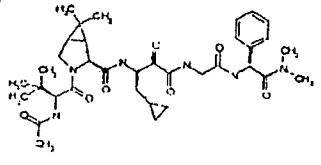
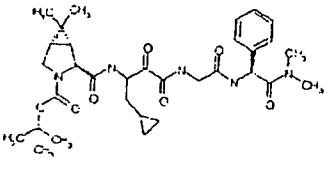
	546	A
	546	B
	523	B
	663	C
	637	C
	521	B
	573	B

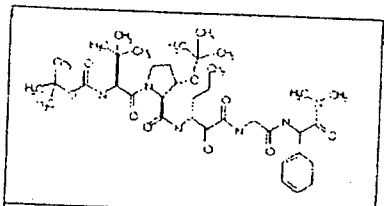
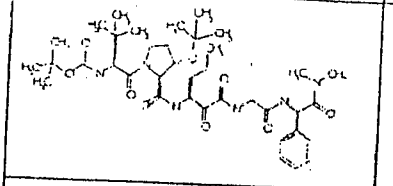
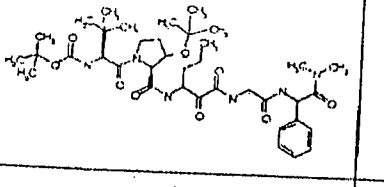
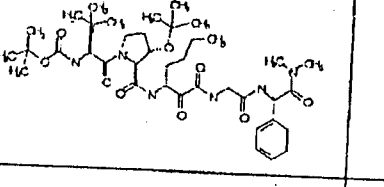
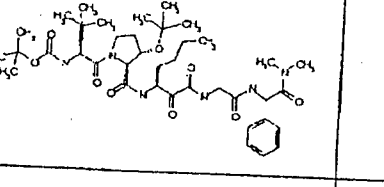
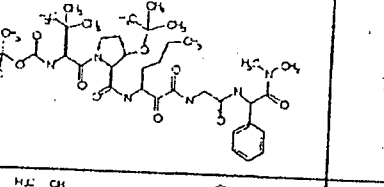
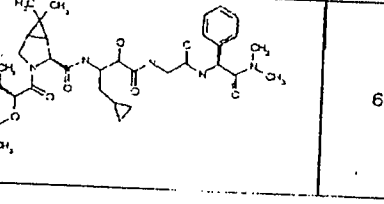
	559	A
	533	A
	573	B
	595	B
	575	A
	560	B
	534	C

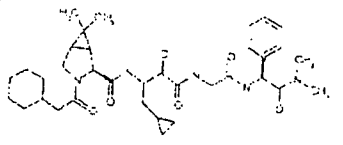
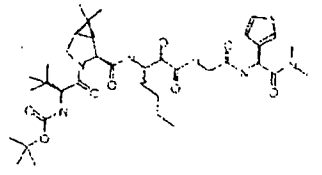
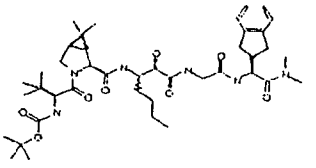
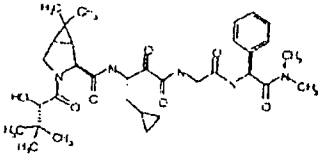
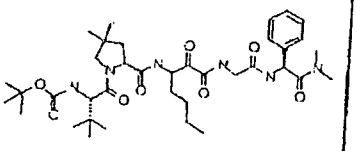
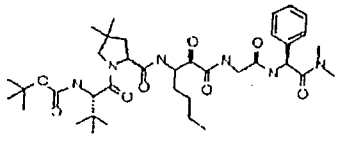
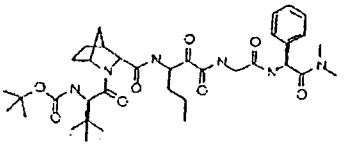
002007

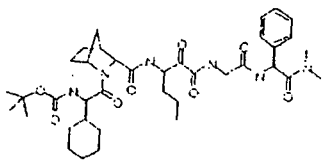
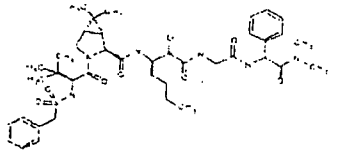
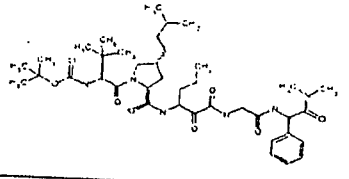
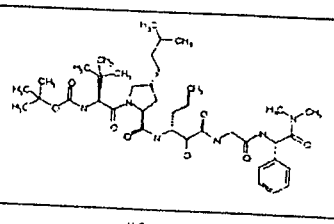
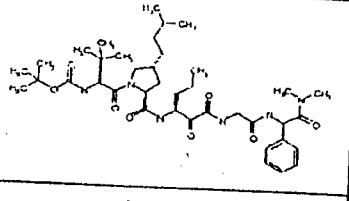
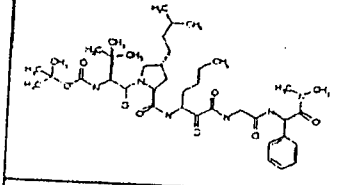
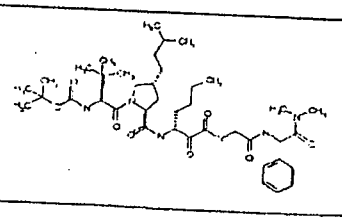
Estructura	PM	Rango Ki*
	727	A
	727	A
	753	C
	753	B
	745	A
	745	A
	759	C

	759	B
	669	B
	669	A
	554	C
	610	B
	711	A
	713	A

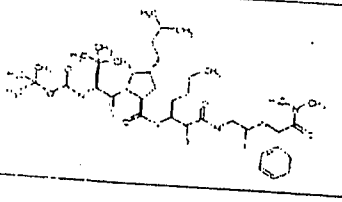
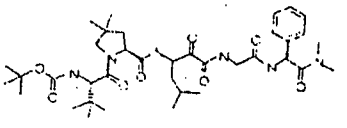
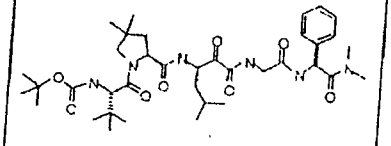
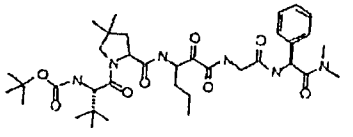
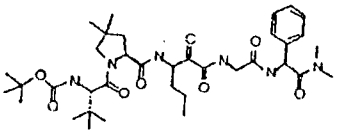
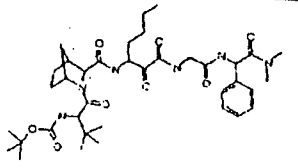
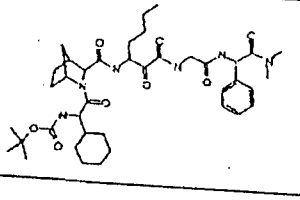
	713	A
	732	A
	733	A
	733	A
	737	A
	667	A
	612	C

	745	C
	745	C
	745	C
	759	C
	759	C
	759	C
	668	C

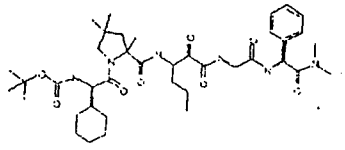
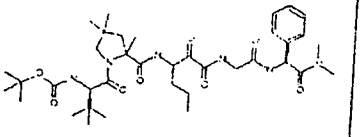
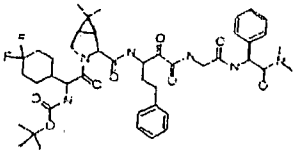
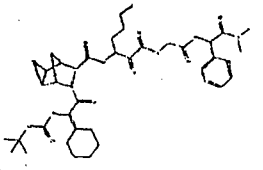
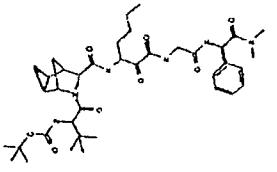
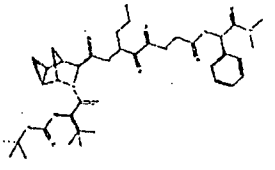
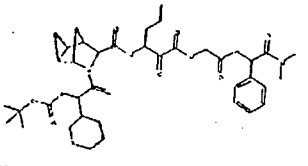
	636	B
	733	A
	767	B
	626	B
	715	C
	715	A
	699	B

	725	A
	781	B
	743	B
	743	C
	743	A
	757	B
	757	C

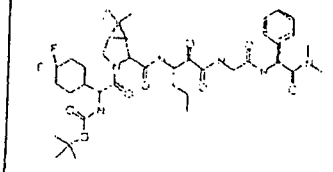
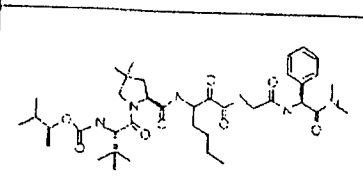
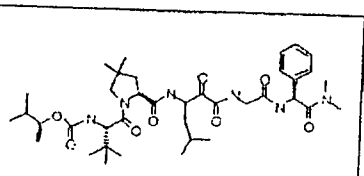
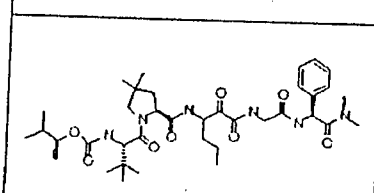
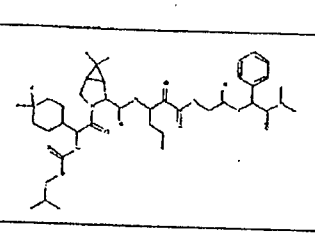
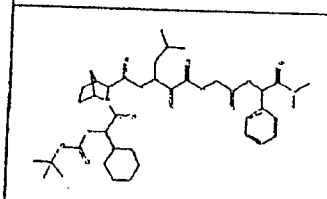
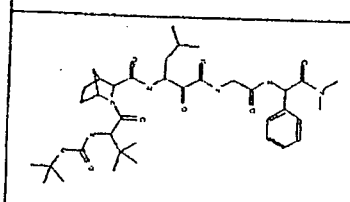
002013

	757	B
	715	A
	715	A
	701	C
	701	A
	713	A
	739	A

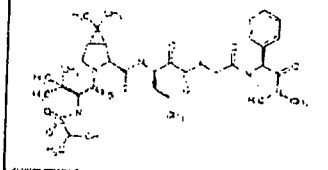
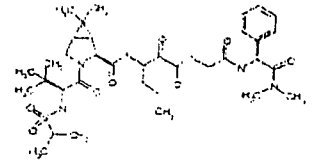
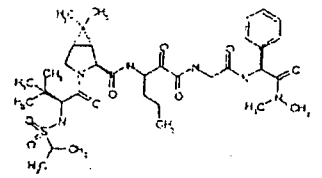
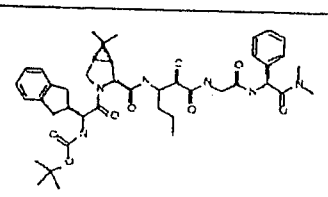
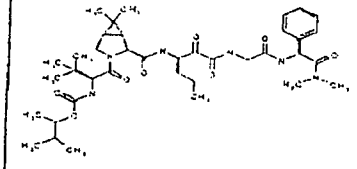
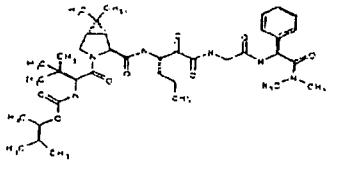
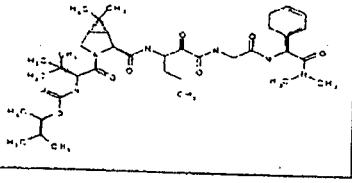
002014

	741	C
	715	C
	837	B
	751	A
	725	C
	711	C
	737	A

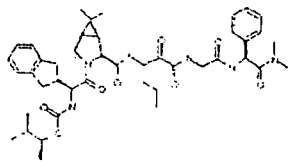
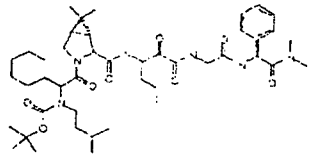
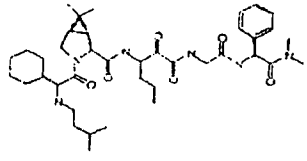
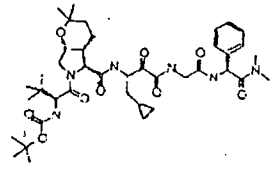
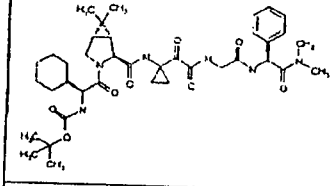
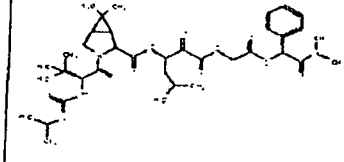
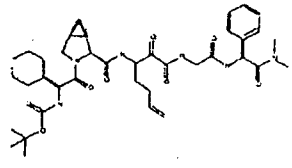
002015

	775	A
	729	A
	729	A
	715	A
	775	A
	739	A
	713	A

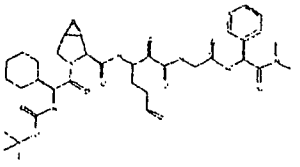
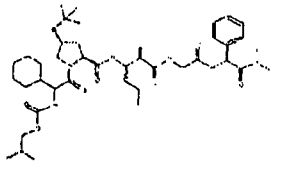
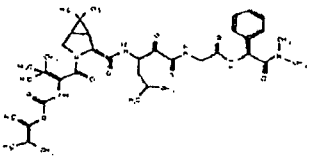
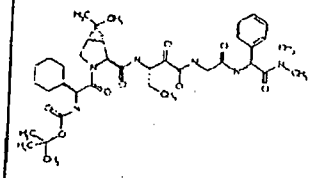
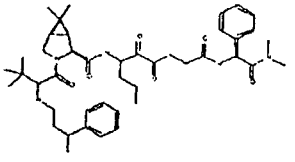
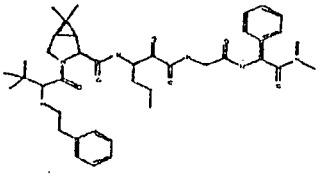
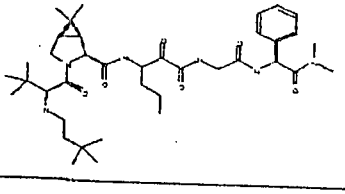
002916

	719	A
	719	A
	719	A
	773	A
	727	A
	727	A
	727	A

002017

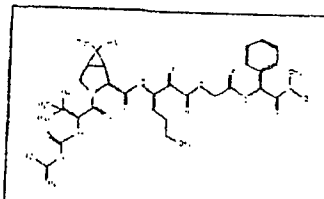
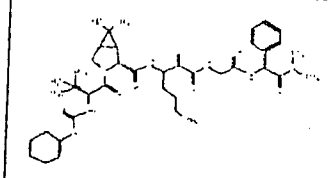
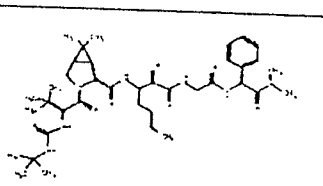
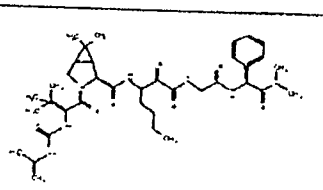
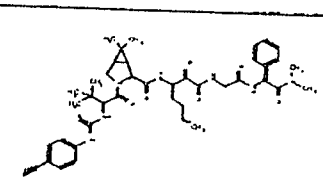
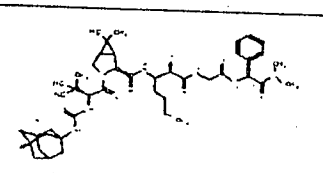
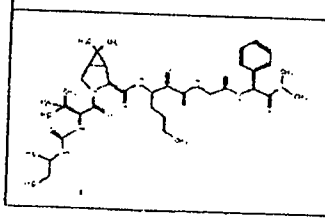
	787	A
	809	C
	709	A
	769	B
	723	C
	713	A
	723	A

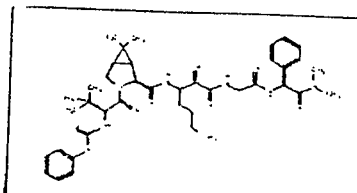
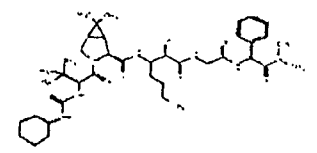
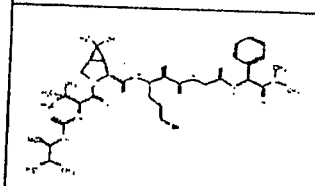
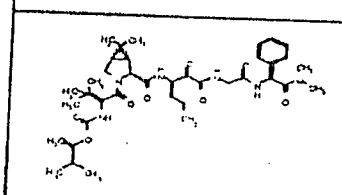
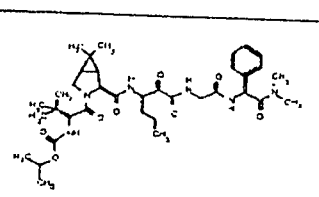
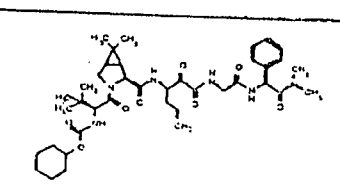
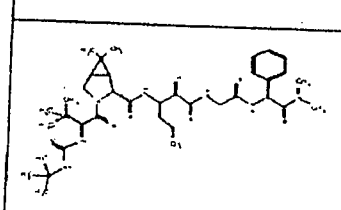
002018

	723	B
	771	C
	741	A
	725	A
	745	A
	716	A
	733	A

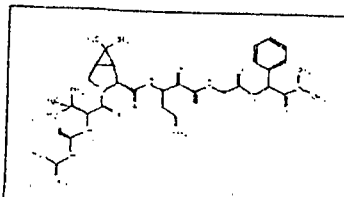
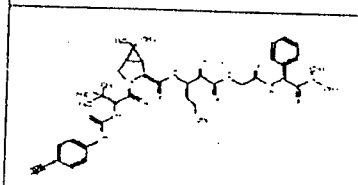
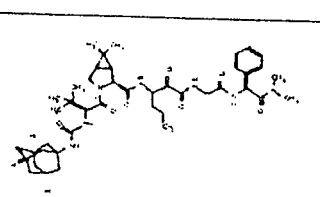
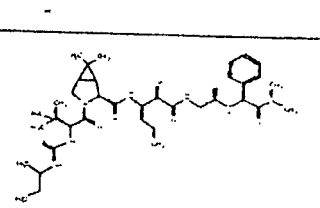
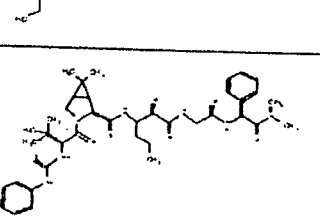
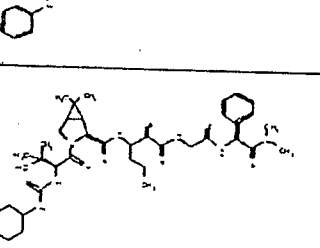
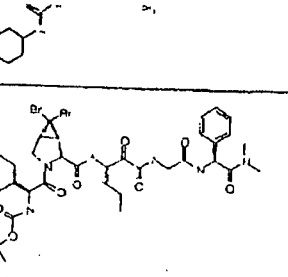
409

002019

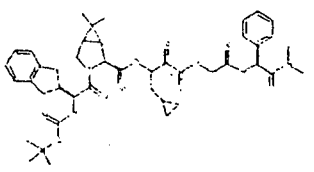
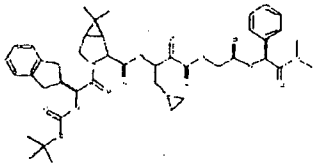
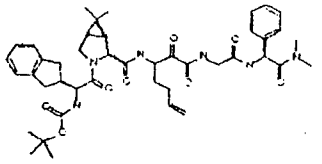
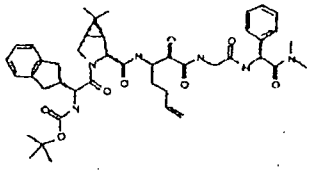
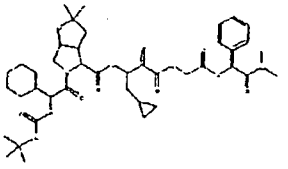
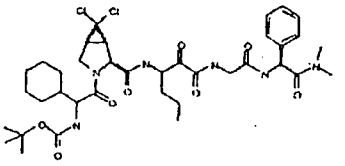
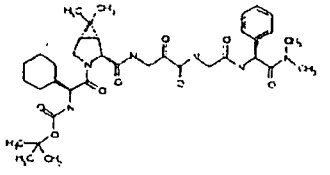
	713	A
	753	A
	726	A
	712	A
	771	B
	804	A
	726	A

	746	A
	752	A
	741	A
	727	A
	699	A
	739	A
	712	A

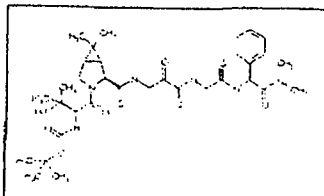
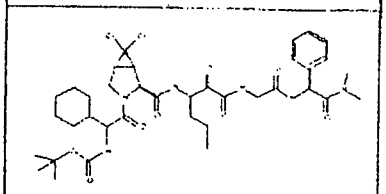
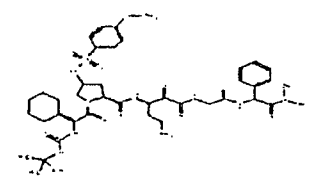
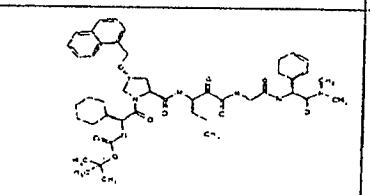
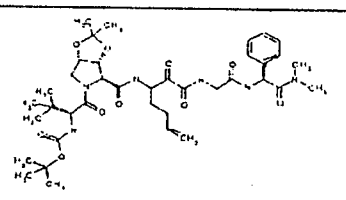
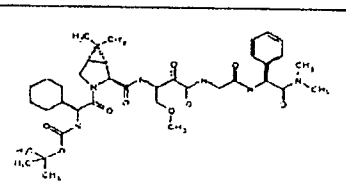
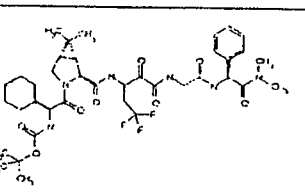
002021

	698	A
	757	B
	790	A
	712	A
	732	A
	738	A
	869	A

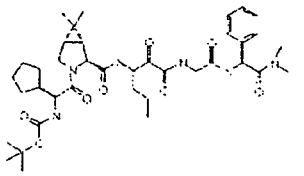
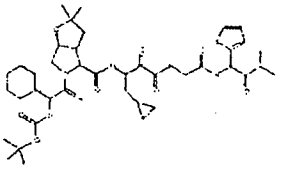
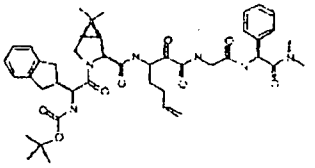
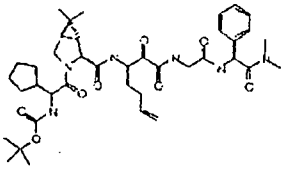
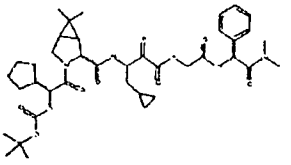
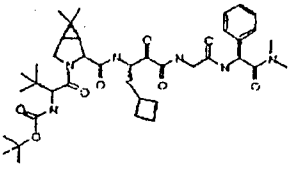
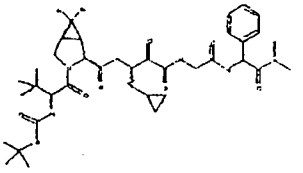
002022

	765	A
	785	A
	785	A
	785	A
	781	A
	780	A
	697	C

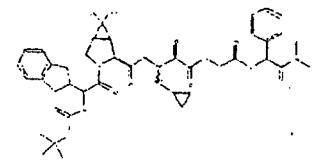
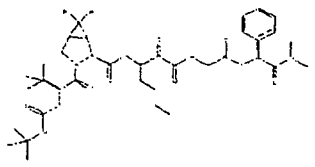
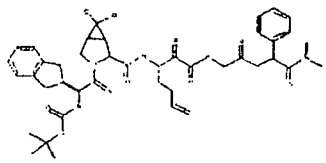
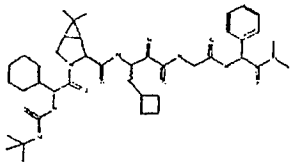
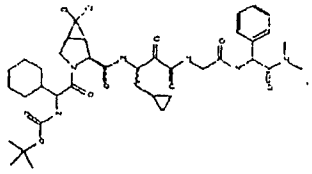
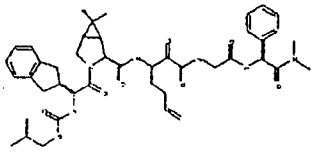
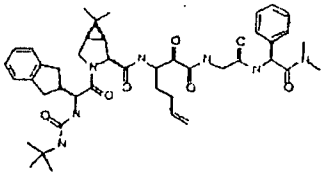
002023

	671	C
	780	A
	834	A
	855	A
	757	B
	741	B
	779	B

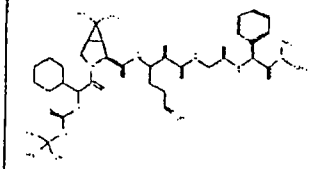
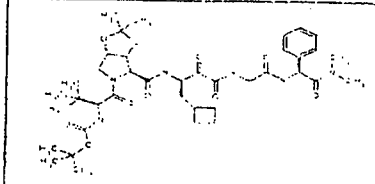
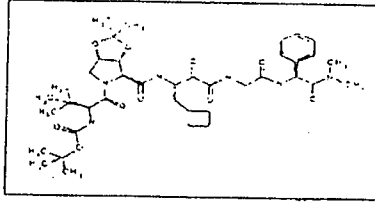
002024

	725	A
	787	A
	785	A
	737	A
	737	A
	739	A
	855	A

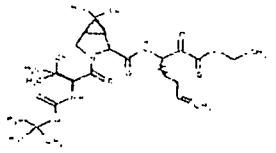
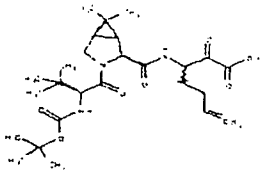
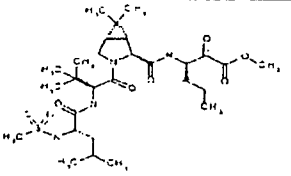
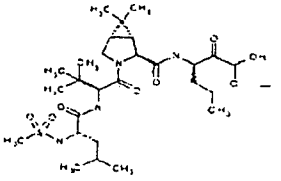
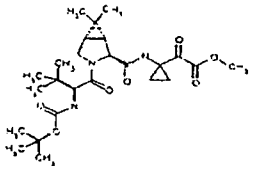
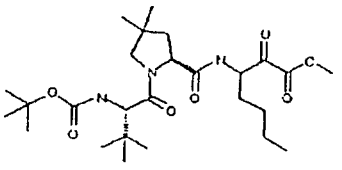
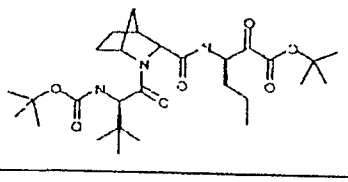
002025

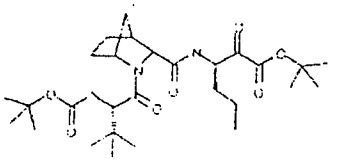
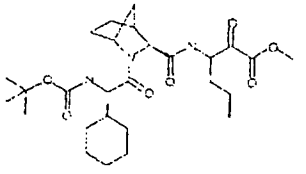
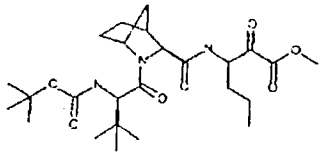
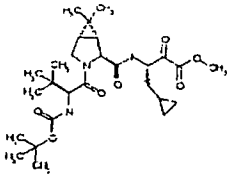
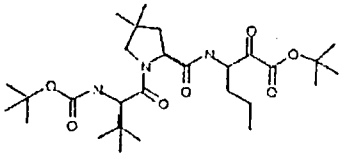
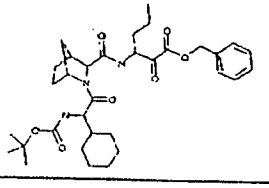
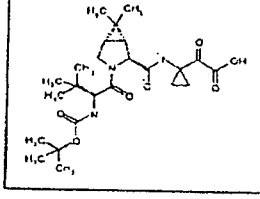
	826	A
	857	A
	826	A
	765	A
	792	A
	799	A
	784	A

002026

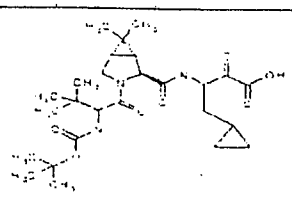
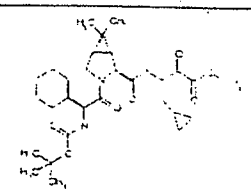
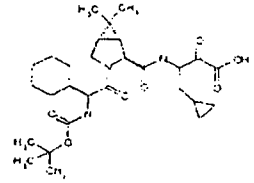
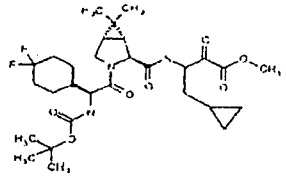
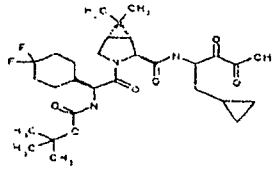
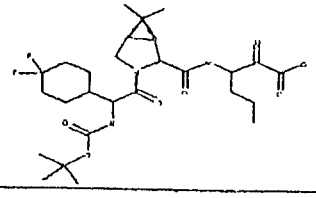
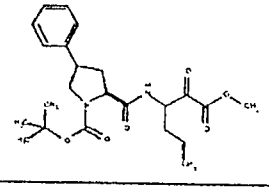
	760	A
	771	A
	771	A

002028

ESTRUCTURA	PM	Rango Kiª
	536	C
	508	B
	601	C
	587	B
	494	C
	512	C
	538	C

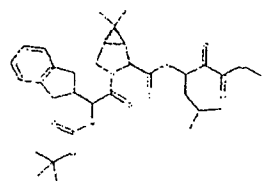
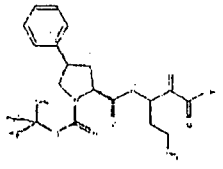
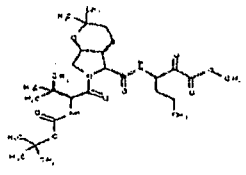
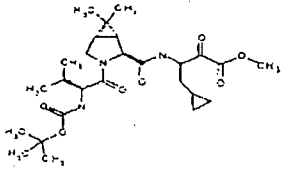
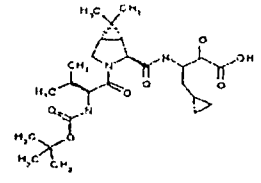
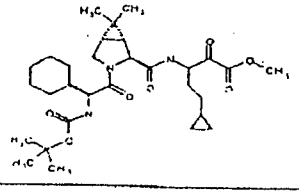
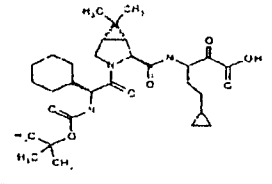
	538	C
	522	C
	496	C
	522	C
	540	C
	596	C
	480	C

002030

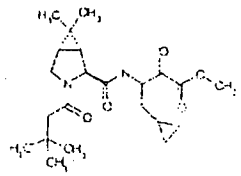
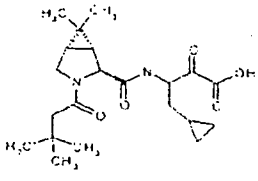
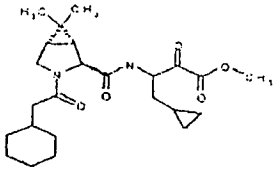
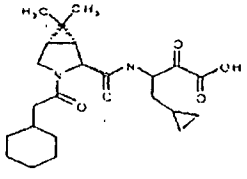
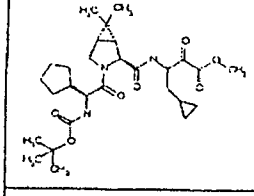
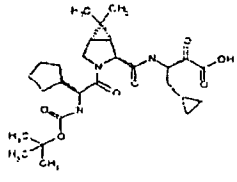
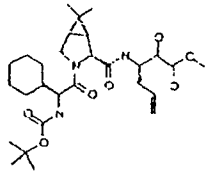
	509	B
	548	C
	534	B
	584	C
	570	B
	558	C
	433	C

03-3340

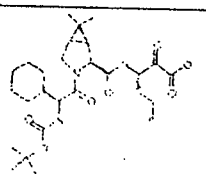
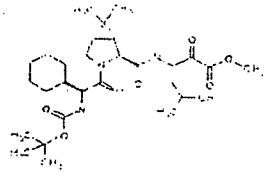
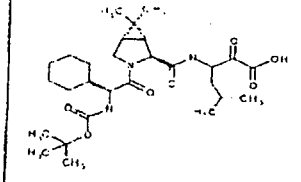
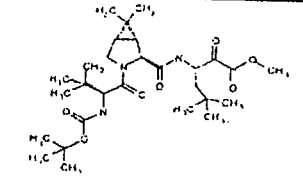
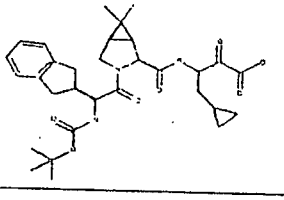
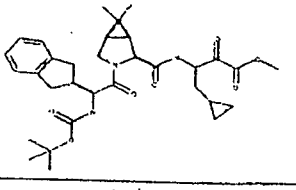
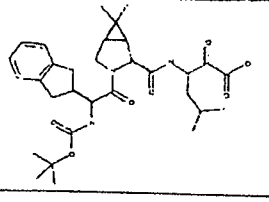
002031

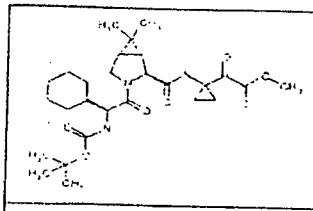
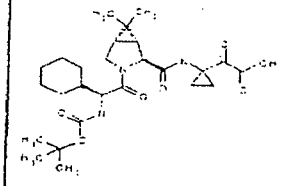
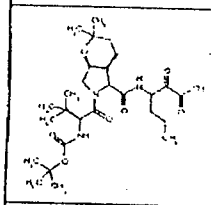
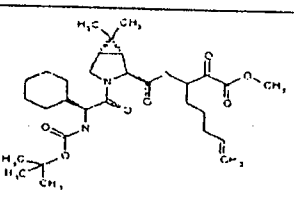
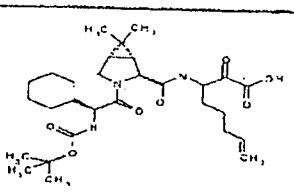
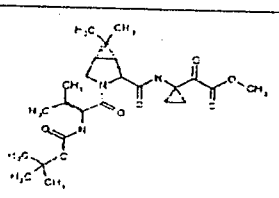
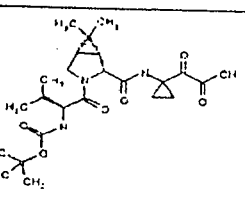
	584	C
	418	C
	554	C
	508	C
	494	B
	562	C
	548	A

002032

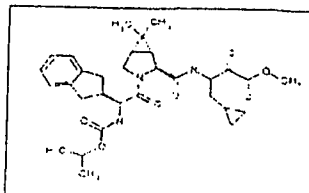
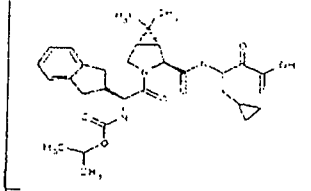
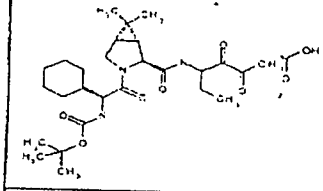
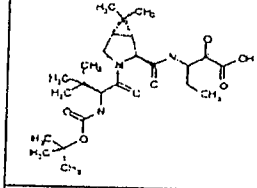
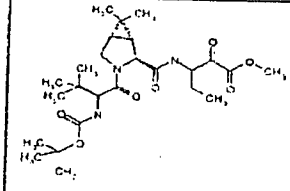
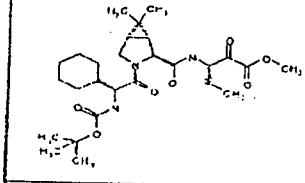
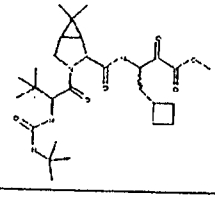
	407	C
	393	C
	433	C
	419	C
	534	C
	520	B
	534	C

002033

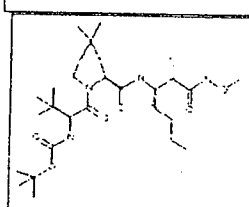
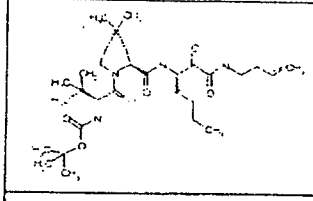
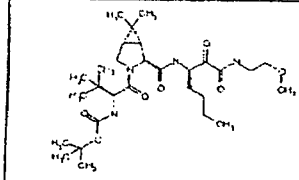
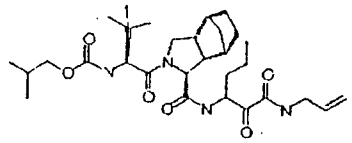
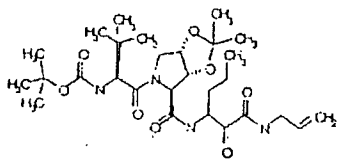
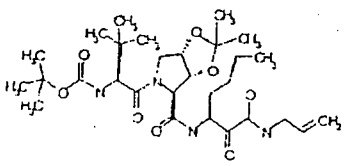
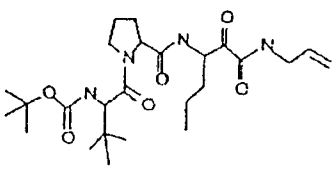
	520	B
	550	C
	536	C
	538	C
	568	B
	582	C
	570	C

	520	C
	506	C
	540	C
	562	C
	548	B
	480	C
	466	C

002035

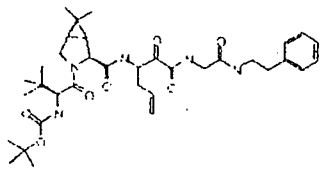
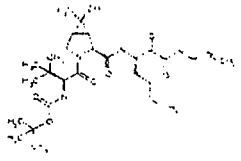
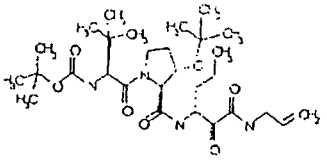
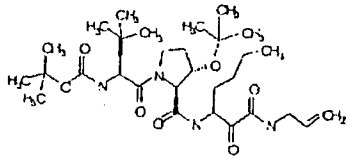
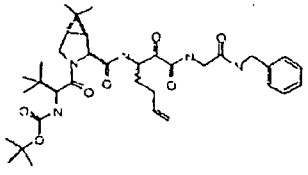
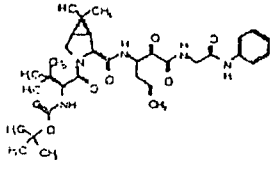
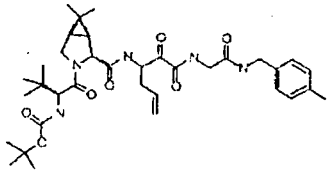
	568	C
	554	B
	508	B
	482	C
	496	C
	522	C
	535	C

002036

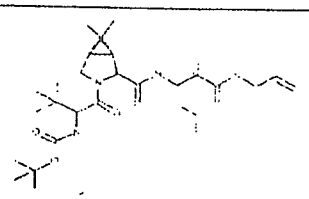
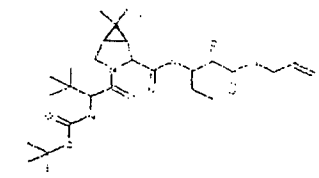
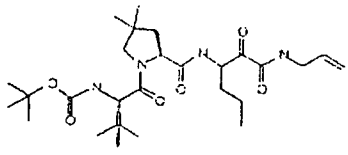
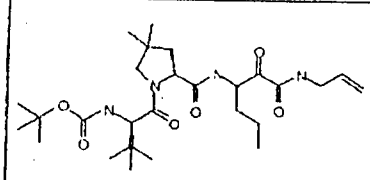
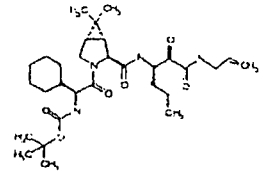
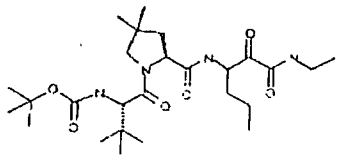
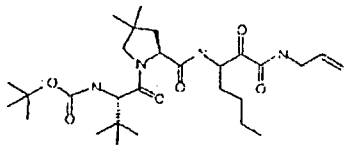
ESTRUCTURA	PM	Ramgo Kit
	539	B
	563	B
	567	C
	561	C
	567	C
	581	C
	495	C

427

002037

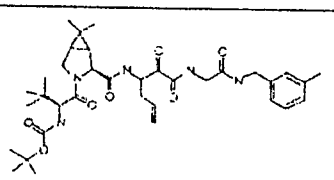
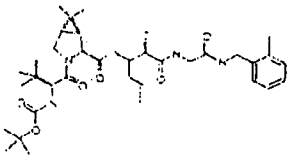
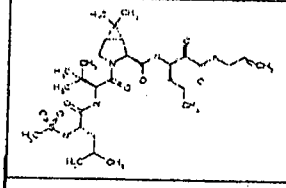
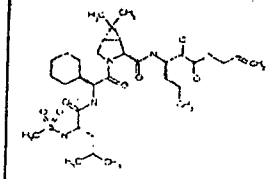
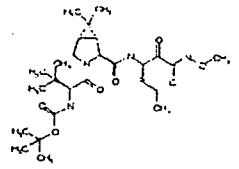
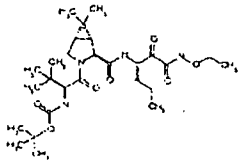
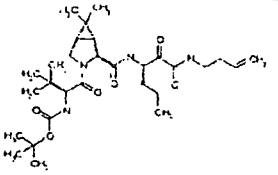
	654	B
	549	C
	567	C
	581	C
	654	C
	626	B
	654	A

002038

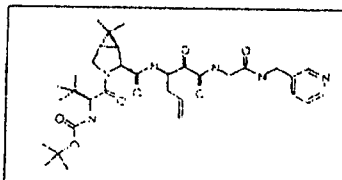
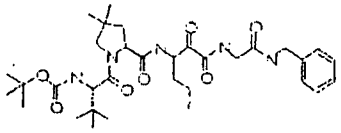
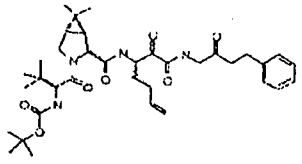
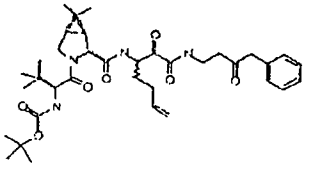
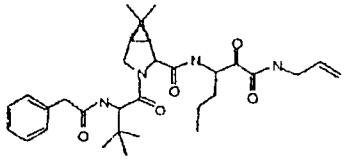
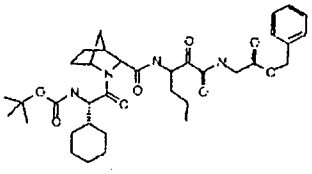
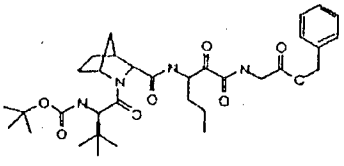
	535	C
	535	B
	523	C
	523	C
	561	B
	511	C
	537	C

429

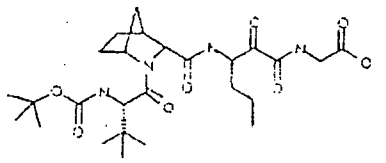
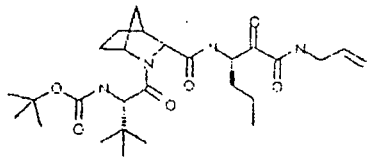
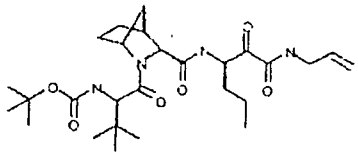
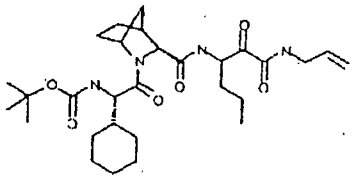
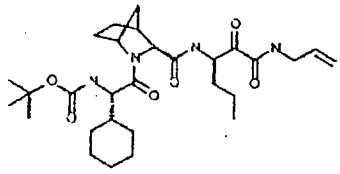
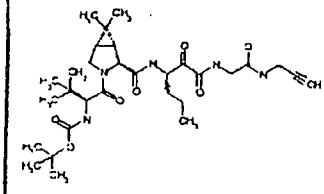
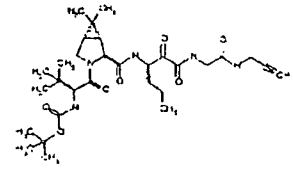
002039

	654	B
	654	A
	626	B
	652	B
	525	C
	539	C
	549	C

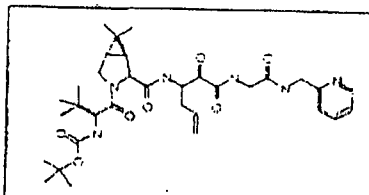
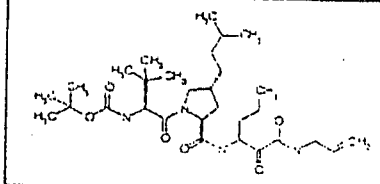
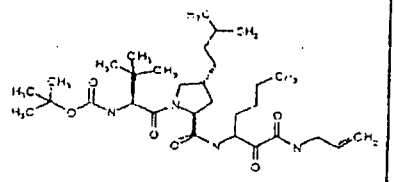
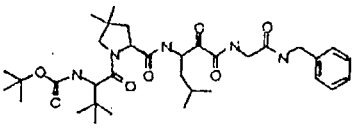
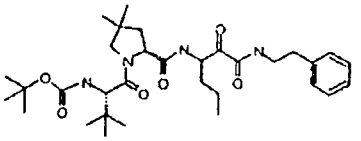
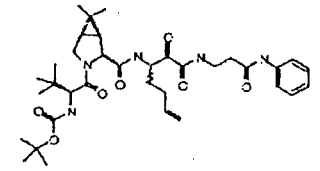
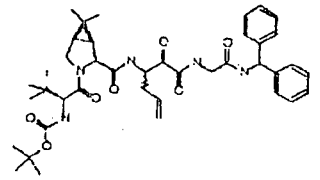
002040

	641	B
	630	C
	653	B
	653	B
	553	C
	655	C
	629	C

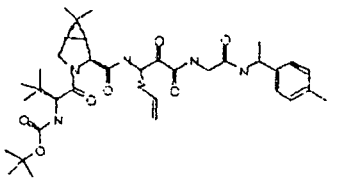
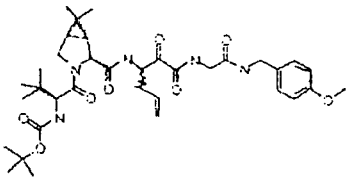
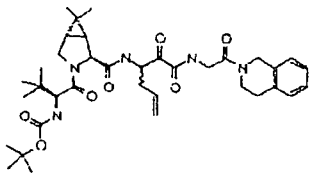
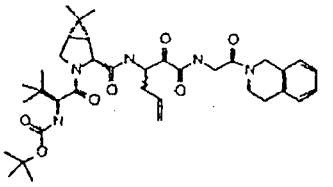
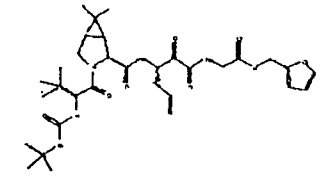
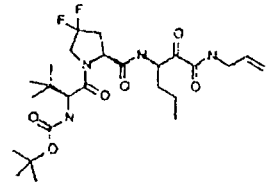
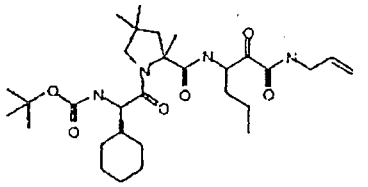
002041

	539	C
	521	C
	521	C
	547	C
	547	C
	590	B
	590	B

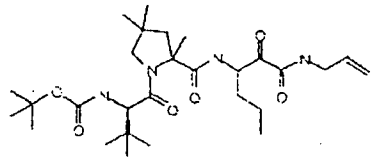
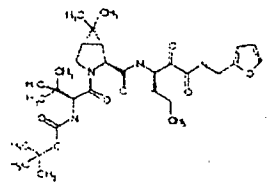
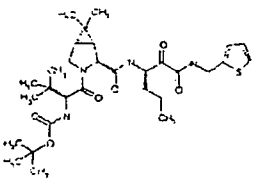
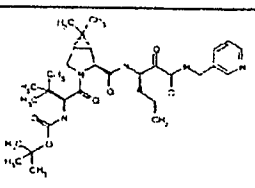
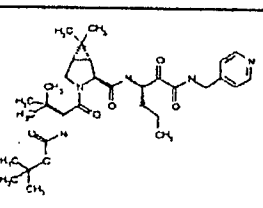
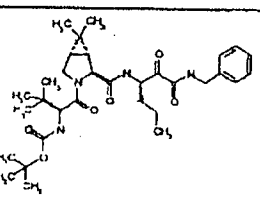
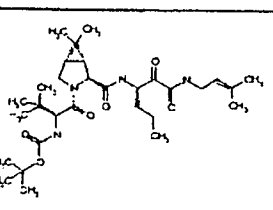
002042

	841	B
	565	C
	579	C
	644	C
	587	C
	654	B
	716	B

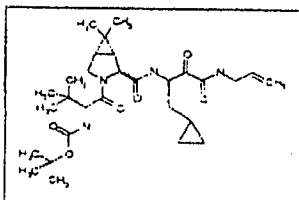
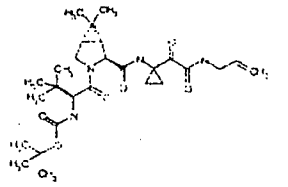
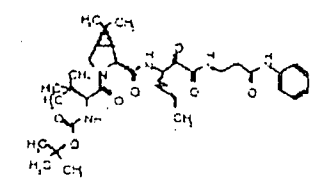
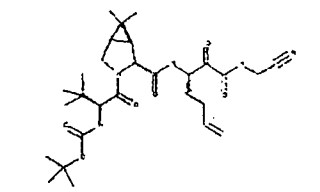
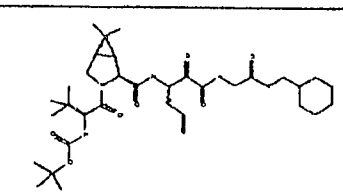
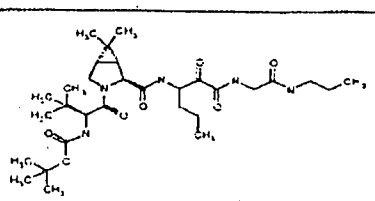
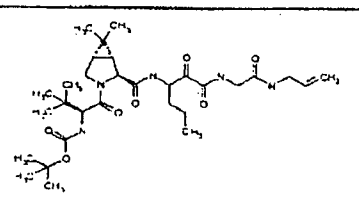
002043

	666	B
	670	A
	666	C
	666	C
	630	B
	531	C
	563	C

002044

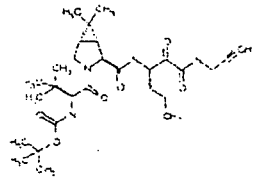
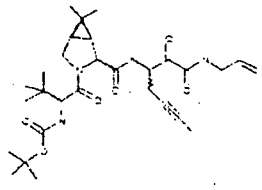
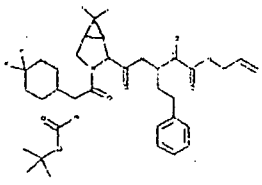
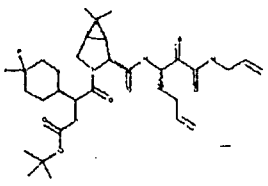
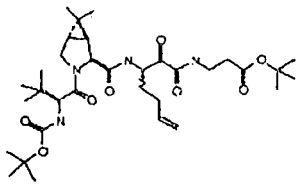
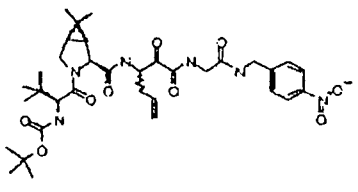
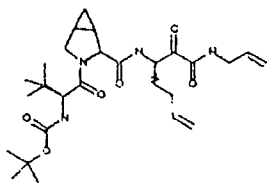
	537	C
	575	B
	591	B
	586	C
	586	C
	585	B
	563	B

002045

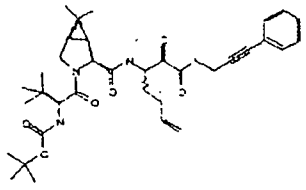
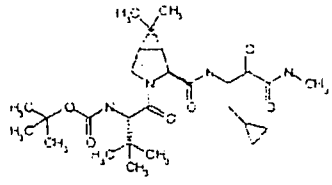
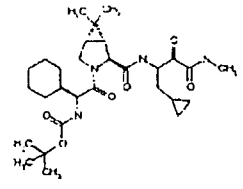
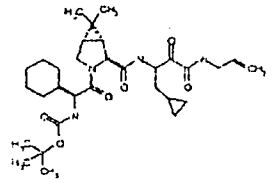
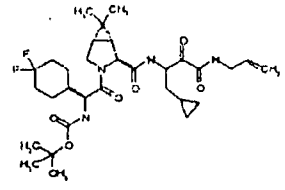
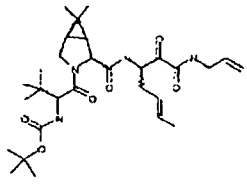
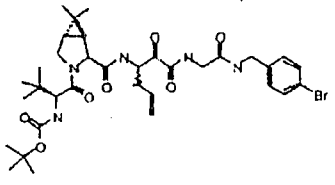
	547	B
	519	C
	640	B
	546	B
	646	B
	594	C
	592	B

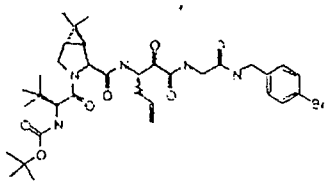
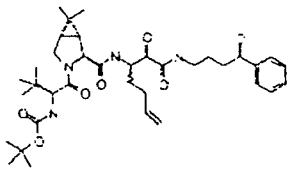
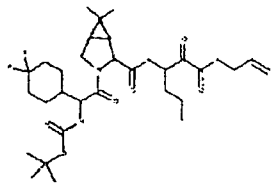
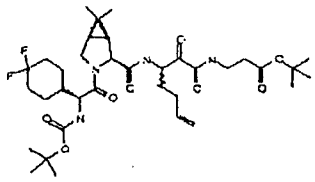
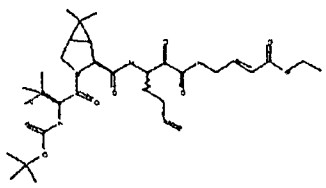
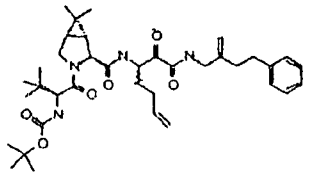
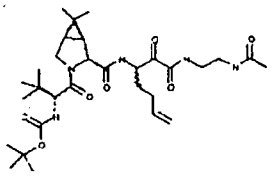
436

002046

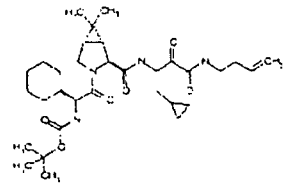
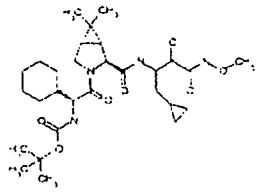
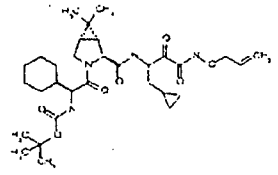
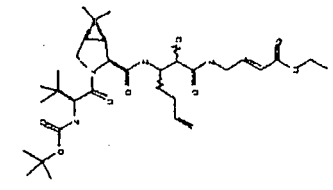
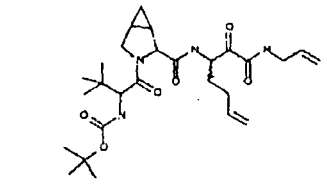
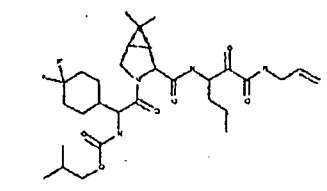
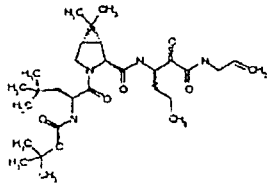
	533	C
	545	C
	659	B
	609	A
	635	B
	685	B
	519	C

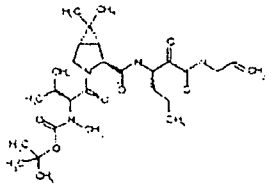
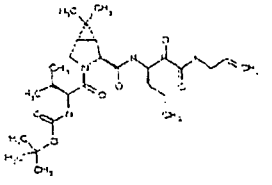
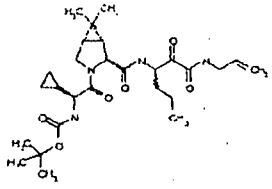
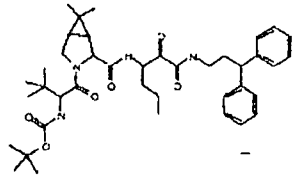
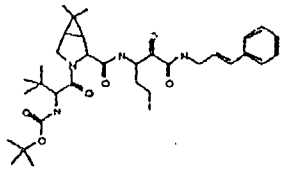
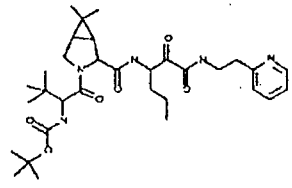
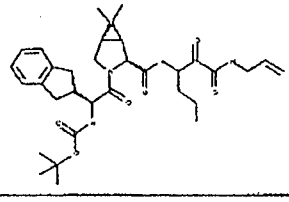
002047

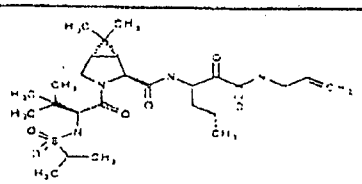
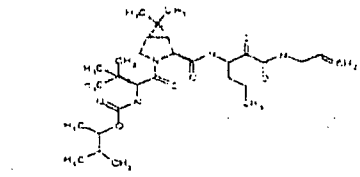
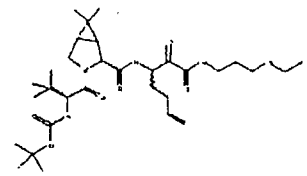
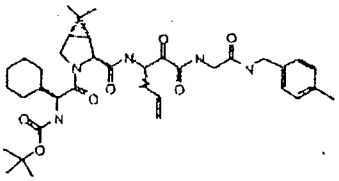
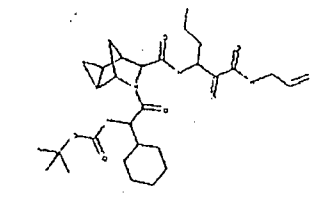
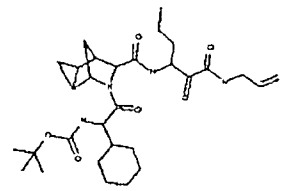
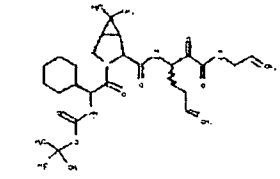
	521	B
	521	B
	547	B
	573	B
	609	B
	547	B
	719	B

	719	C
	653	B
	597	B
	697	A
	619	B
	651	C
	592	B

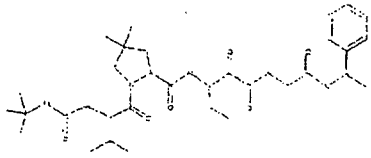
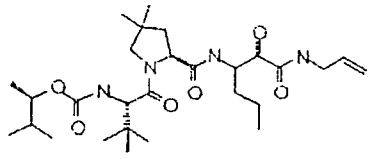
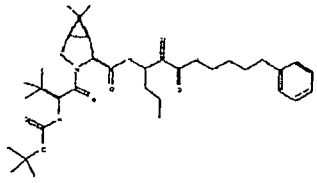
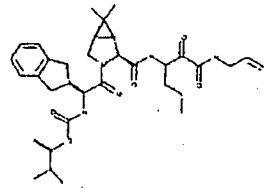
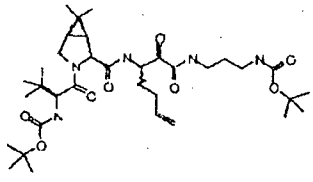
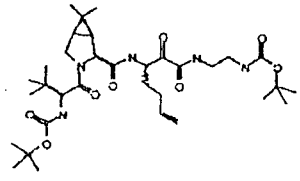
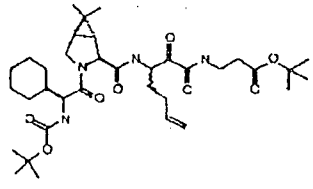
002049

	587	C
	563	B
	589	C
	621	C
	519	C
	597	B
	549	C

	535	C
	521	B
	519	C
	689	C
	611	C
	600	C
	595	B

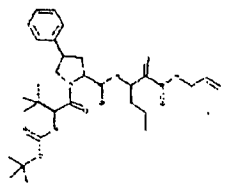
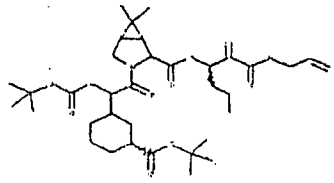
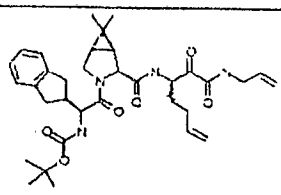
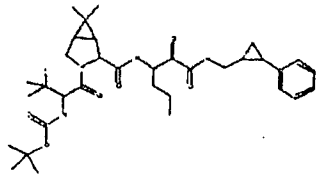
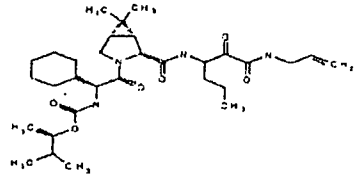
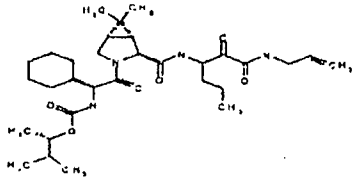
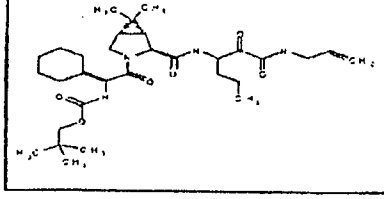
	541	C
	549	B
	593	C
	680	B
	559	C
	559	C
	573	B

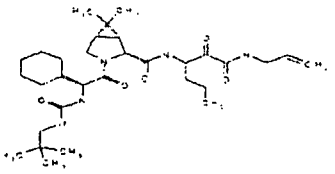
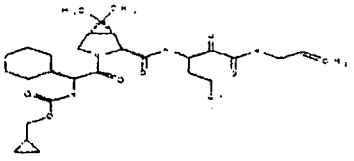
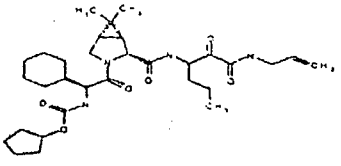
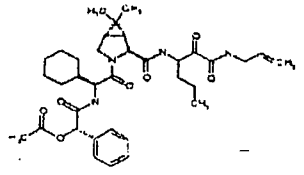
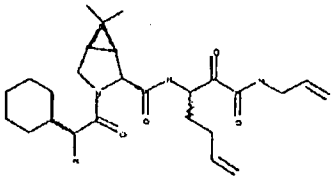
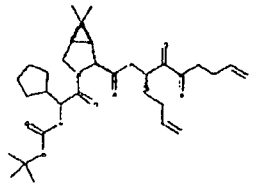
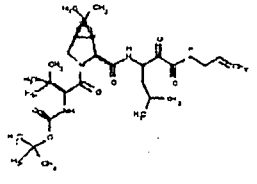
002052

	644	C
	537	C
	627	C
	609	B
	664	B
	650	C
	661	B

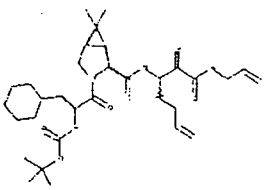
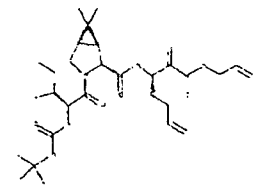
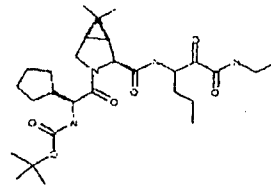
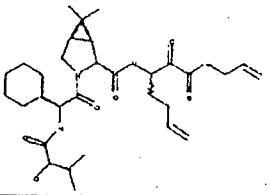
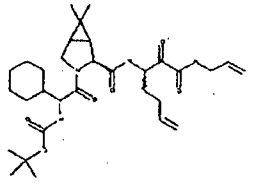
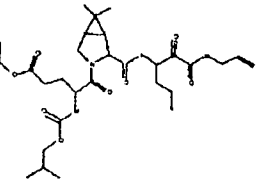
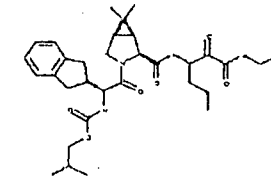
443

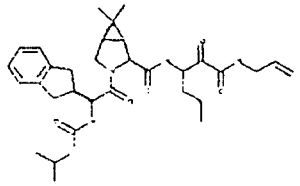
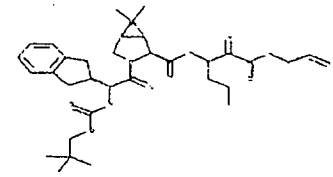
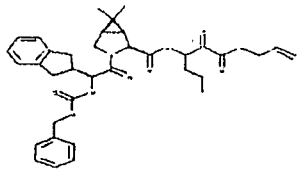
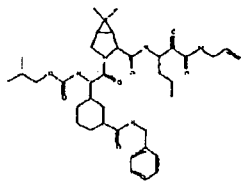
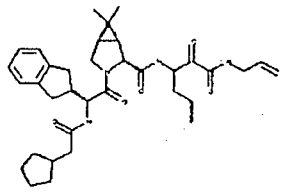
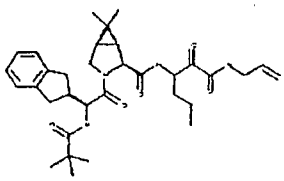
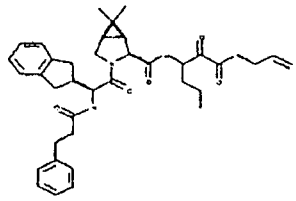
002053

	571	C
	661	B
	607	B
	625	C
	575	B
	575	B
	575	B

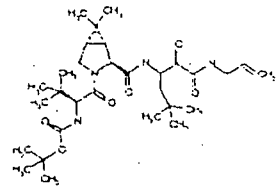
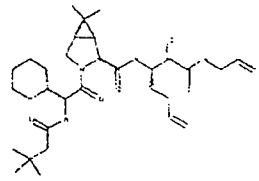
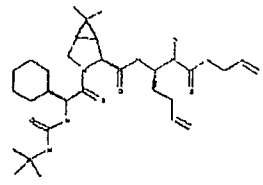
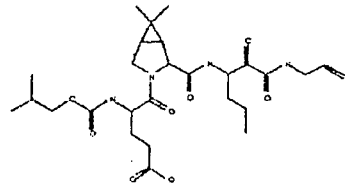
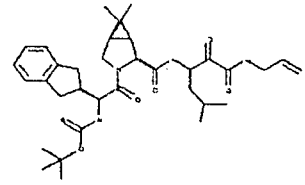
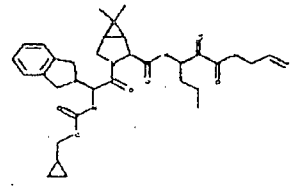
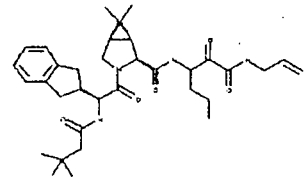
	575	B
	559	B
	573	B
	637	B
	473	C
	559	B
	549	C

002055

	587	C
	547	C
	547	B
	573	C
	573	C
	607	C
	595	B

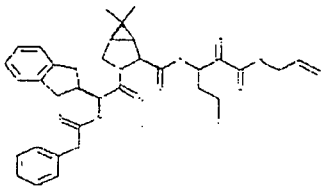
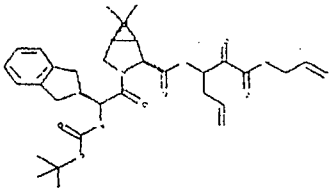
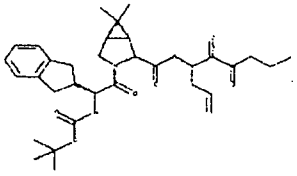
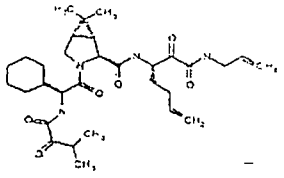
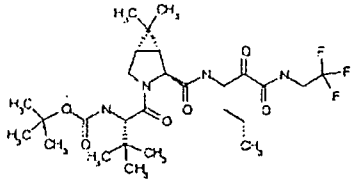
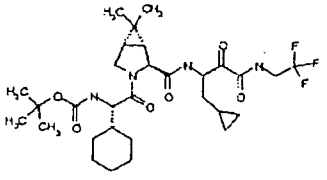
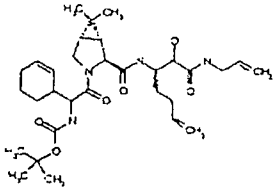
	581	B
	609	B
	629	C
	694	C
	605	C
	579	C
	627	C

002057

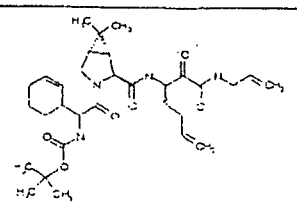
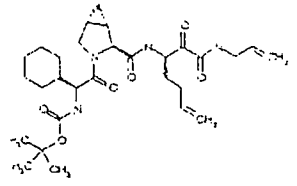
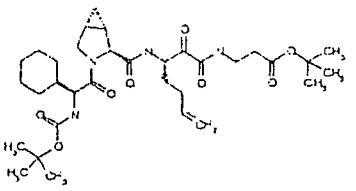
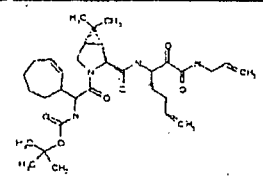
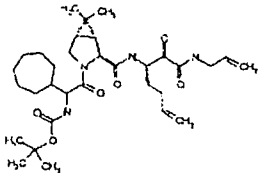
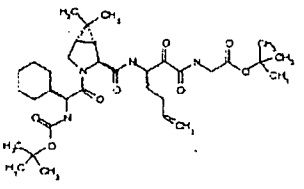
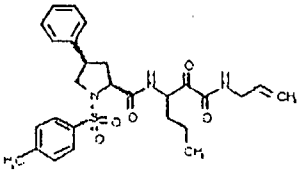
	563	C
	571	C
	572	B
	551	C
	609	C
	593	B
	593	C

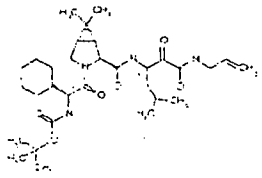
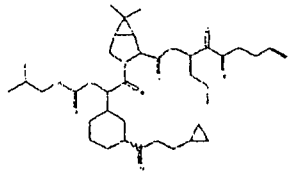
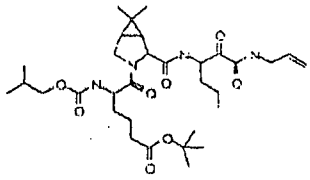
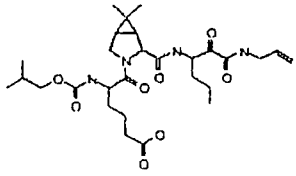
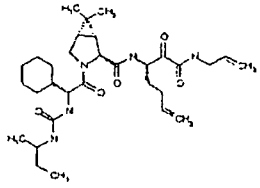
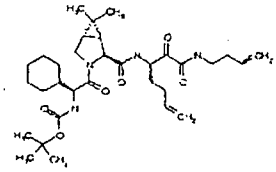
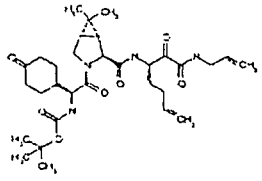
002058

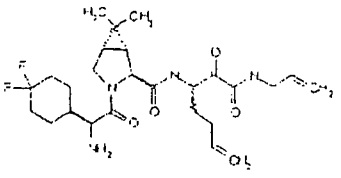
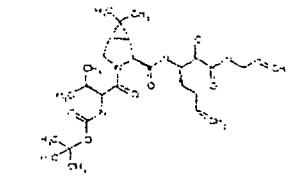
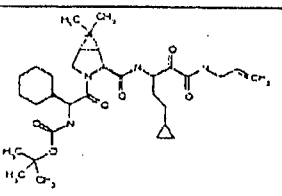
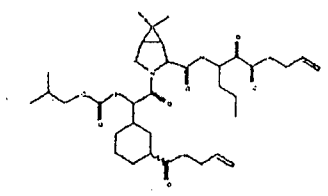
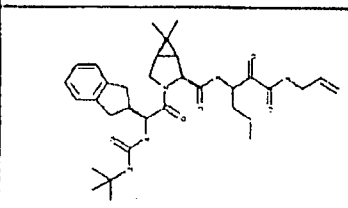
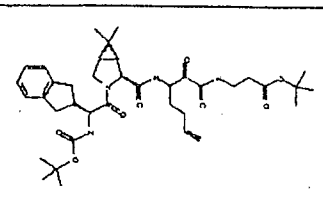
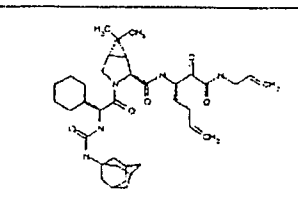
448

	613	C
	593	B
	581	C
	571	B
	577	C
	615	C
	571	C

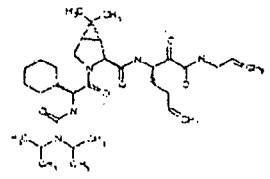
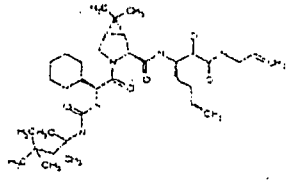
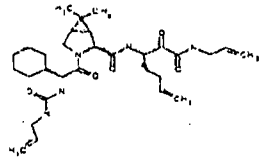
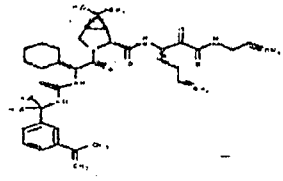
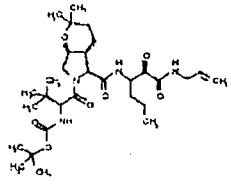
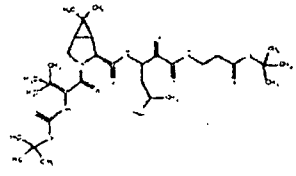
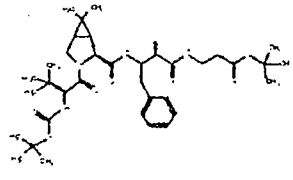
002059

	571	C
	545	C
	633	C
	585	B
	587	B
	647	B
	512	C

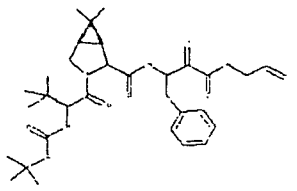
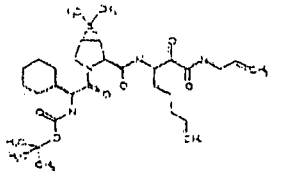
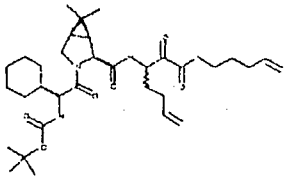
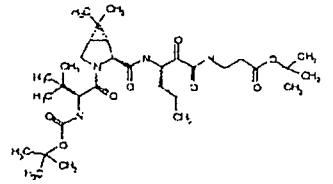
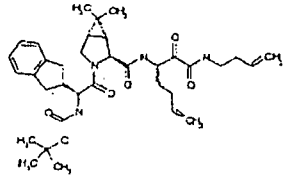
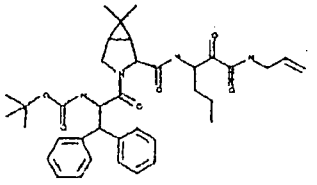
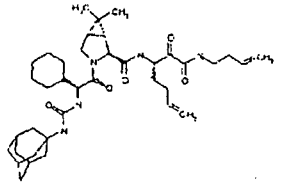
	575	C
	658	C
	621	C
	565	C
	572	A
	587	A
	587	B

	509	C
	533	C
	587	B
	644	C
	594	B
	695	B
	650	B

002062

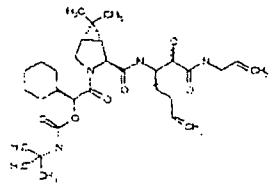
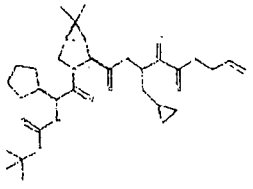
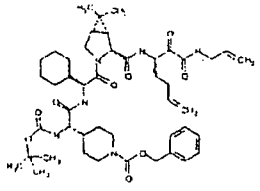
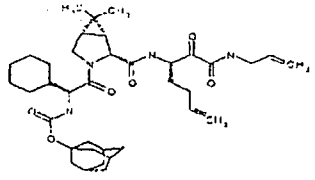
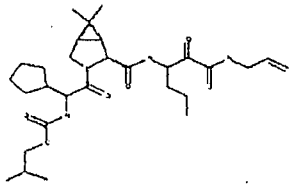
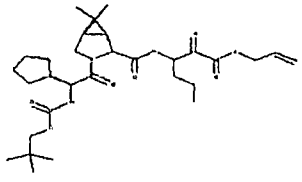
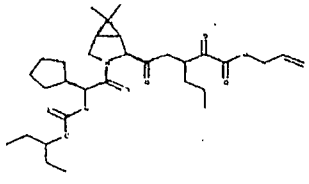
	600	B
	628	A
	556	B
	674	B
	579	C
	637	C
	671	C

002063

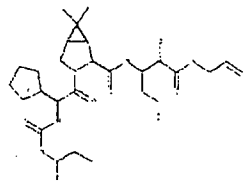
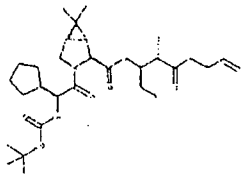
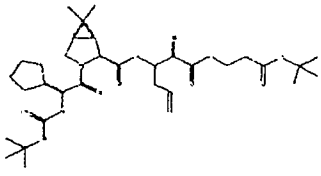
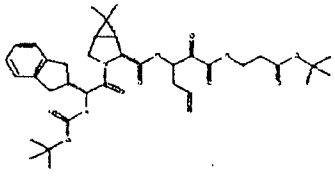
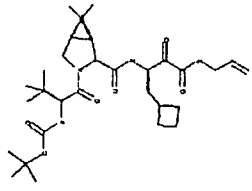
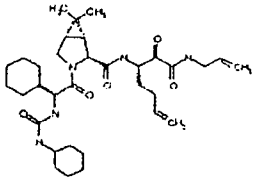
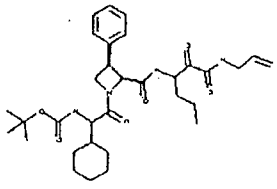
	583	C
	587	B
	601	B
	623	B
	621	A
	645	C
	664	B

459

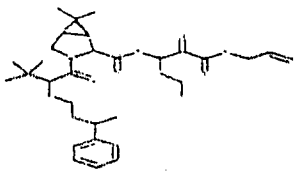
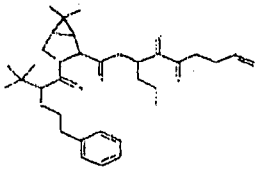
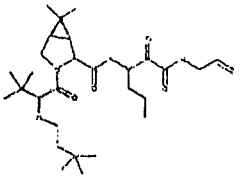
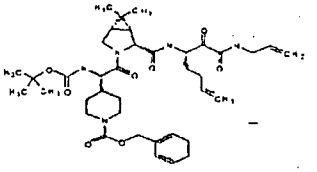
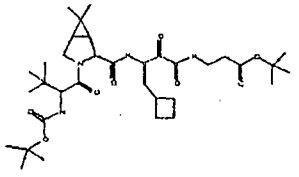
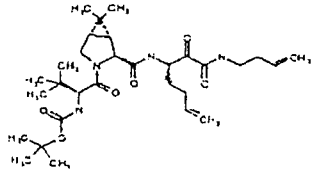
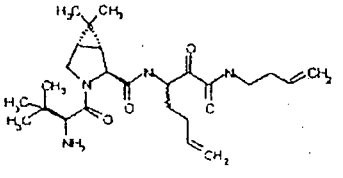
002064

	573	C
	559	C
	847	B
	651	B
	547	C
	561	B
	561	B

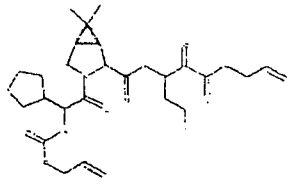
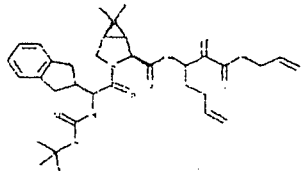
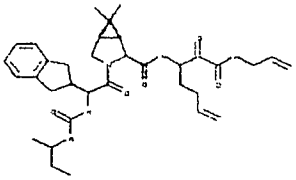
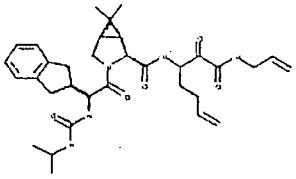
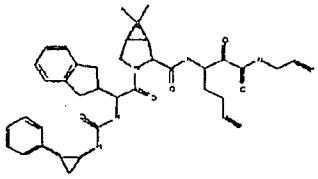
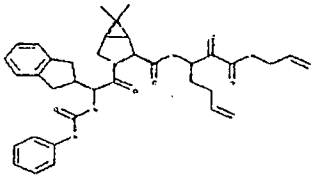
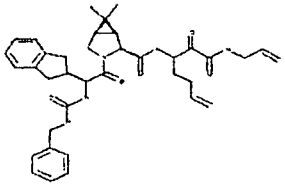
002065

	546	C
	545	C
	633	B
	681	C
	561	C
	598	B
	583	C

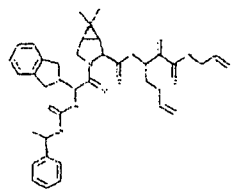
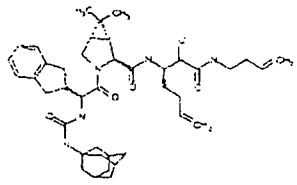
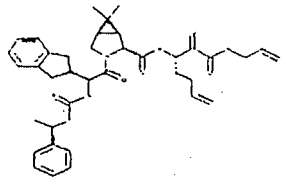
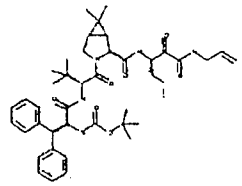
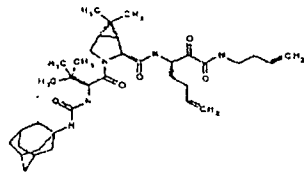
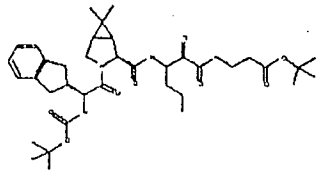
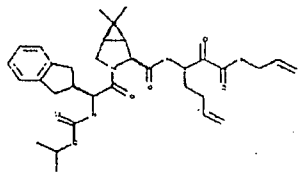
002066

	587	C
	539	C
	519	C
	708	B
	649	C
	561	B
	461	C

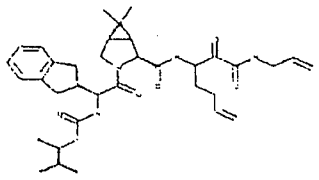
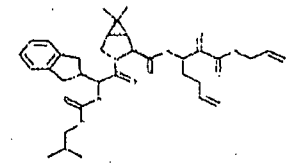
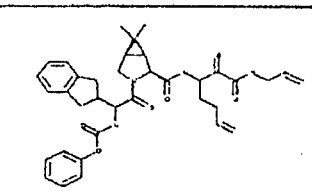
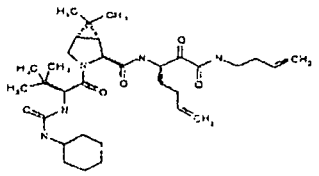
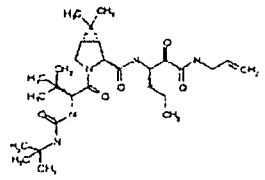
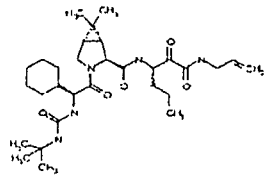
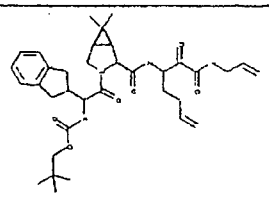
002067

	531	C
	606	A
	606	A
	592	A
	666	C
	626	B
	640	B

002058

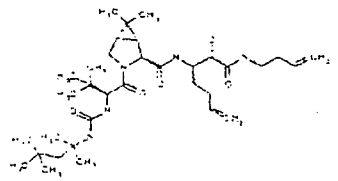
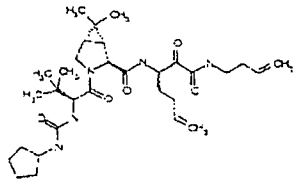
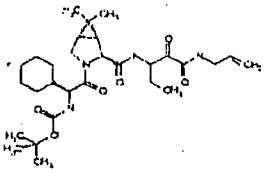
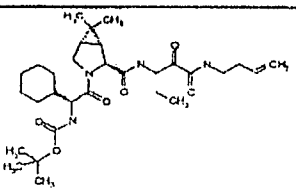
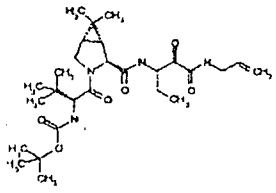
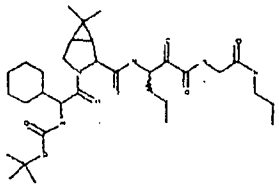
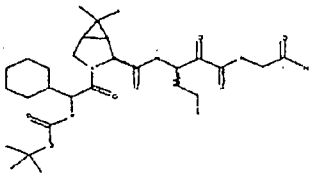
	654	B
	698	B
	654	B
	758	C
	638	A
	683	B
	593	A

002069

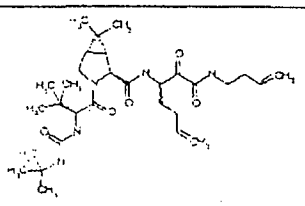
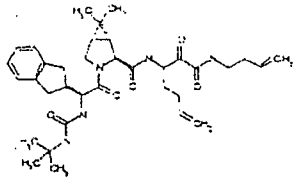
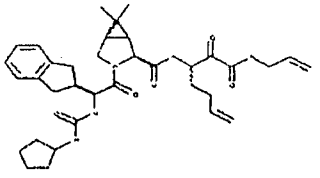
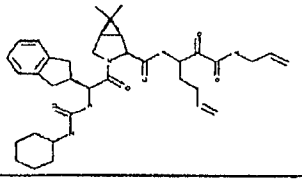
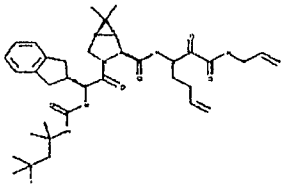
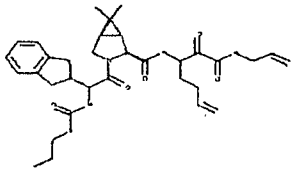
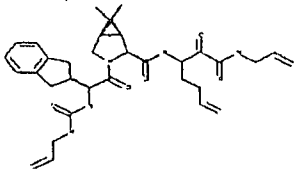
	621	A
	607	B
	627	B
	586	A
	534	B
	560	C
	621	A

460

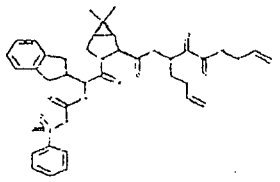
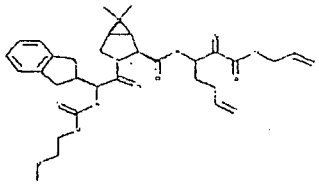
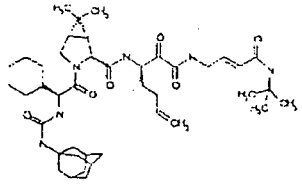
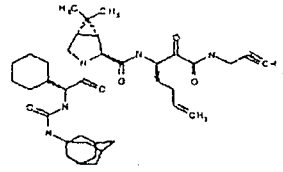
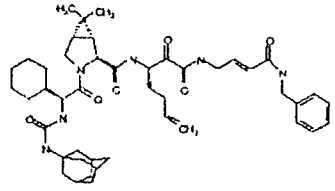
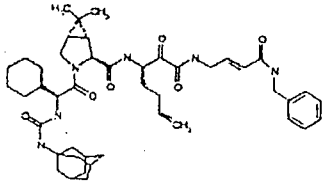
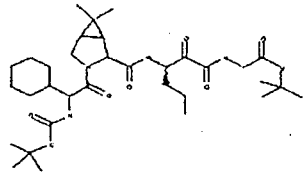
002070

	516	B
	572	A
	547	C
	561	C
	521	C
	620	B
	578	B

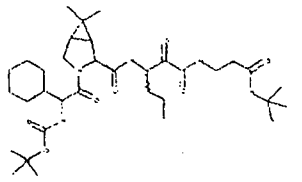
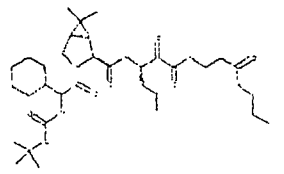
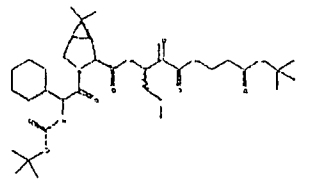
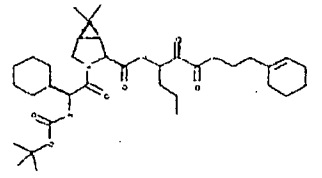
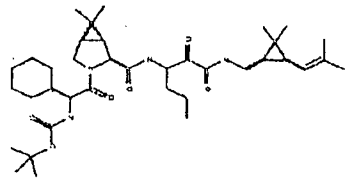
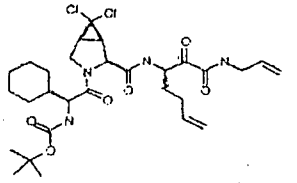
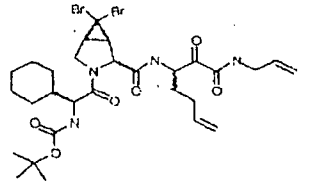
002071

	560	A
	620	A
	618	B
	632	B
	662	B
	592	B
	590	B

002072

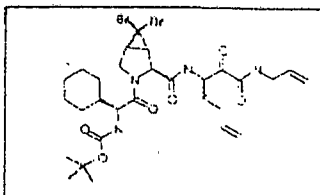
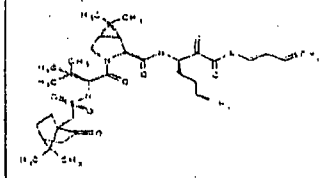
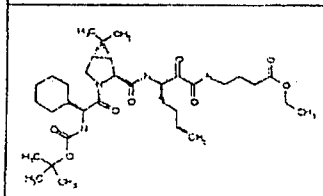
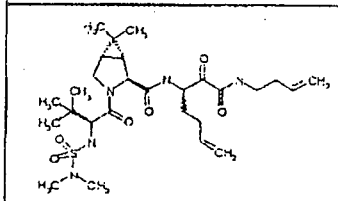
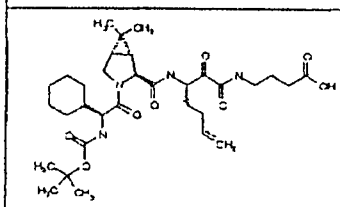
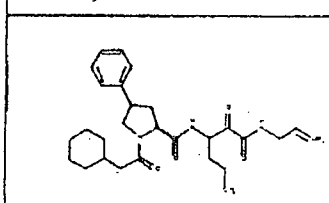
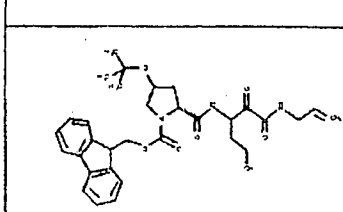
	590	B
	609	B
	749	B
	648	A
	783	B
	783	B
	634	C

002073

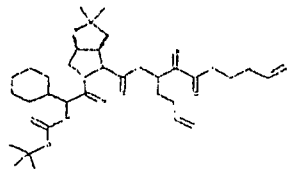
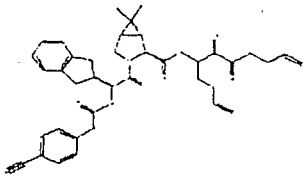
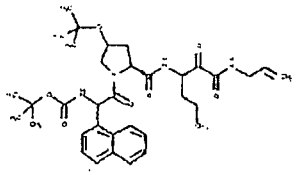
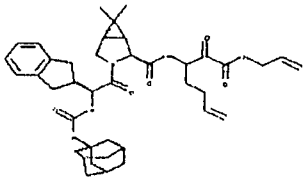
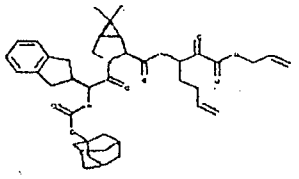
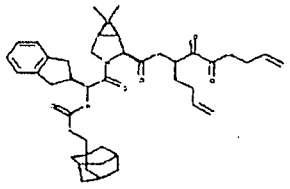
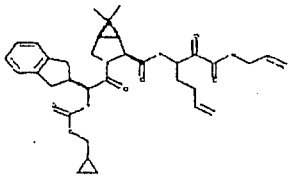
	648	C
	634	C
	649	C
	629	C
	657	C
	614	A
	702	B

464

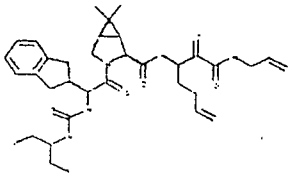
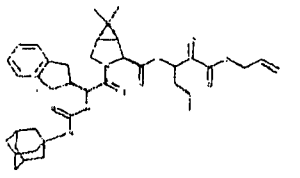
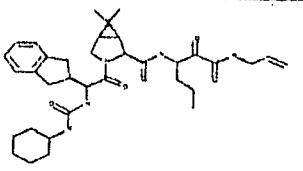
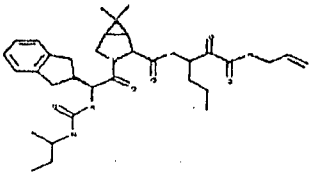
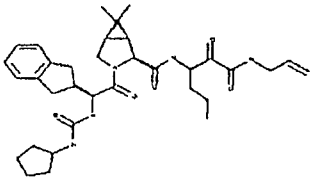
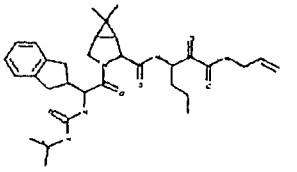
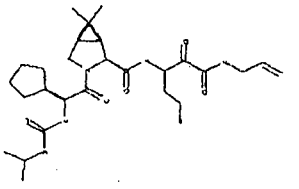
002074

	702	A
	675	B
	647	B
	568	C
	619	C
	482	C
	576	C

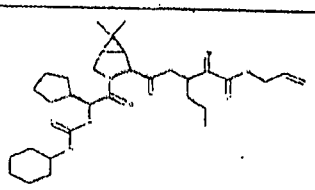
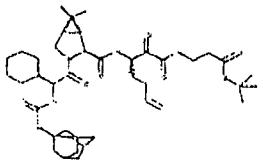
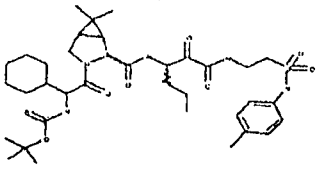
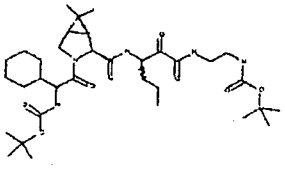
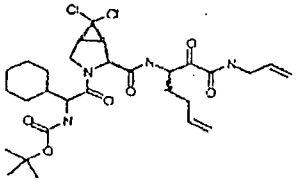
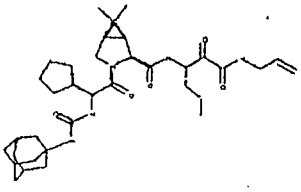
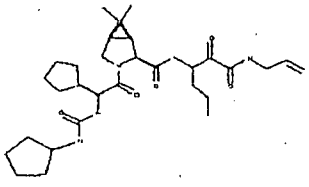
002075

	617	B
	651	C
	637	C
	684	B
	685	B
	698	B
	605	B

002076

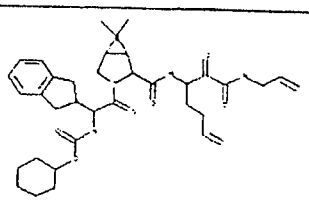
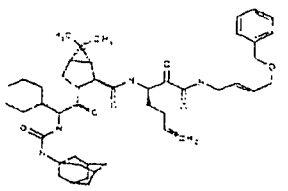
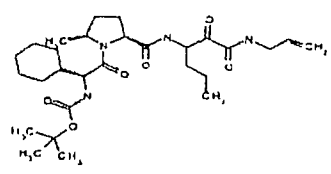
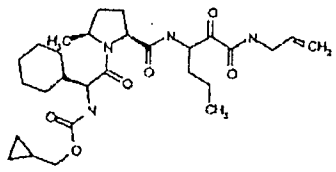
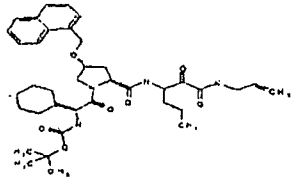
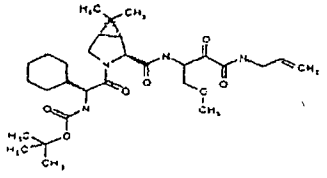
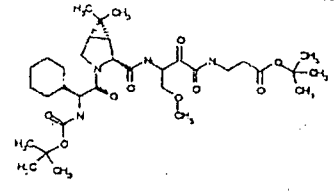
	620	B
	672	C
	620	B
	594	B
	606	B
	580	C
	532	B

002077

	572	B
	738	A
	718	B
	664	B
	614	B
	624	B
	558	B

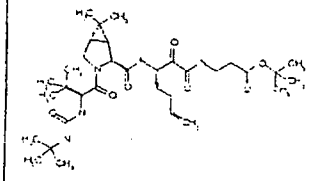
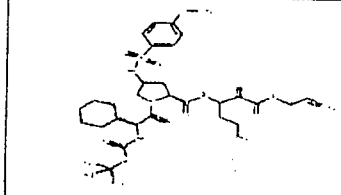
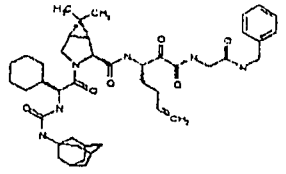
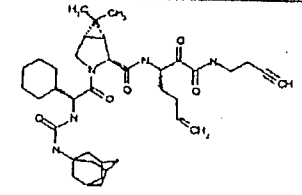
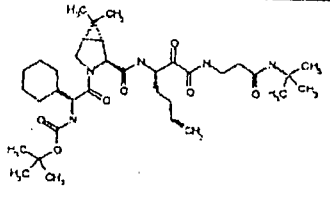
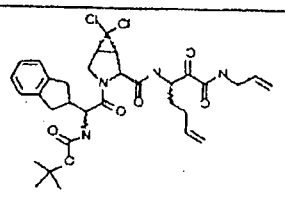
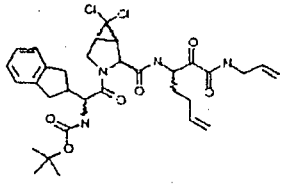
468

002078

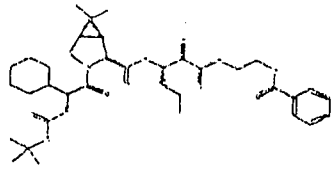
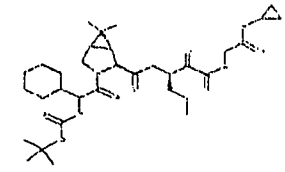
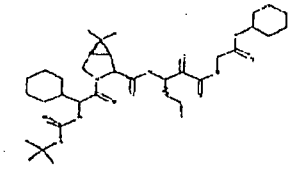
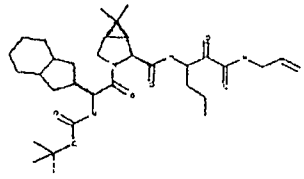
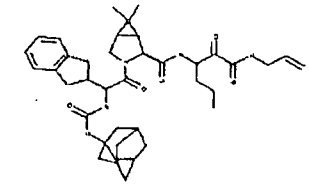
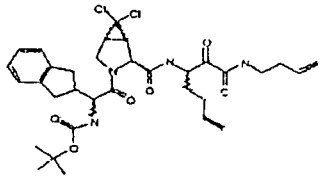
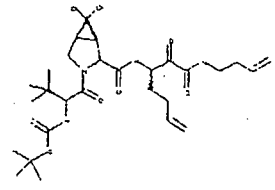
	633	B
	770	C
	535	C
	533	C
	677	C
	563	B
	651	A

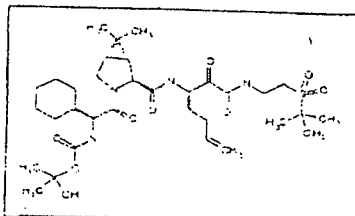
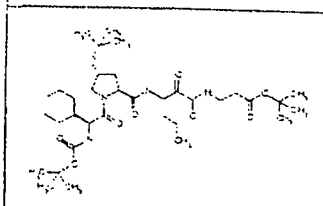
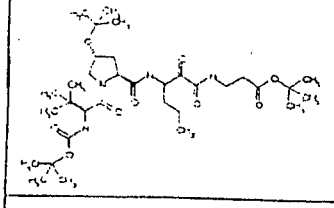
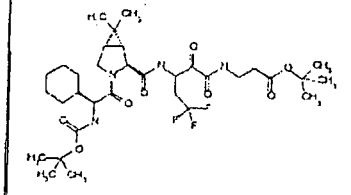
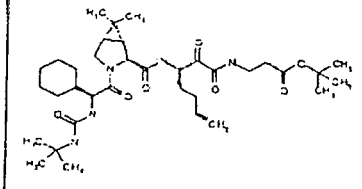
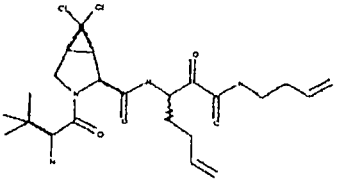
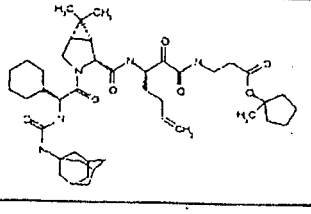
469

002079

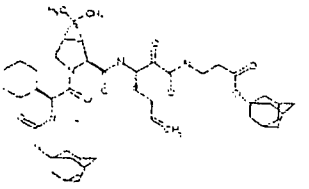
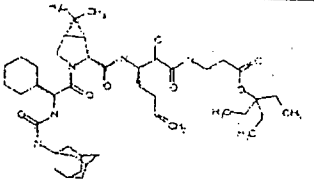
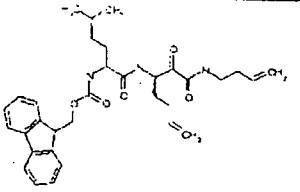
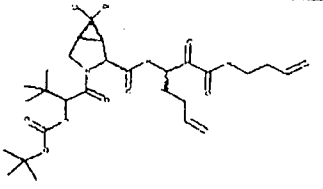
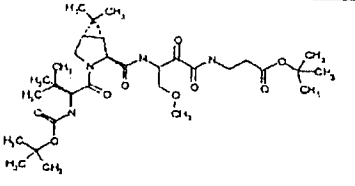
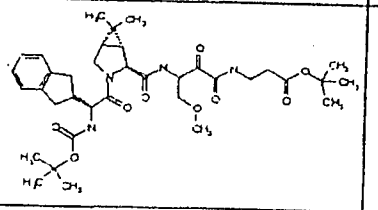
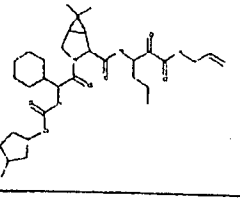
	634	A
	706	C
	757	A
	662	A
	660	A
	648	A
	648	C

002080

	668	B
	619	A
	660	B
	601	B
	673	B
	662	A
	602	A

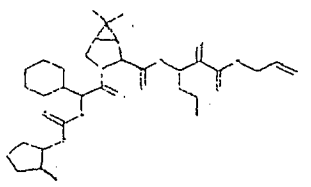
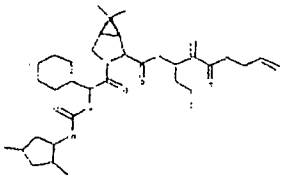
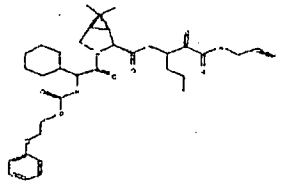
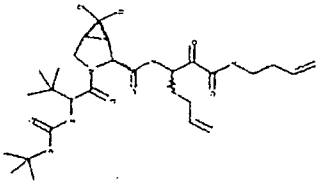
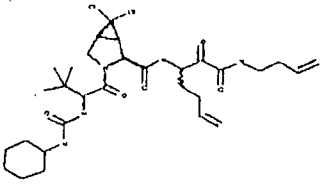
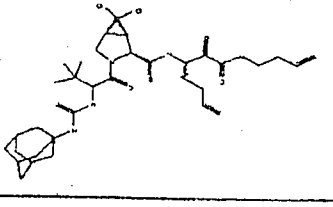
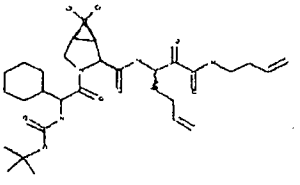
	681	A
	681	C
	655	C
	689	B
	660	A
	538	C
	764	A

002082

	816	C
	780	B
	560	C
	602	C
	625	B
	685	B
	587	A

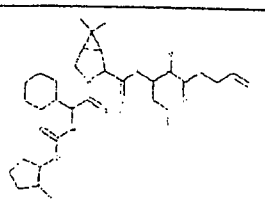
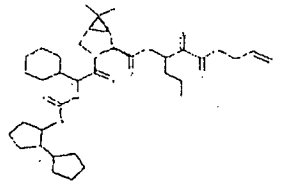
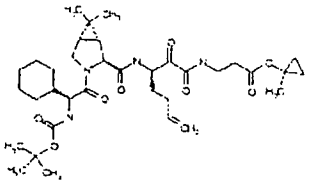
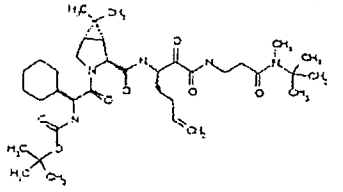
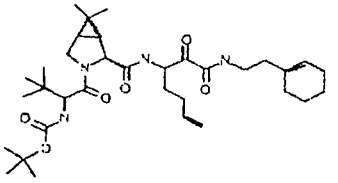
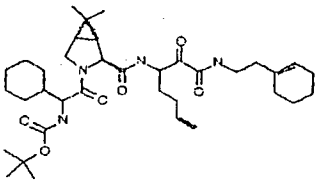
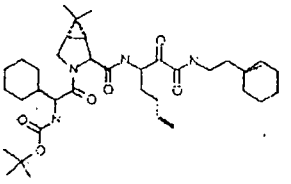
473

002083

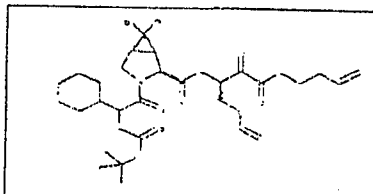
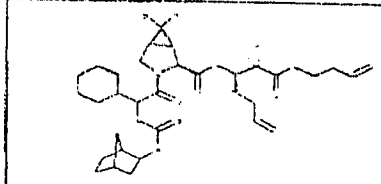
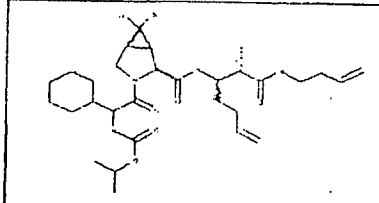
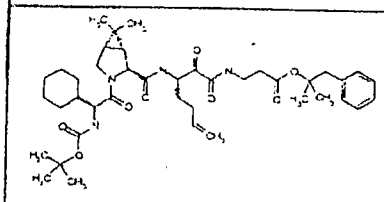
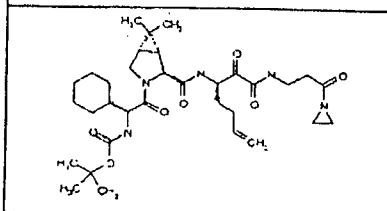
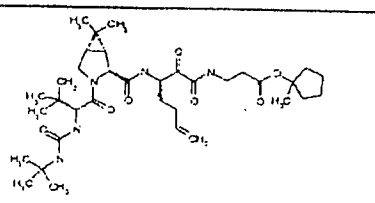
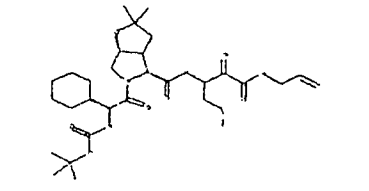
	587	A
	601	A
	625	B
	601	A
	627	B
	679	A
	628	A

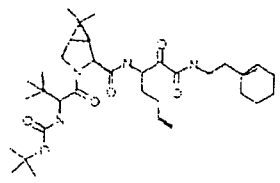
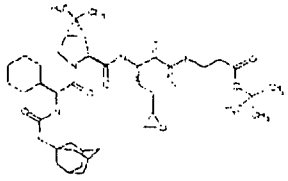
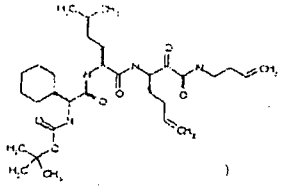
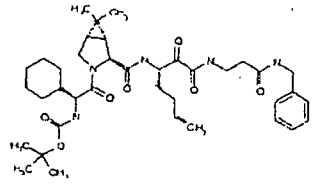
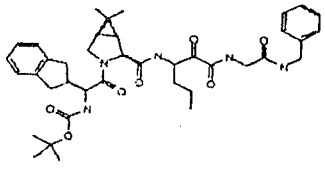
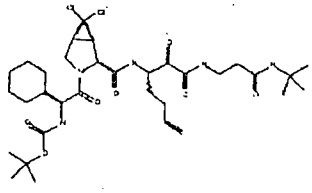
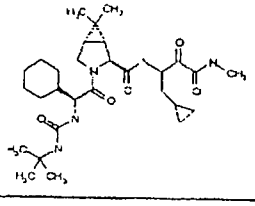
474

002084

	587	A
	641	A
	659	A
	674	A
	615	B
	641	B
	641	B

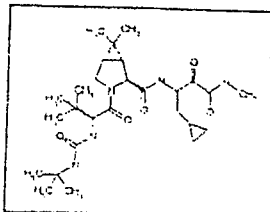
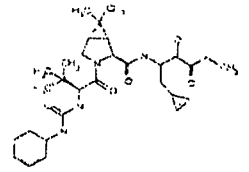
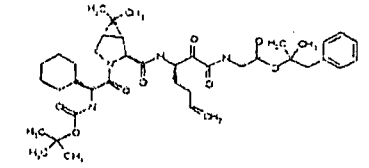
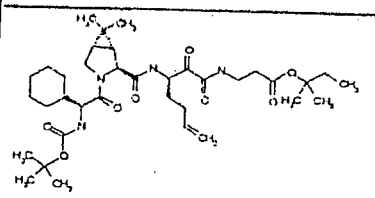
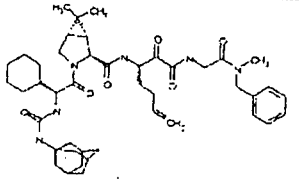
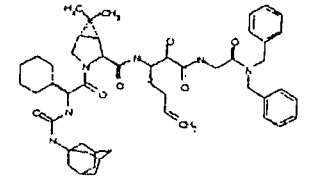
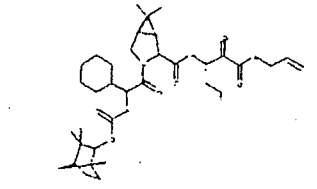
002085

	627	A
	605	A
	614	A
	737	B
	666	A
	660	A
	591	C

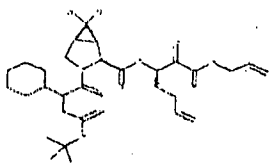
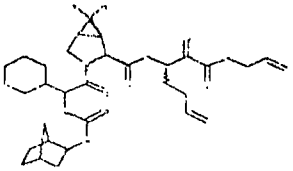
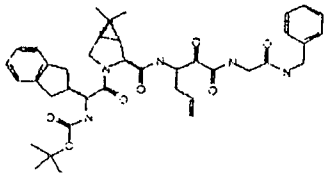
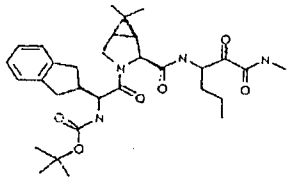
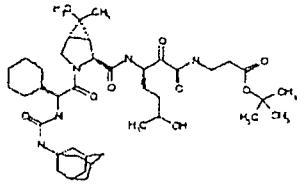
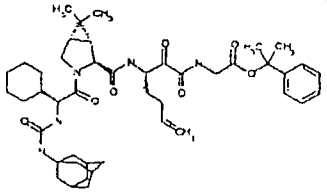
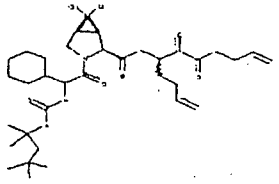
	615	C
	754	B
	577	C
	694	A
	702	A
	701	A
	546	B

977

002087

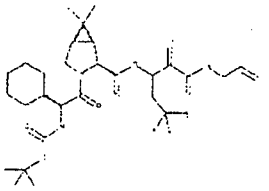
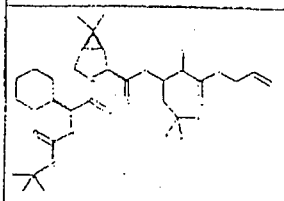
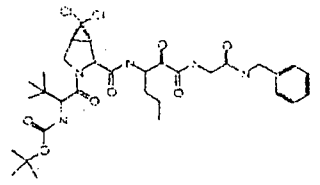
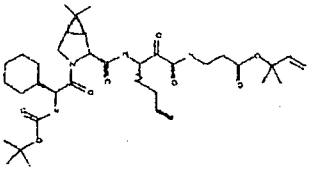
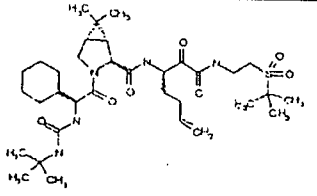
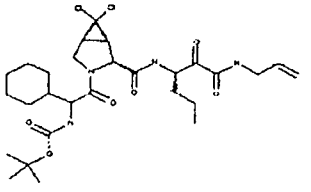
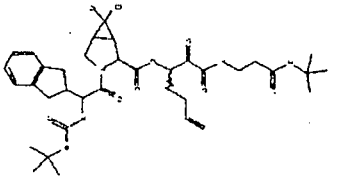
	520	B
	546	B
	723	B
	675	A
	771	B
	847	C
	641	A

002088

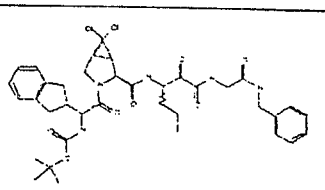
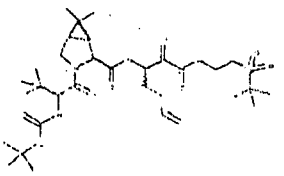
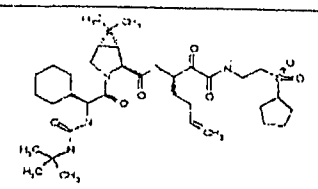
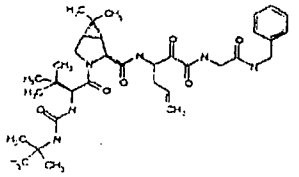
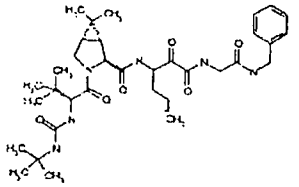
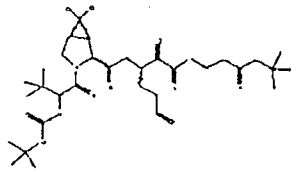
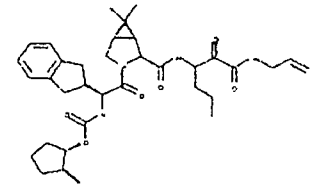
	613	A
	651	C
	700	A
	569	A
	756	B
	786	A
	669	B

479

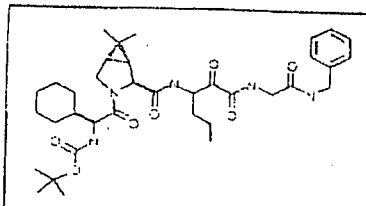
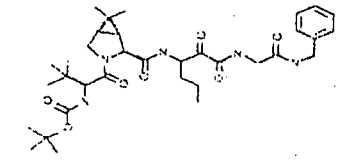
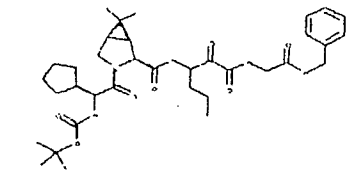
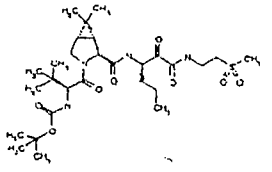
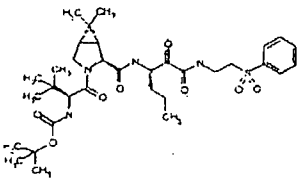
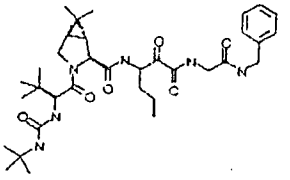
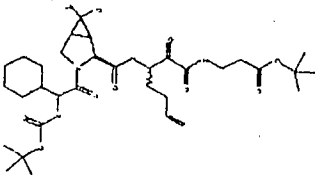
002089

	601	A
	601	B
	683	A
	673	A
	680	A
	602	A
	735	A

002090

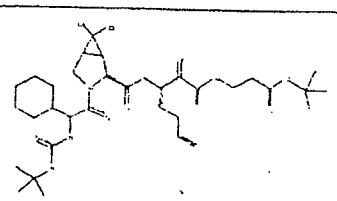
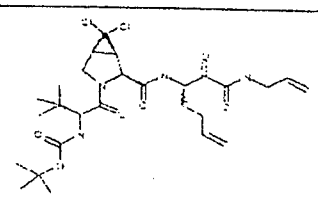
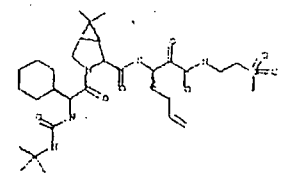
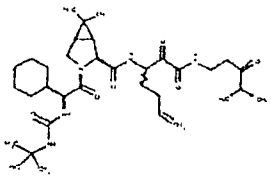
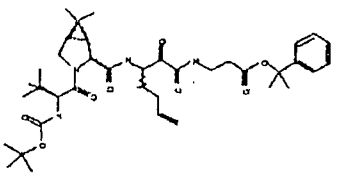
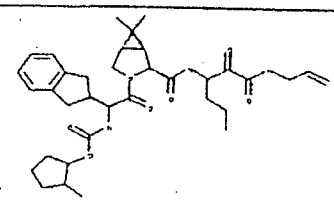
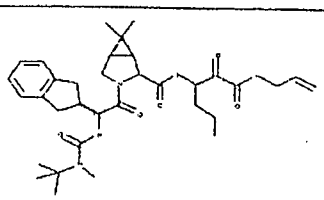
	743	A
	655	B
	692	A
	639	A
	639	A
	675	A
	621	A

002091

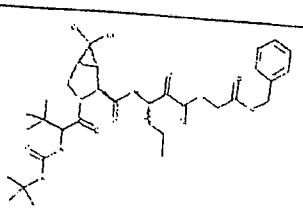
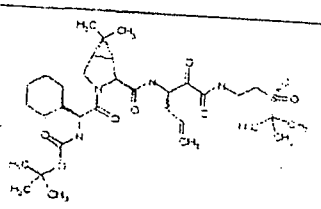
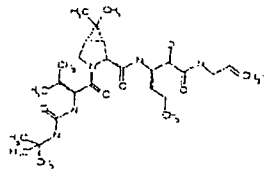
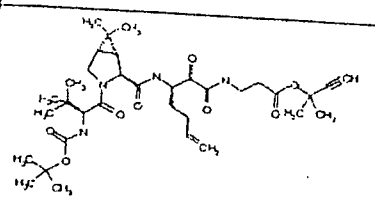
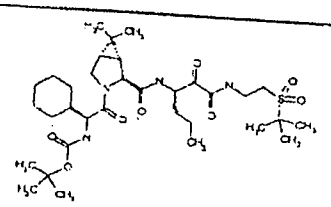
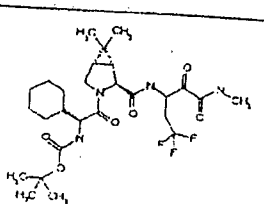
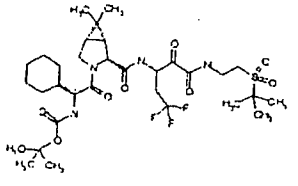
	668	A
	642	A
	654	A
	601	C
	663	B
	641	A
	702	A

982

002092

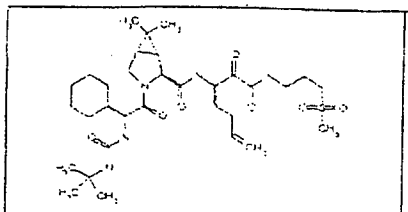
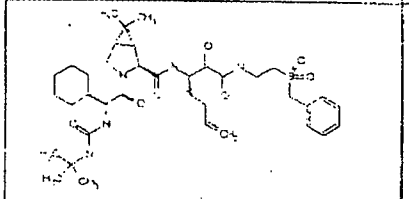
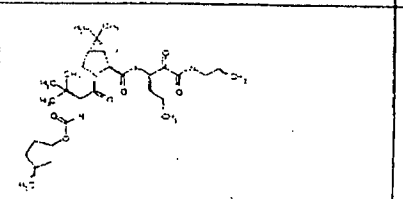
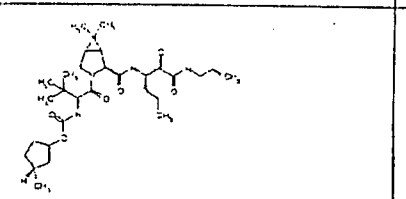
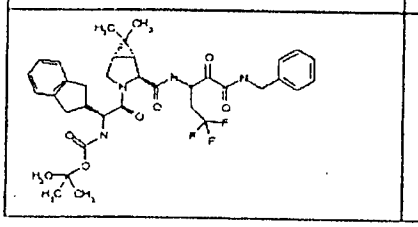
	701	A
	588	B
	638	A
	630	A
	697	A
	621	A
	608	B

002093

	582	A
	667	B
	520	B
	645	B
	669	C
	575	A
	709	B

484

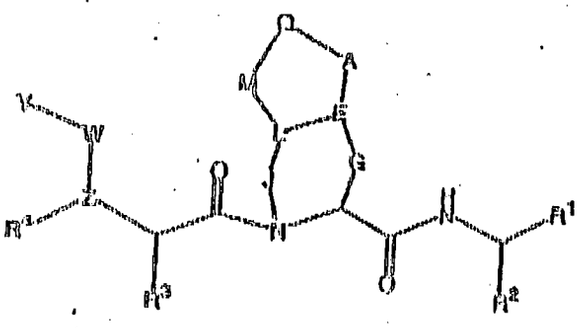
002094

	652	B
	714	A
	561	B
	561	B
	685	B

002095

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

1. Un compuesto, que incluye enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros de dicho compuesto, y sus sales farmacéuticamente aceptables o los solvatos de dicho compuesto, dicho compuesto posee la estructura que se muestra en la Fórmula I:



Fórmula I

en la cual:

Y se selecciona del grupo que consiste de los siguientes grupos funcionales: alquilo, alquil-arilo, heteroalquilo, heteroarilo, aril-heteroarilo, alquil-heteroarilo, cicloalquilo, alquiloxi, alquil-ariloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicloalquiloxi, cicloalquiloxi, alquilamino, arilamino, alquil-arilamino, arilamino, heteroarilamino, cicloalquilamino y heterocicloalquilamino, con la condición de que Y puede ser sustituido en forma opcional con X^{11} o X^{12};

002096

X^{11} es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, arilo, alquilarilo, arilalquilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, o heteroarilalquilo, con la condición de que X^{11} puede sustituirse en forma opcional con X^{12};

X^{12} es hidroxi, alcoxi, ariloxi, tio, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, arilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilsulfonamido, arilsulfonamido, carboxi, carbalcoxi, carboxamido, alcoxicarbonilamino, alcoxicarboniloxi, alquilureido, arilureído, halógeno, ciano, o nitro, con la condición de que dicho alquilo, alcoxi, y arilo pueden sustituirse en forma opcional con grupos funcionales seleccionados en forma independiente de X^{12};

R^1 es COR^5 o $B(OR)_2$, en los cuales R^5 es H, OH, OR^8, NR^9R^{10}, CF_3, C_2F_5, C_3F_7, CF_2R^6, R^6, o COR^7 en el cual R^7 es H, OH, ORB, CHR^9R^{10}, o NR^9R^{10}, en el cual R^6, R^8, R^9 y R^{10} se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste de H, alquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, $[CH(R^{1'})]_pCOOR^{11}$, $[CH(R^{1'})]pCONR^{12}R^{13}$, $[CH(R^{1'})]_pSO_2R^{11}$, $[CH(R^{1'})]_pCOR^{11}$, $[CH(R^{1'})]_pCH(OH)R^{11}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})COOR^{11}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONR^{12}R^{13}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})R'$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})COOR^{11}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})CONR^{12}R^{13}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})CONHCH(R^{4'})COOR^{11}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})CONHCH(R^{4'})CONR^{12}R^{13}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})CONHCH(R^{4'})CONHCH(R^{5'})COOR^{11}$ y $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})CONHCH(R^{3'})CONHCH(R^{4'})CONHCH(R^{5'})CONR^{12}R^{13}$, en las cuales $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, $R^{5'}$, R^{11}, R^{12}, R^{13}, y R', se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste de H, alquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquil-arilo, alquil-heteroarilo, aril-alquilo y heteroaralquilo;

002097

Z se selecciona de O, N, CH o CR;

W puede estar presente o ausente, y si W está presente, W se selecciona de C=O, C=S, C(=N-CN), o SO_2;

Q puede estar presente o ausente, y cuando Q está presente, Q es CH, N, P, $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, $(CRR')_p$, O, NR, S, o SO_2; y cuando Q está ausente, M puede estar presente o ausente; cuando Q y M están ausentes, A se enlaza directamente a L;

A es O, CH_2, $(CHR)_p$, $(CHR\text{-}CHR')_p$, $(CRR')_p$, NR, S ó SO_2

E es CH, N, CR, o un enlace doble hacia A, L o G;

G puede estar presente o ausente, y cuando G está presente, G es $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, o $(CRR')_p$; y cuando G está ausente, J está presente y E está conectado directamente al átomo de carbono en la Fórmula 1 como G está enlazado a;

J puede estar presente o ausente, y cuando J está presente, J es $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, o $(CRR')_p$, SO_2, NH, NR u O; y cuando J está ausente, G está presente y E está enlazado directamente a N que se muestra en la Fórmula I enlazado a J;

L puede estar presente o ausente, y cuando L está presente, L es CH, CR, O, S o NR; y cuando L está ausente, entonces M puede estar presente o ausente; y si M está presente cuando L está ausente, entonces M se enlaza en forma directa e independiente a E, y J se enlaza directa e independientemente a E;

M puede estar presente o ausente, y cuando M está presente, M es O, NR, S, SO_2, $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$ $(CHR\text{-}CHR')_p$, o $(CRR')_p$;

p es un número de 0 a 6; y

R, R', R^2, R^3 y R^4 se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste de H; alquilo de C_1-C_{10}; alquenilo de C_2-C_{10}; cicloalquilo de C_3-C_8;

heterocicloaiquilo de C_3-C_4 alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, amido, éster, ácido carboxílico, carbamato, urea, cetona, aldehído, ciano, nitro, halógeno; (cicloalquil)alquilo y (heterocicloalquil)alquilo, donde dicho cicloalquilo está formado por tres a ocho átomos de carbono, y de cero a seis átomos de oxígeno, nitrógeno, sulfuro o fósforo, y dicho alquilo es de uno a seis átomos de carbono; arilo; heteroarilo; alquil-arilo; y alquil-heteroarilo;

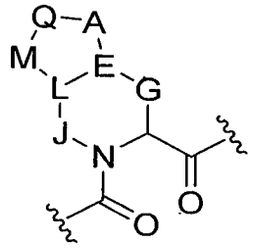
donde dichos grupos funcionales alquilo, heteroalquilo, alquenilo, heteroalquenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquil y heterocicloalquilo pueden sustituirse en forma apropiada para la química, donde dicho término "substituido" se refiere a una sustitución opcional y apropiada para la química de uno o más grupos funcionales seleccionados del grupo que consiste de alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, heterocíclico, halógeno, hidroxi, tio, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, amido, éster, ácido carboxílico, carbamato, urea, cetona, aldehído, ciano, nitro, sulfonamido, sulfóxido, sulfona, sulfonil urea, hidrazida, e hidroxamato;

además donde dicha unidad N-C-G-E-L-J-N representa una estructura de anillo cíclico de cinco o seis elementos con la condición de que cuando dicha unidad N-C-G-E-L-J-N representa una estructura de anillo cíclico de cinco elementos, o cuando la estructura de anillo bicíclico de la Fórmula I comprende N, C, G, E, L, J, N, A, Q, y M representa una estructura de anillo cíclico de cinco elementos, entonces la estructura de anillo cíclico de cinco elementos carece de un grupo carbonilo como parte del anillo cíclico,

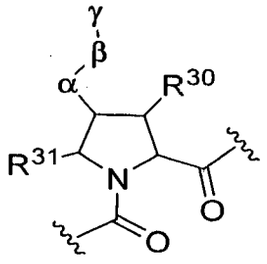
489

002099

con la condición (1) que en la Fórmula I, cuando W es C=O y el radical



representa la estructura:



donde

R^{30} y R^{31} independientemente son H, alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarialquilo, con R^{30} y R^{31} estando opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes R^{33} seleccionados entre alquilo, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, cicloalquilo, cicloalcoxi, heterociclilo, heterocicliloxi, heterocicilalquilo, ceto, hidroxi, amino, alquilamino, alcanoilamino, aroilalmino, aralcanoilamino, carboxi, carboxialquilo, carboxamidoalquilo, halo, ciano, nitro, formilo, acetilo, sulfonilo, o sulfonamido, donde dichos sustituyentes R^{33} pueden estar sustituidos opcionalmente con alquilo, arilo, aralquilo, alcoxi, ariloxi, heterociclilo, heterocicliloxi, ceto, hidroxi, amino, alcanoilamino, aroilamino, carboxi, carboxialquilo, carboxamidoalquilo, halo, ciano, nitro, formilo, sulfonililo o sulfonamido;

α es un enlace, $-C(H)(R^{34})-$, $-O-$, $-S-$, o $-N(R^{35})-$, donde R^{34} es H, alkyl, alquenilo, arilo, aralquilo, heterociclilo,

490

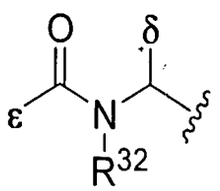
002100

heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroaralquilo y está sustituido opcionalmente con 1a 3 sustituyentes R^{33}, y R^{35} es H, alquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroaralcanoilo, $-C(O)R^{36}$, $-SO_2R^{36}$, o carboxamido y está sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes R^{33}, o R^{35} y Y junto con los átomos a los que están unidos, forman un sistema de anillo mono ó bicíclico que contiene nitrógeno, sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes R^{33}, y R^{36} es alquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroaralquilo;

β es un enlace, -CH2-, -C(O)-, -C(O)C(O)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, o $-S(O)R^{34}$;

Y es alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, $-OR^{37}$ o $-N(R^{37})_2$, en donde cualquier átomo de carbono está sustituido opcionalmente con R^{33}, en donde R^{37} es independientemente H, alquilo, alquenilo, arilo, aralquilo, aralquenilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterociclilalquenilo, heteroarilo, o heteroaralquilo, en donde cualquier átomo de carbono de R^{37} está sustituido opcionalmente con R^{33},

entonces Y no es el radical:



donde R^{32} es H o alquilo C1-3;

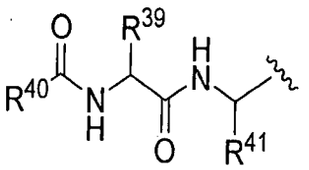
δ es alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, carboxialquilo, o carboxamidoalquilo, y está sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes R^{33}; y

ε es $-R^{38}$, -alquilo-R^{38}, -alquenilo-R^{38}, alquinilo-R^{38}, $-OR^{38}$, $-N(R^{38})_2$, $-C(O)R^{38}-$,

99/

002101

-C(=NOalquilo)R^{38}, o el radical:



donde R^{38} es H, arilo, cicloalquilo, cicloalquilidenilo, heterociclilo, heterocicloalquilidenilo o heteroarilo, y está sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes R^{33}, o un primer R^{38} y un segundo R^{38}, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un sistema de anillo mono- ó bicíclico que contiene nitrógeno sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes R^{33}; R^{39} es alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, carboxialquilo, o carboxamidoalquilo, y está sustituido opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes R^{33}; R^{40} es H, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo; y R^{41} es alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, carboxialquilo, o carboxamidoalquilo, y está sustituido opcionalmente con 1a 3 sustituyentes R^{33};

y con la condición (2) que la prolina en la posición P2 está modificada, en donde la posición P2 es la posición correspondiente al segundo aminoácido del grupo ceto-amida.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el cual R^1 es COR^5, y R^5 es H, OH, $COOR^8$ o $CONR^9R^{10}$.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el cual R^1 es $COCONR^9R^{10}$, y R^9 es H; and R^{10} es H, R^{14}, $[CH(R^{1'})]_pCOOR^{11}$, $[CH(R^{1'})]_pCONR^{12}R^{13}$, $[CH(R^{1'})]_pSO_2R^{11}$, $[CH(R^{1'})]_pSO_2N$ $R^{12}R^{13}$, $[CH(R^{1'})]_pCOR^{11}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})COOR^{11}$,

5

$CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})$ $CONR^{12}R^{13}$, o $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})(R')$, donde R^{14} es H, alquilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquil-arilo, alquil-heteroarilo, aril-alquilo, alquenilo, alquinil o heteroaralquil.

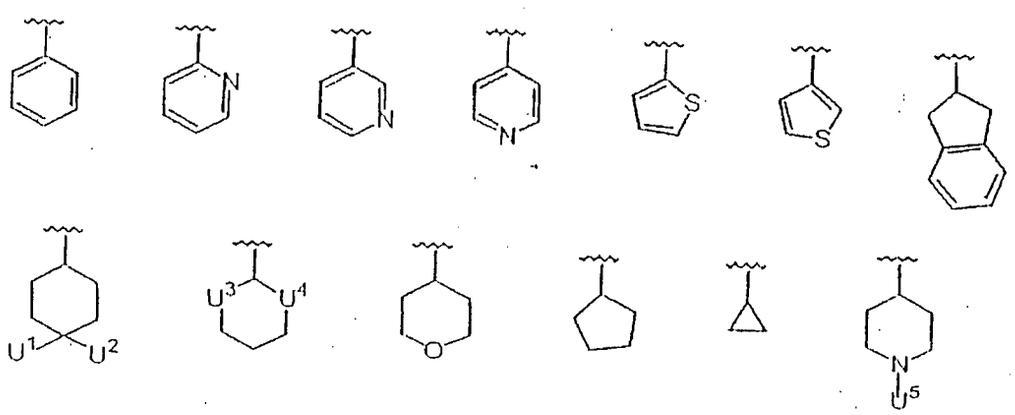
4. El compuesto de la reivindicación 3, en el cual R^{10} es H, R^{14}, $CH(R^{1'})COOR^{11}$, $CH(R^{1'})CH(R^{1'})COOR^{11}$, $CH(R^{1'})CONR^{12}R^{13}$, $CH(R^{1'})CH(R^{1'})CONR^{12}R^{13}$, $CH(R^{1'})CH(R^{1'})SO_2R^{11}$, $CH(R^{1'})CH(R^{1'})SO_2N$ $R^{12}R^{13}$, $CH(R^{1'})CH(R^{1'})COR^{11}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})COOR^{11}$, $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})$ $CONR^{12}R^{13}$, o $CH(R^{1'})CONHCH(R^{2'})(R')$, donde $R^{1'}$ es H o alquilo, y $R^{2'}$ es fenilo, fenilo sustituido, fenilo sustituido por un heteroátomo, tiofenilo, cicloalquilo, piperidilo o piridilo.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el cual $R^{1'}$ es H.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en el cual R^{11} es H, metilo, etilo, alilo, terbutilo, bencilo, α-metilbencilo, α,α-dimetilbencilo, 1-metilciclopropilo o 1-metilciclopentilo;

R' es hidroximetilo o $CH_2CONR^{12}R^{13}$;

R2' se selecciona en forma independiente del grupo que consiste de:



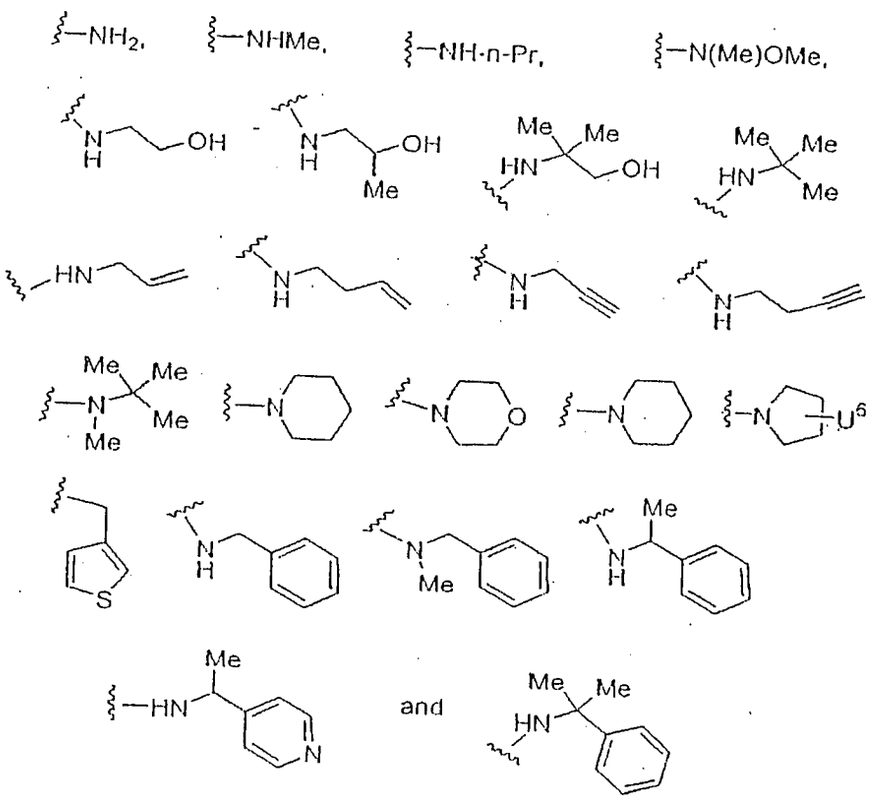
en el cual

U^1 y U^2 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de H, F, CH_2COOH, CH_2COOMe, CH_2CONH_2, $CH_2CONHMe$, CH_2CONMe_2, azido, amino, hidroxilo, amino sustituido, hidroxilo sustituido;

U^3 y U^4 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O y S;

U^5 se selecciona de los grupos funcionales que consisten de alquilo, sulfonilo, aril-sulfonilo, heteroalquil sulfonilo, heteroaril sulfonilo, alquil carbonilo, aril carbonilo, heteroalquil carbonilo, heteroaril carbonilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, o una combinación de estos;

y $NR^{12}R^{13}$ se selecciona del grupo que consiste de:

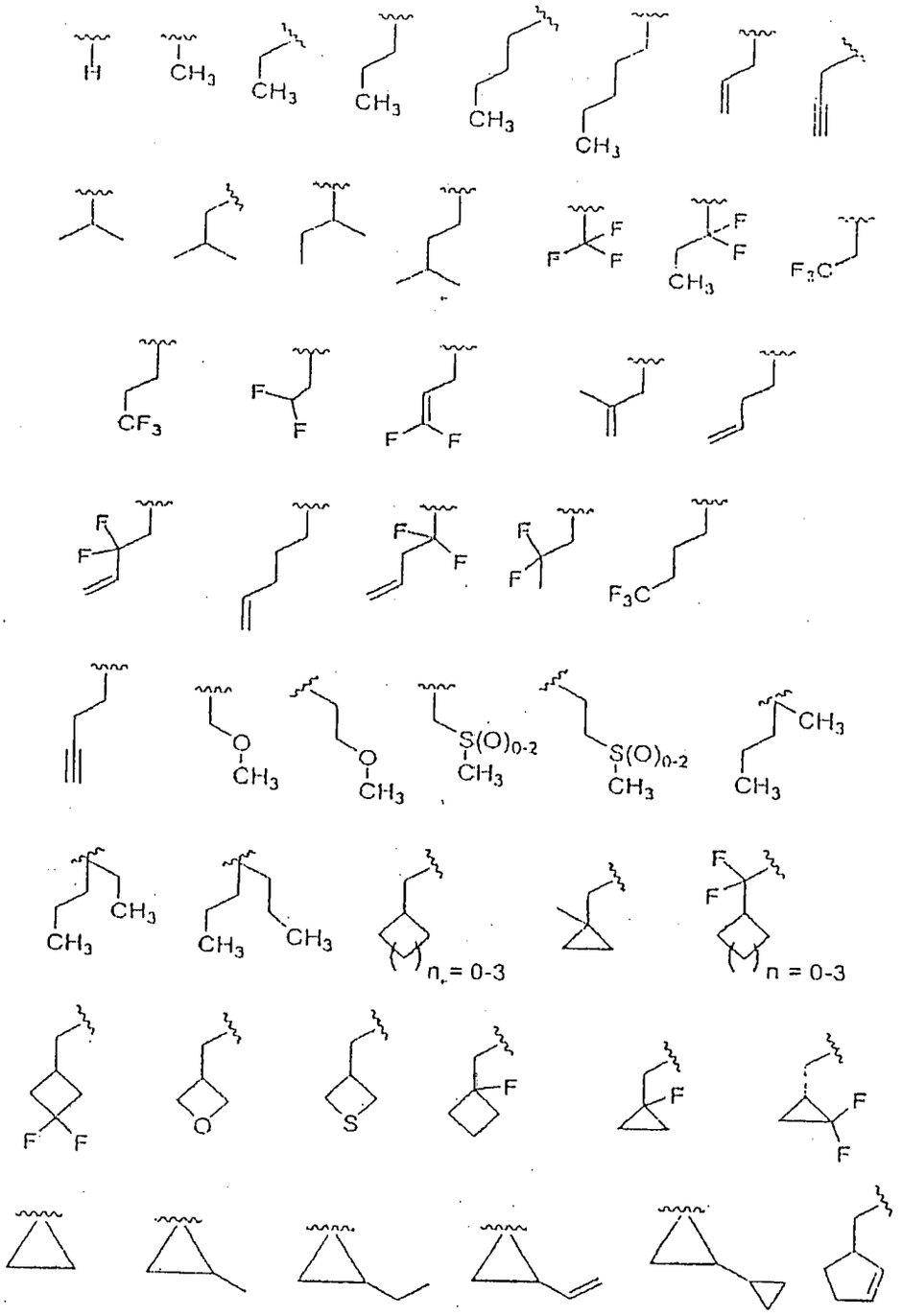


494
002104

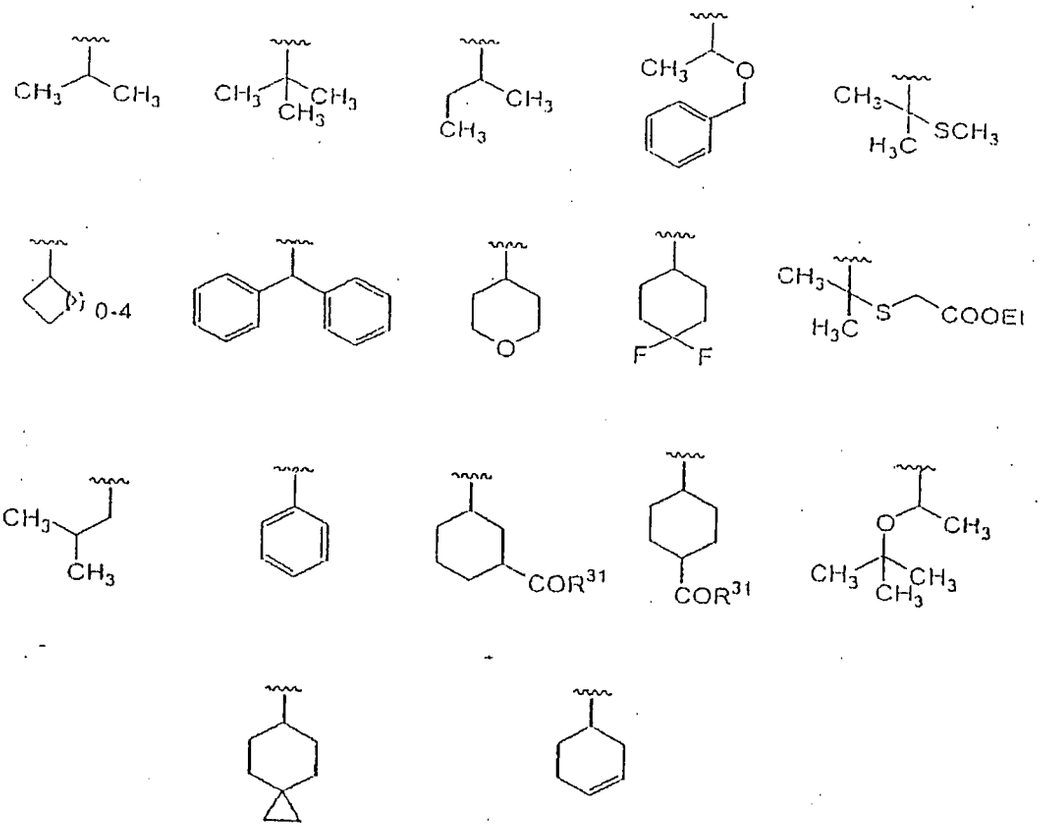
donde U^6 es H, OH o CH_2OH;

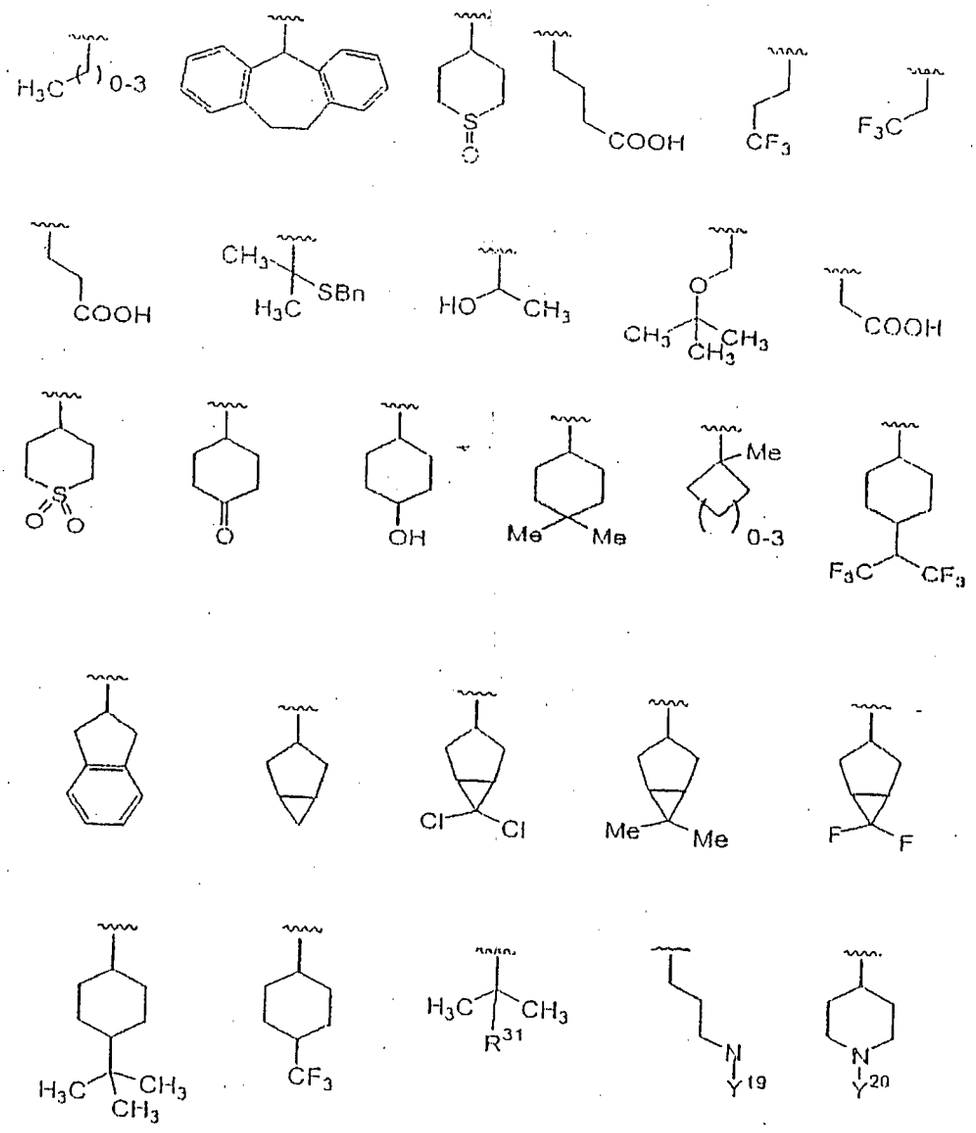
R^{14} se selecciona, con preferencia, del grupo que consiste de: H, Me, Et, *n*-propilo, metoxi, ciclopropilo, *n*-butilo, 1-but-3-inilo, bencilo, α-metilbencilo, fenetilo, alilo, 1-but-3-enilo, OMe, ciclopropilmetilo

7. El compuesto de la reivindicación 2, en el cual R^2 se selecciona del grupo que consiste de los siguientes grupos funcionales:


H
CH3
CH3
CH3
CH3
CH3
F
F
F
CH3
F
F
F3C
CF3
F
F
F
F
F
F
F
F
F
F3C
O
CH3
O
CH3
S(O)0-2
CH3
S(O)0-2
CH3
CH3
CH3
CH3
CH3
CH3
n = 0-3
F
F
n = 0-3
F F
O
S
F
F
F
F
F

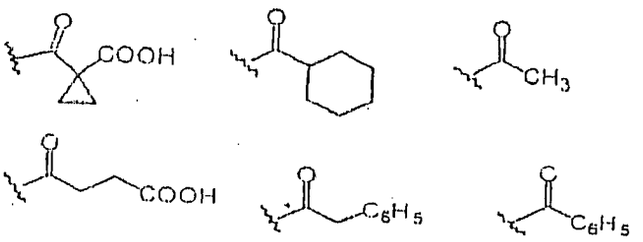
8. El compuesto de la reivindicación 7, en el cual R^3 se selecciona del grupo que consiste de:



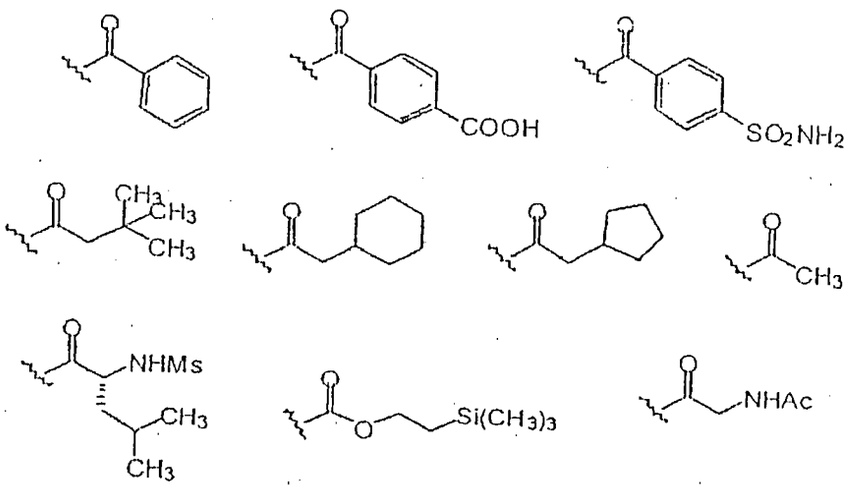


donde R^{31}= OH u O-alquilo;

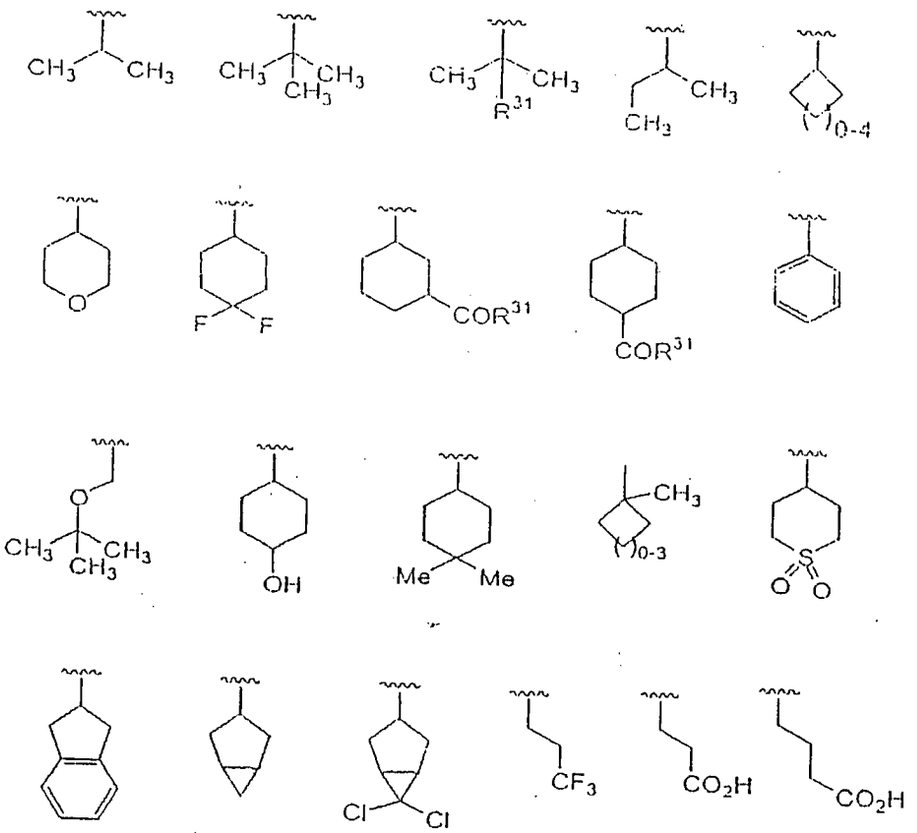
Y^{19} se selecciona de los siguientes grupos funcionales:



e Y^{20} se selecciona de los siguientes grupos funcionales:



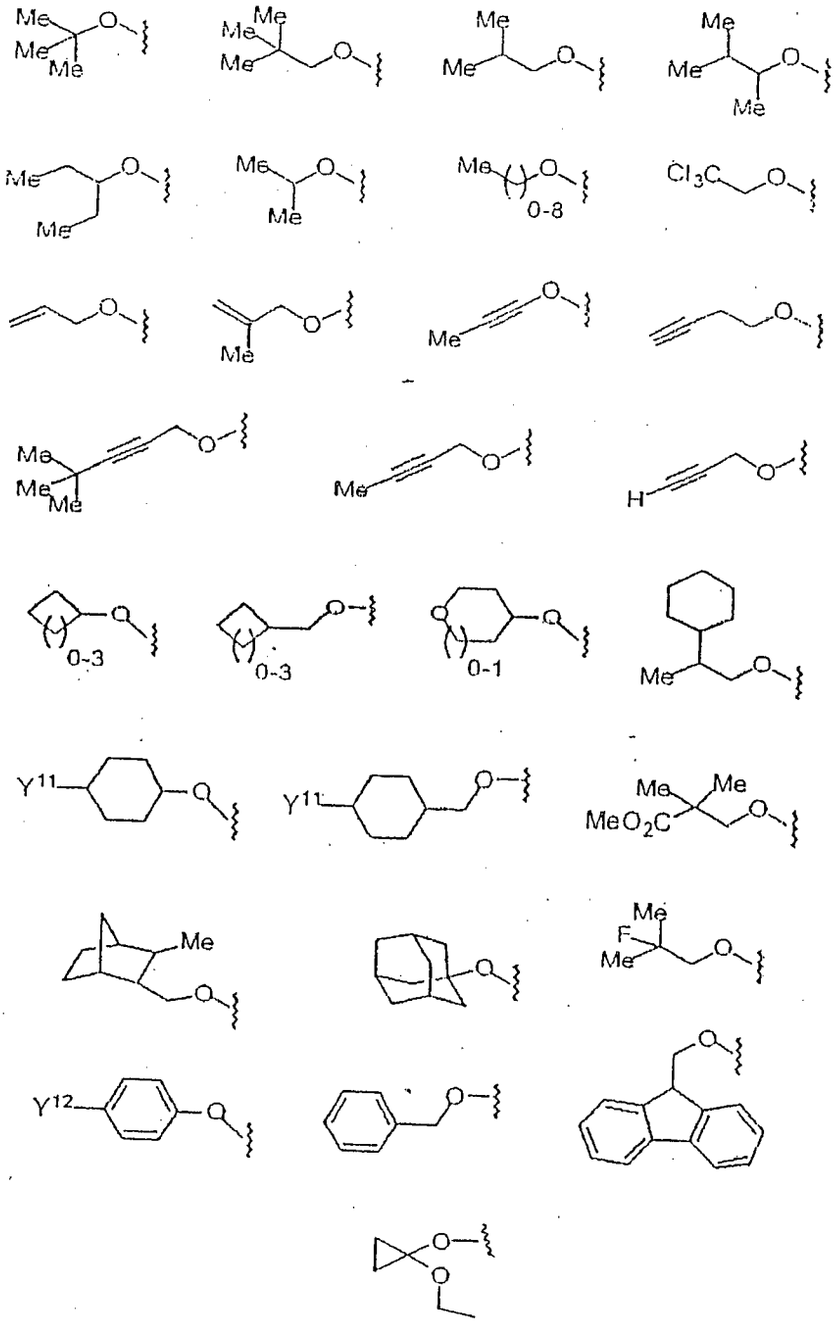
9. El compuesto de la reivindicación 8, en el cual R^3 se selecciona del grupo que consiste de los siguientes grupos funcionales:

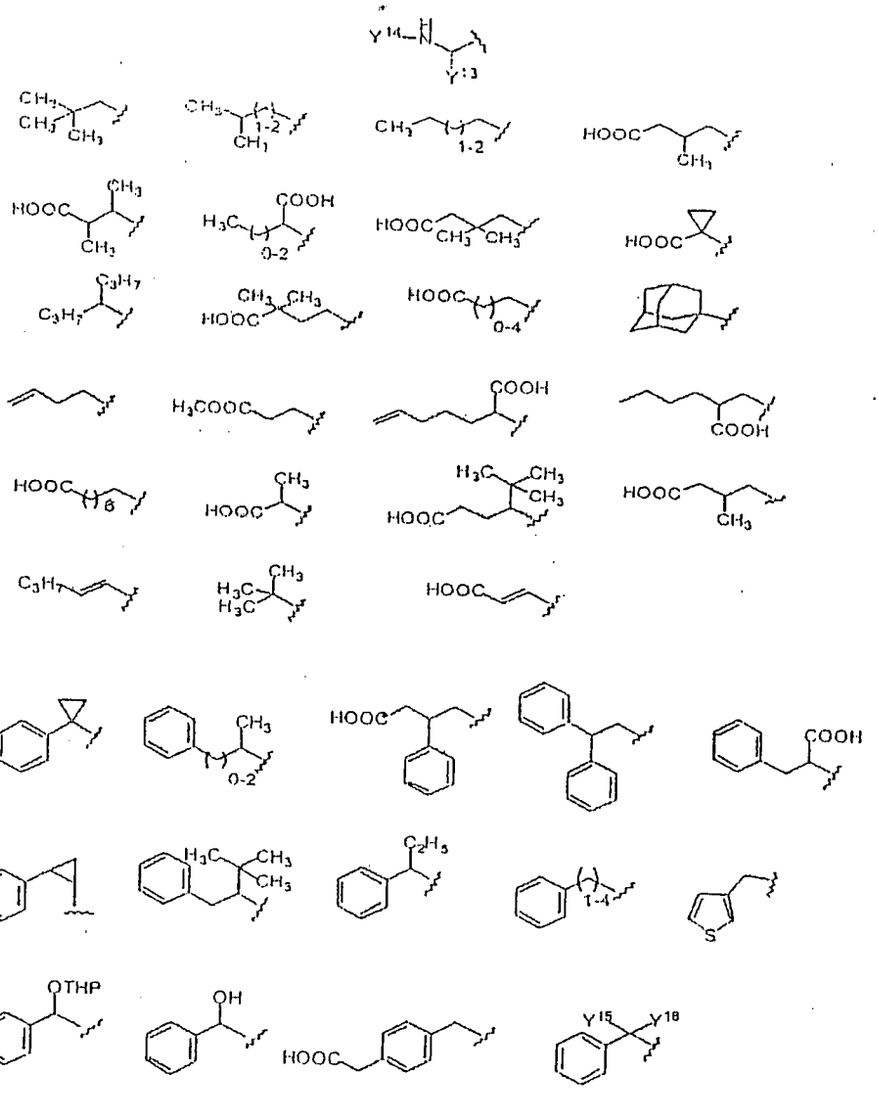


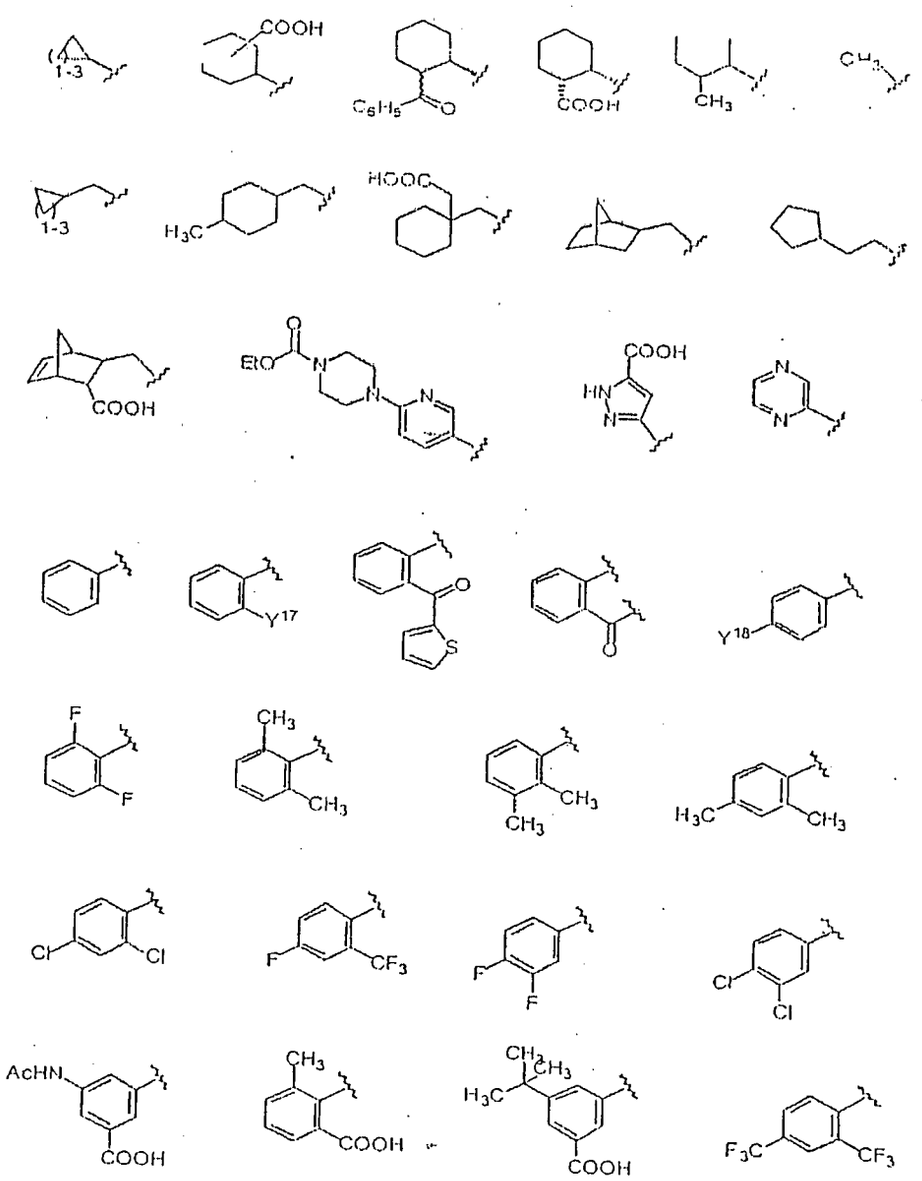
10. El compuesto de la reivindicación 9, en el cual Z es N y R^4 es H.

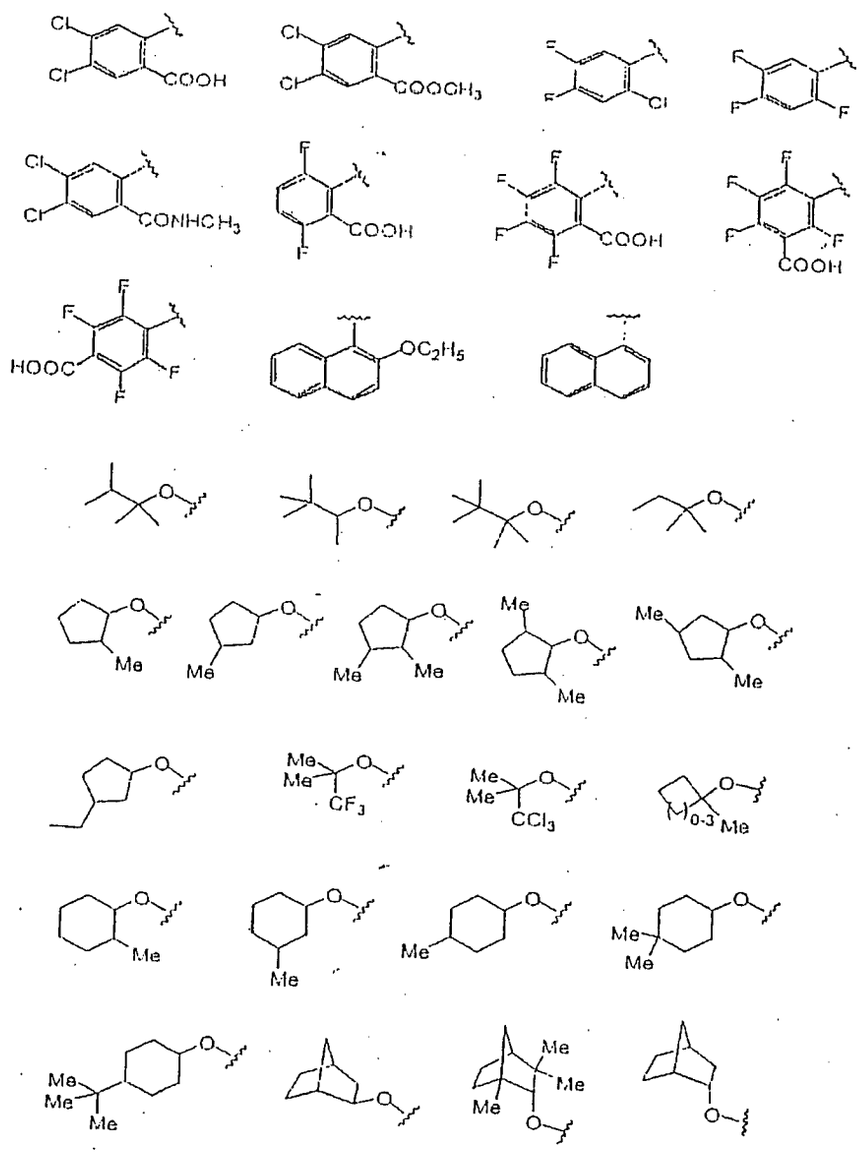
11. El compuesto de la reivindicación 10, en el cual W es C=O.

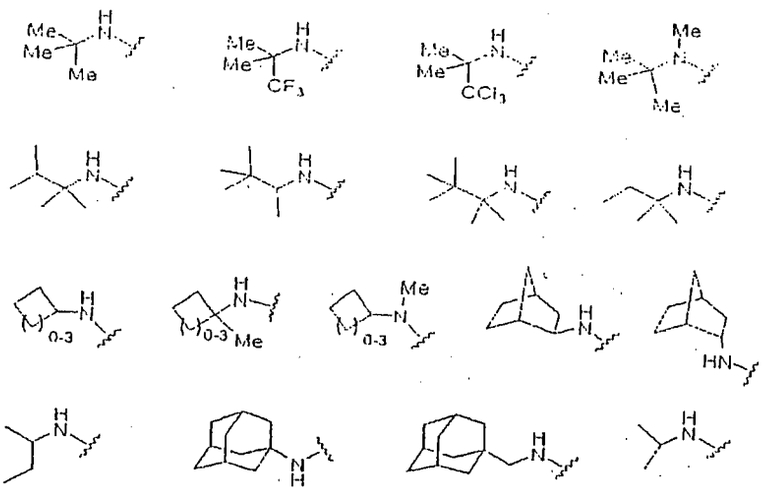
12. El compuesto de la reivindicación 11, en el cual Y se selecciona de los siguientes grupos funcionales:


Me
Me
Me
Me
Me
Me
Me
Me
Me
Me
Me
Me
Me
Me
0-8
Cl3C
Me
Me
Me
Me
Me
Me
H
0-3
0-3
0-1
Me
Y11
Y11
Me
MeO2C
Me
Me
F
Me
Y12




1-3
COOH
C6H5
O
COOH
CH3
CH3
1-3
H3C
HOOC
COOH
EtO
N
N
N
COOH
HN
N
N
N
Y17
O
S
O
Y18
F
F
CH3
CH3
CH3
CH3
H3C
CH3
Cl
Cl
F
CF3
F
F
Cl
Cl
AcHN
COOH
CH3
COOH
CH3
CH3
H3C
COOH
F3C
CF3


Cl
Cl
COOH
COOCH3
CONHCH3
F
HOOC
OC2H5
O
Me
CF3
CCl3
0-3

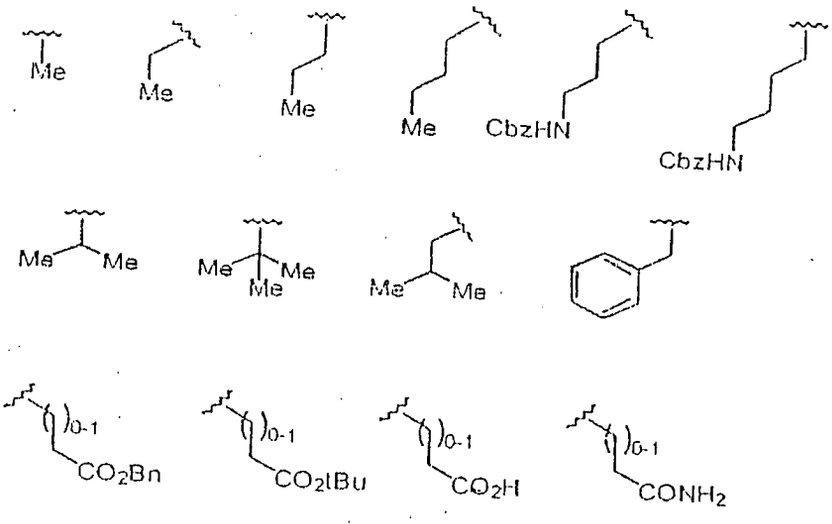


en los cuales:

R^{11} se seleccionan de H, COOH, COOEt, OMe, Ph, Oph, NHMe, NHAc, NHPh, CH(Me)2, 1-triazolilo, 1-imidazolilo y $NHCH_2COOH$;

Y^{12} se selecciona de H, COOH, COOMe, OMe, F, Cl, o Br;

Y^{13} se selecciona de los siguientes grupos funcionales:



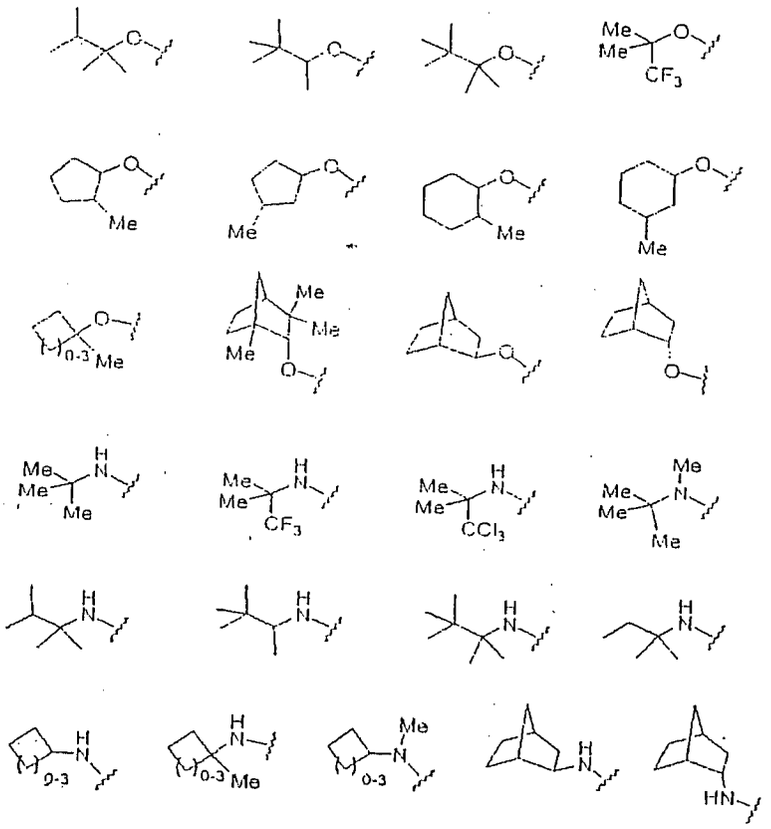
Y^{14} se selecciona de $MeSO_2$, Ac, Boc, iBoc, Cbz, o Alloc;

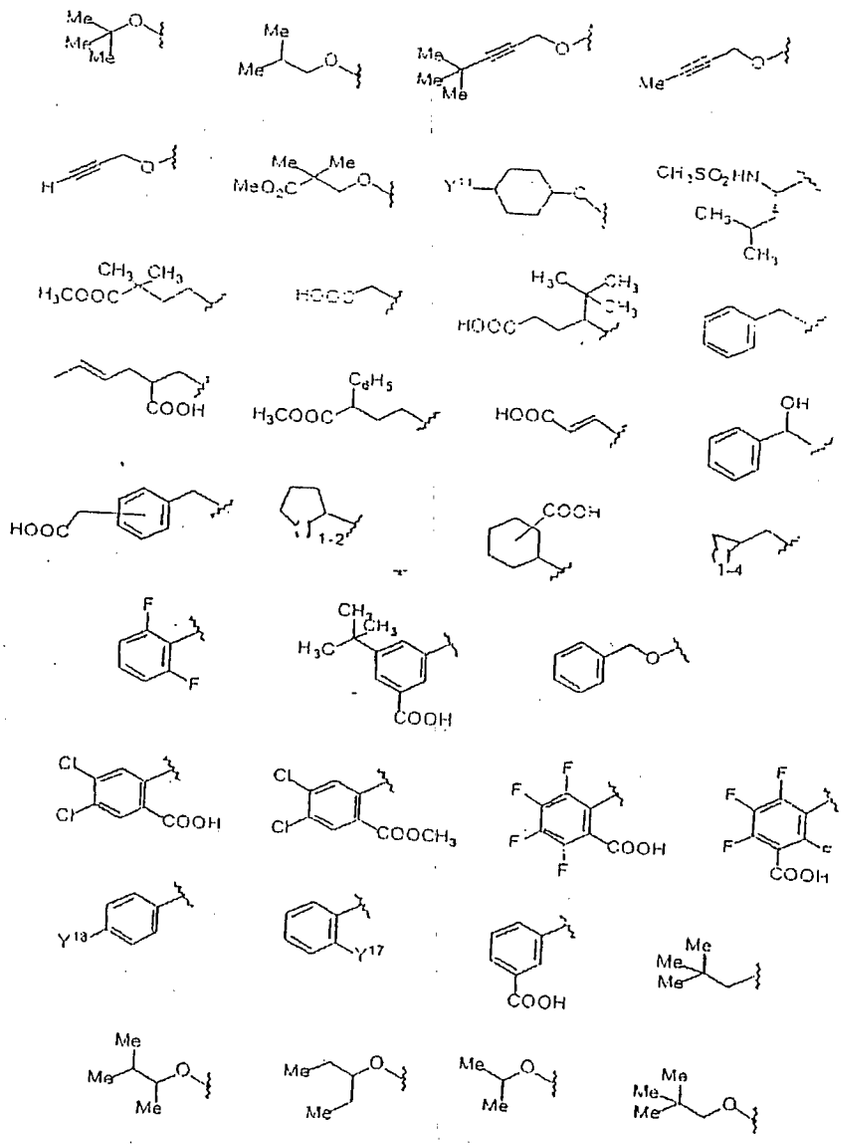
Y^{15} e Y^{16} se seleccionan en forma independiente de alquilo, arilo, heteroalquilo, y heteroarilo;

Y^{17} es CF_3, NO_2, $CONH_2$, OH, $COOCH_3$, OCH_3, OC_6H_5, C_6H_5, COC_6H_5, NH_2, o COOH; y

Y^{18} es $COOCH_3$, NO_2, $N(CH_3)_2$, F, OCH_3, CH_2COOH, COOH, SO_2NH_2, o $NHCOCH_3$.

13. El compuesto de la reivindicación 12, en el cual Y se selecciona del grupo que consiste de:


Me
Me
CF3
Me
Me
Me
Me
0-3
Me
Me
Me
Me
Me
Me
CF3
Me
Me
CCl3
Me
Me
Me
0-3
0-3
Me
Me
0-3
HN

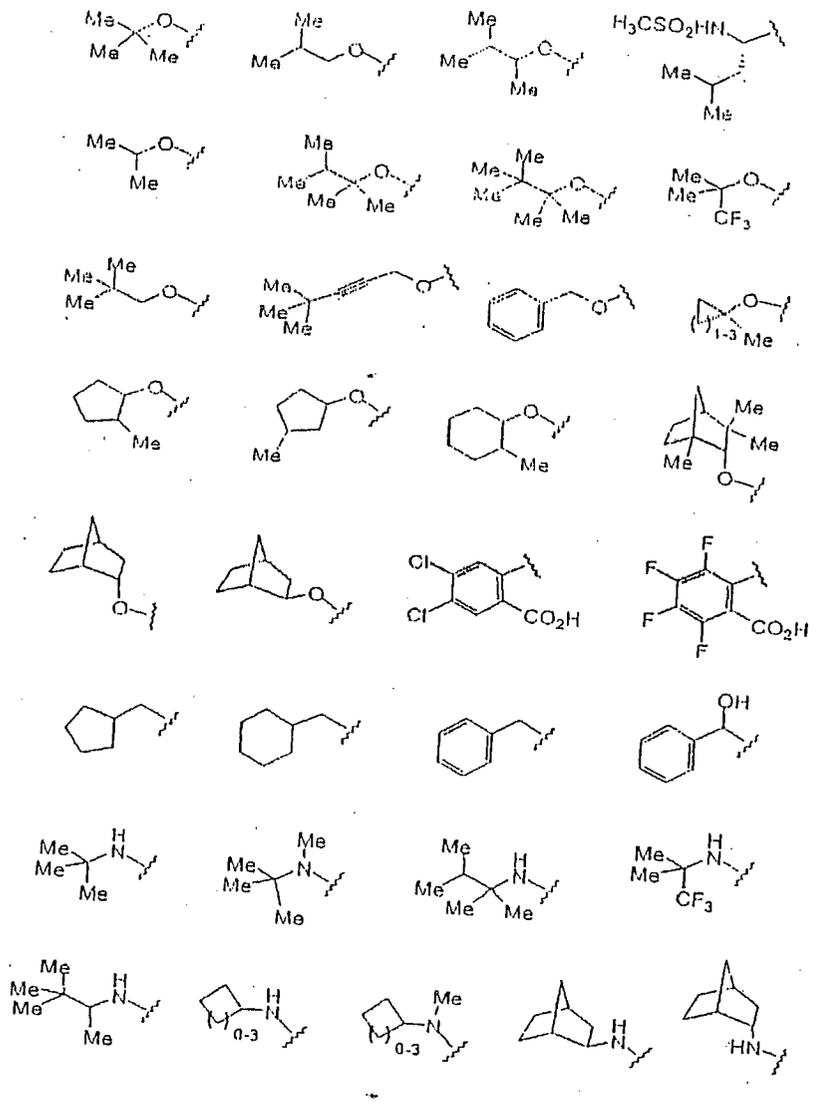


en los cuales:

Y^{17}= CF_3, NO_2, $CONH_2$, OH, NH_2, o COOH;

Y^{18}= F, COOH.

14. El compuesto de la reivindicación 13, en el cual Y se selecciona de los siguientes grupos funcionales:

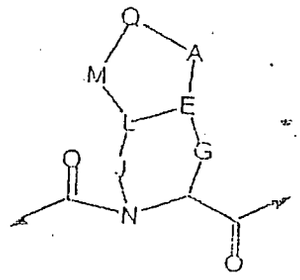


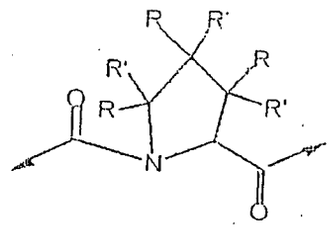
15. El compuesto de la reivindicación 14, en el cual L y M están ausentes, y J está enlazado directamente a E.

16. El compuesto de la reivindicación 14, en el cual L, J y M están ausentes, y E está enlazado directamente a N.

17. El compuesto de la reivindicación 14, en el cual G y M están ausentes.

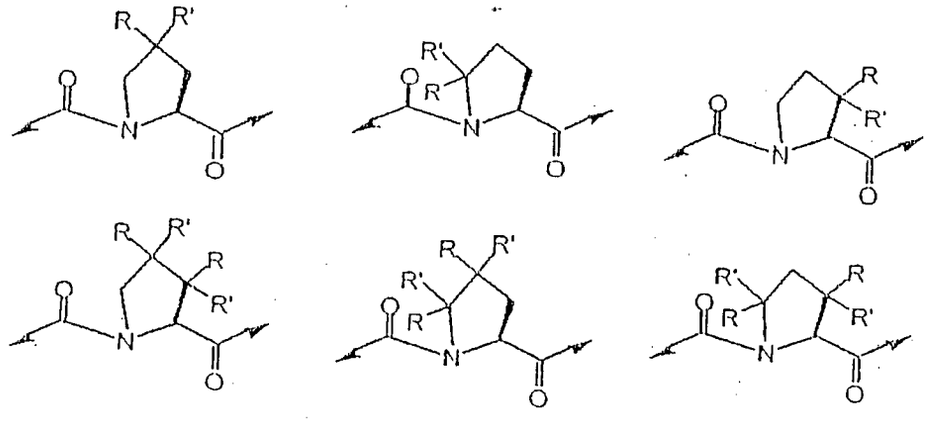
18. El compuesto de la reivindicación 14, en el cual el grupo funcional:



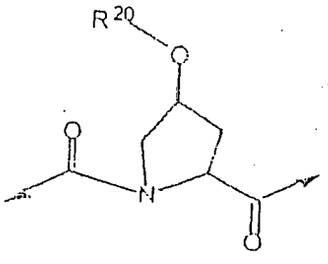


a

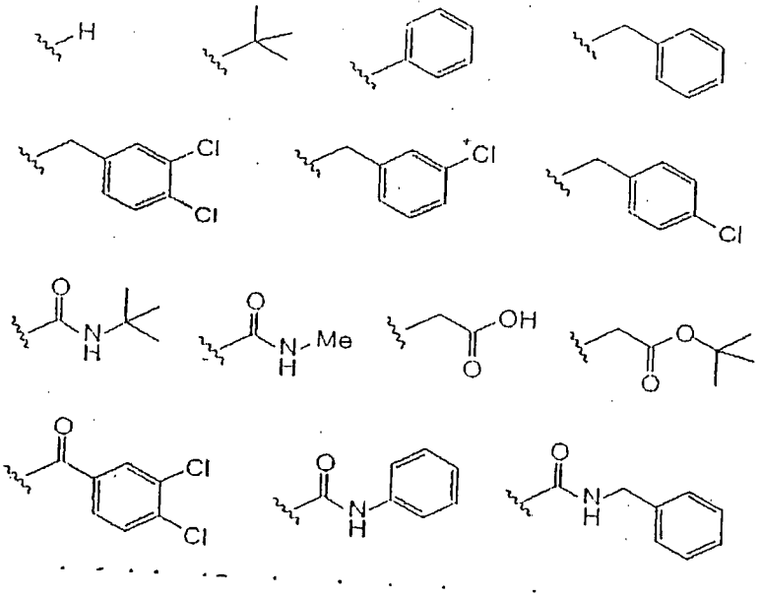
19. El compuesto de la reivindicación 18, en el cual la estructura a se selecciona de las siguientes estructuras:



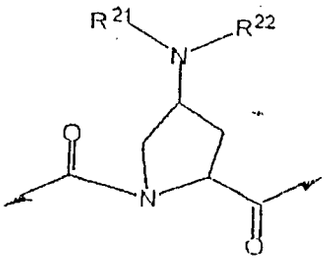
20. El compuesto de la reivindicación 18, en el cual la estructura a es:



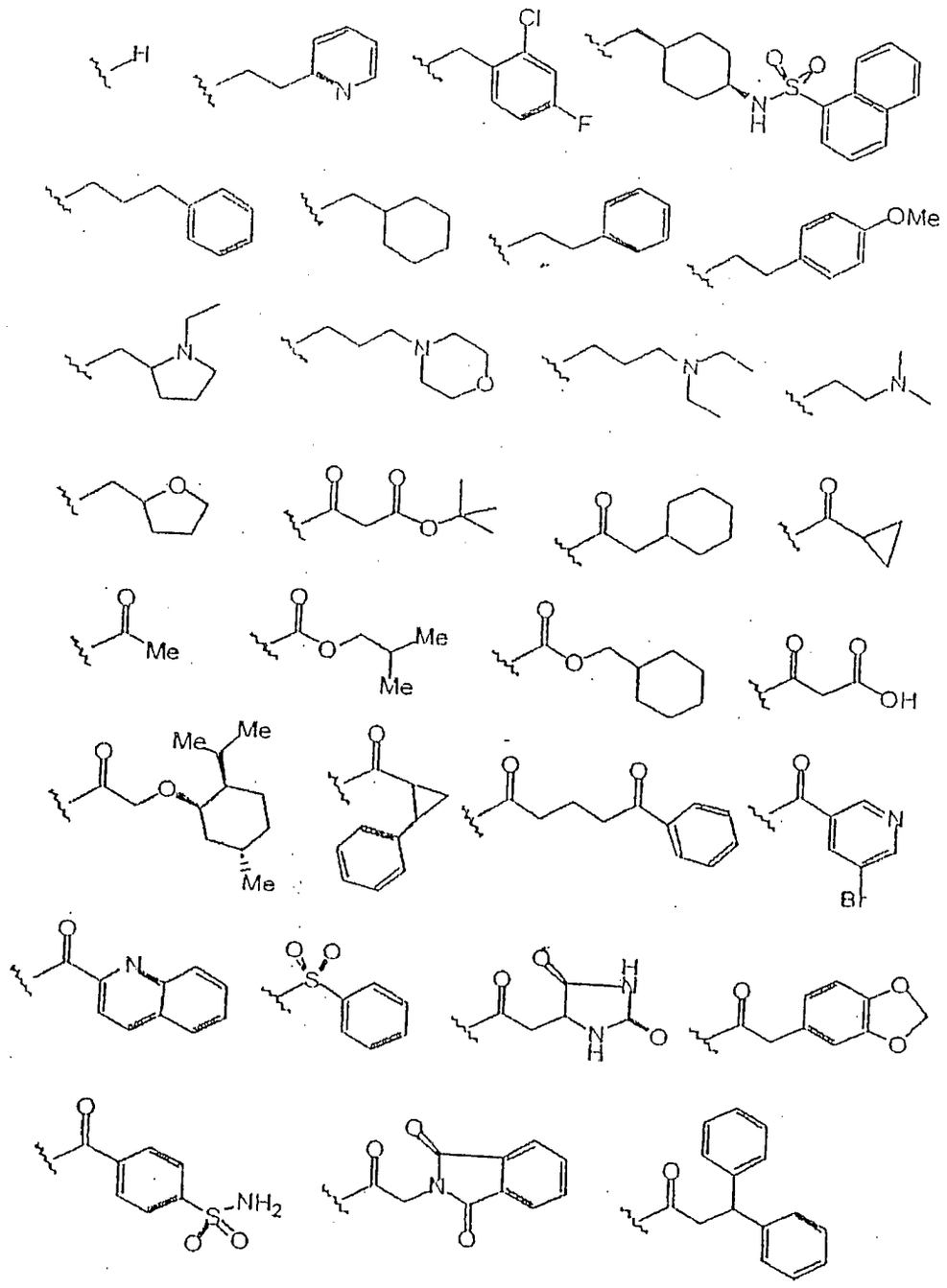
en la cual R^{20} se selecciona de las siguientes estructuras:



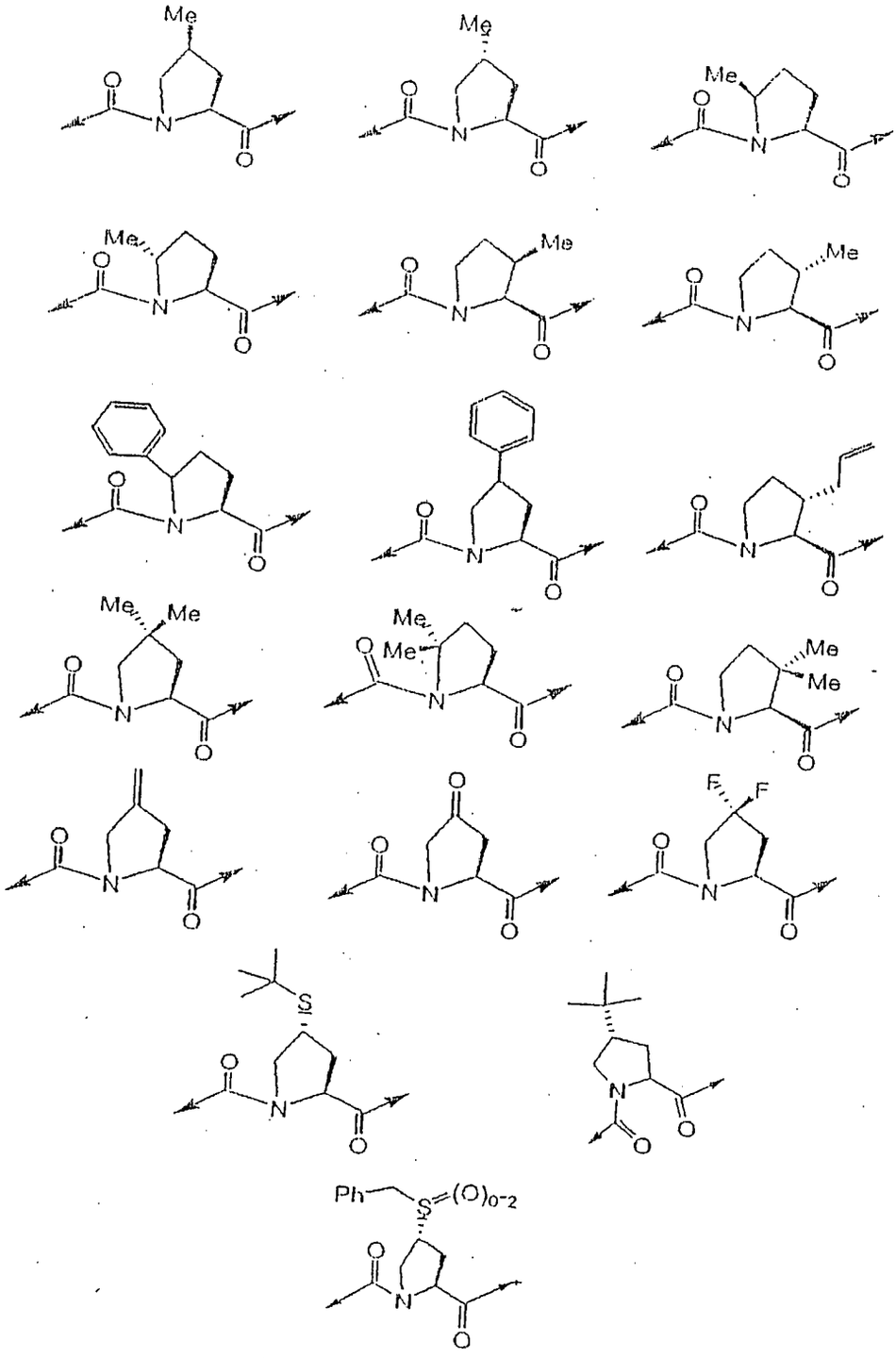
21. El compuesto de la reivindicación 18, en el cual la estructura a es:



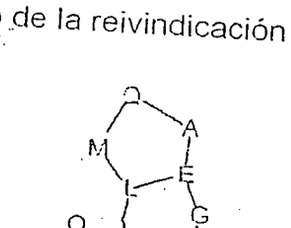
en la cual R^{21} y R^{22} pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan en forma independiente de las siguientes estructuras:



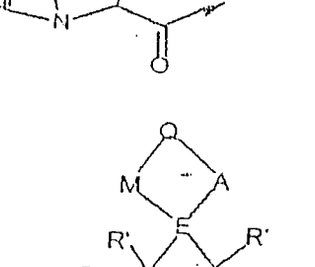
22. El compuesto de la reivindicación 18, en el cual la estructura a se selecciona de las siguientes estructuras:


Me
Me
Me
Me
Me
Me
Me
Me
Me
Me
Me
Me
F
F
S
S
Ph
S
=(O)0-2

23. El compuesto de la reivindicación 14, en el cual:



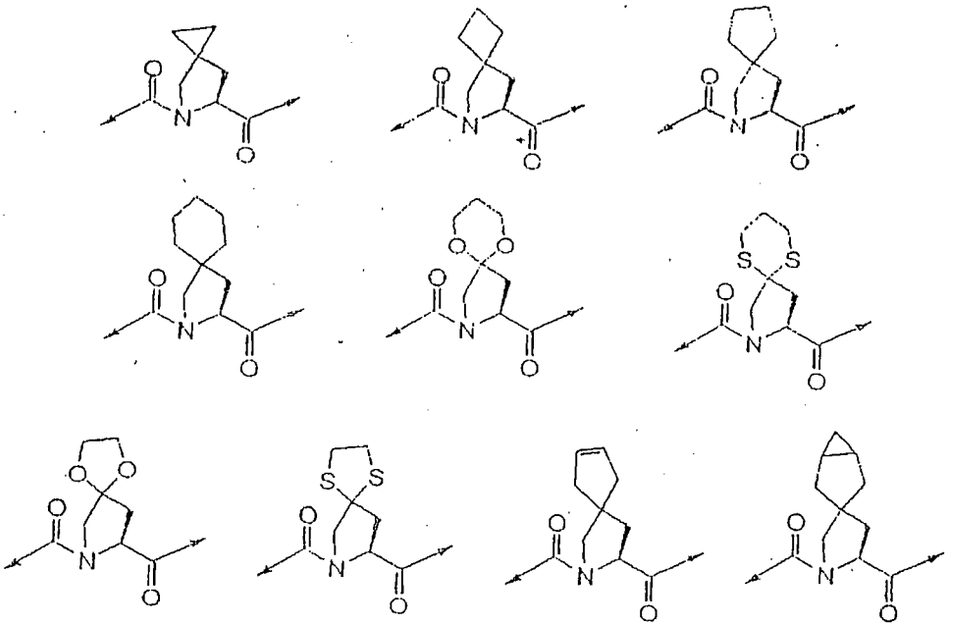
es



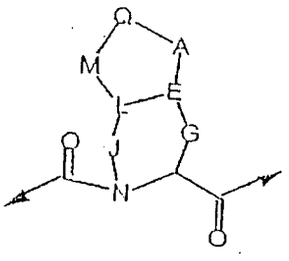
b

en el cual Q puede estar presente o ausente, y si Q está ausente, M está enlazado directamente a A.

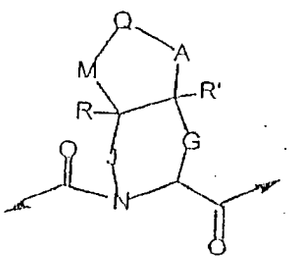
24. El compuesto de la reivindicación 23, en el cual la estructura b se selecciona de las siguientes estructuras:



25. El compuesto de la reivindicación 14, en el cual:



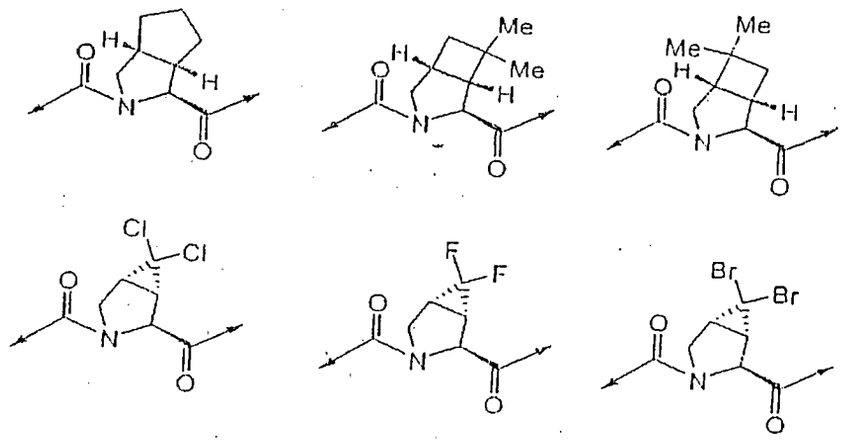
es



c

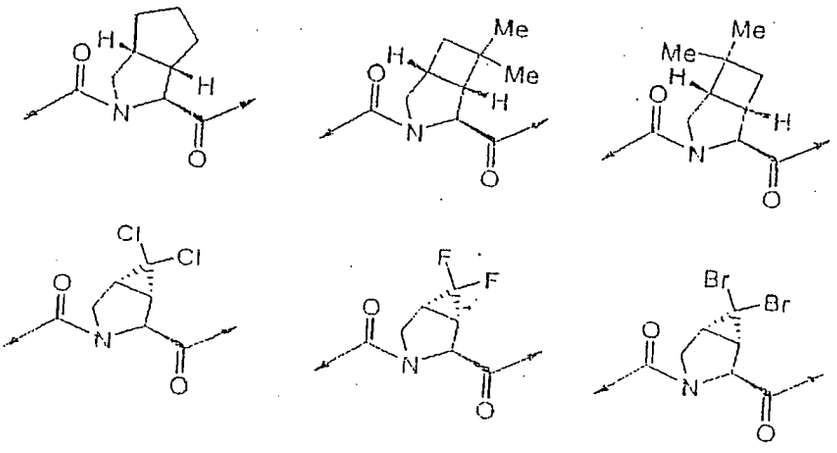
donde G y J se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste de $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, $(CHR\text{-}CHR')_p$ y $(CRR')_p$; A y M se seleccionan en forma independiente del grupo que consiste de O, S, SO_2, NR, $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, $(CHR\text{-}CHR')_p$ y $(CRR')_p$; y Q es CH_2, CHR, CRR', NH, NR, O, S, SO_2, NR; $(CH_2)_p$, $(CHR)_p$, y $(CRR')_p$.

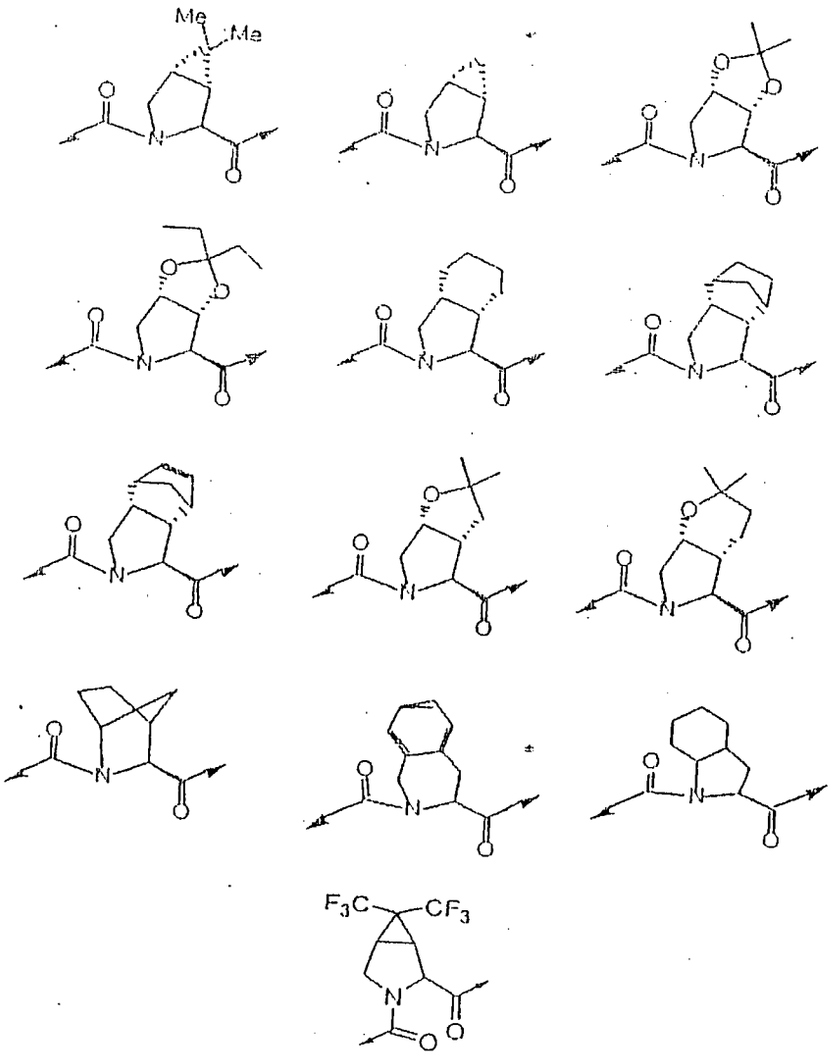
26. El compuesto de la reivindicación 25, en el cual la estructura c se selecciona de las siguientes estructuras:



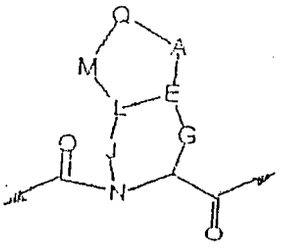
516

002126

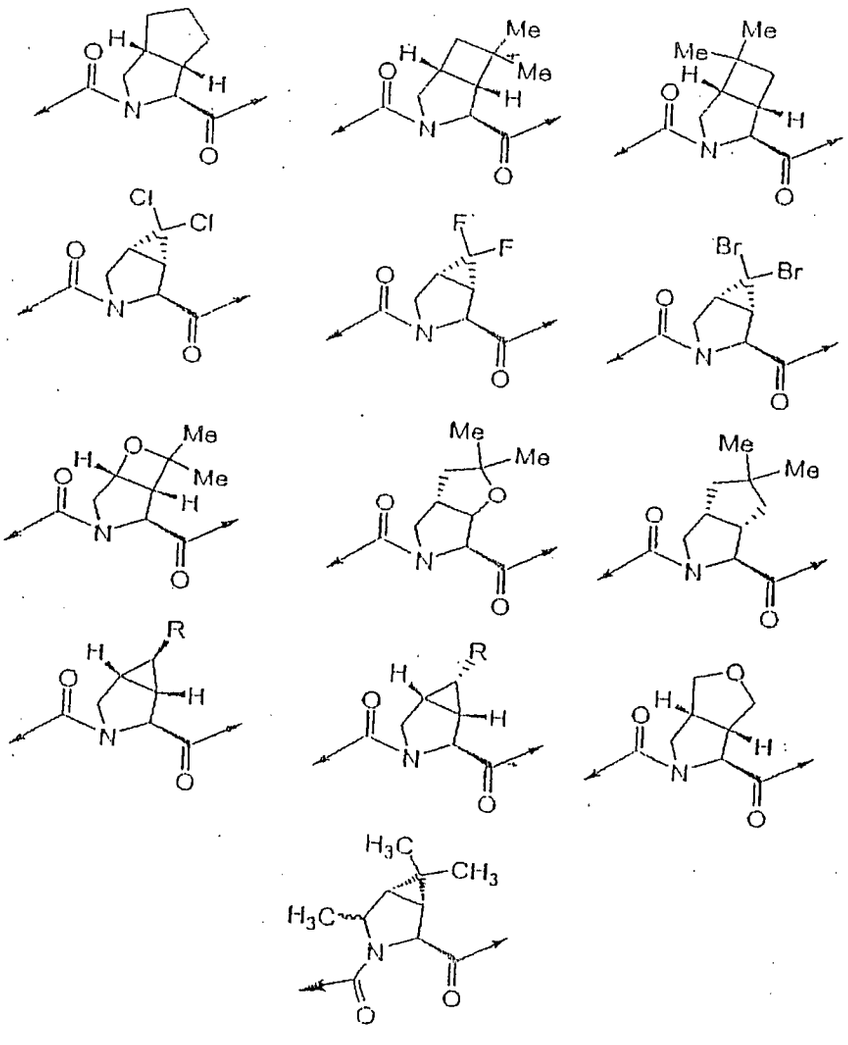


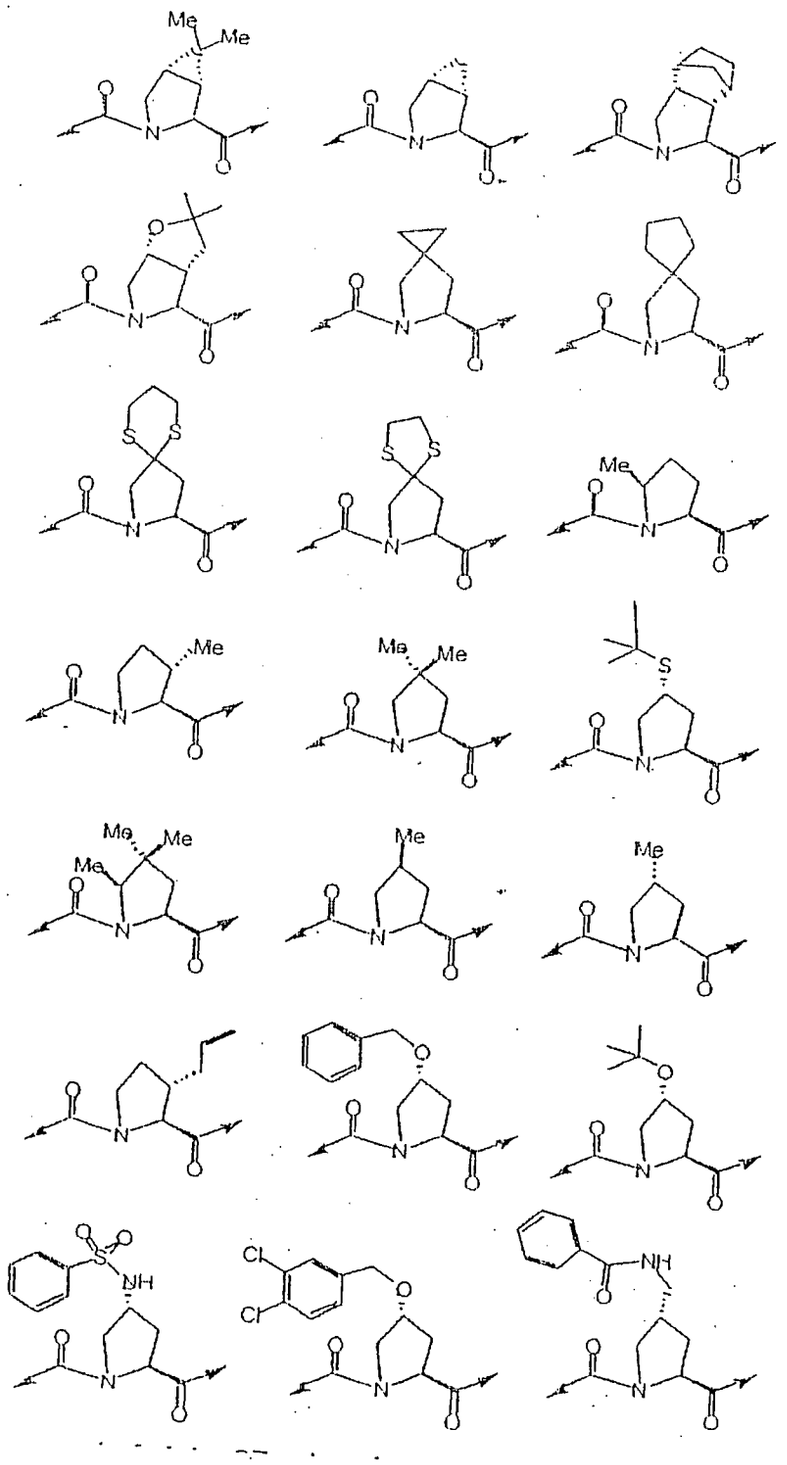


27. El compuesto de la reivindicación 14, en el cual:

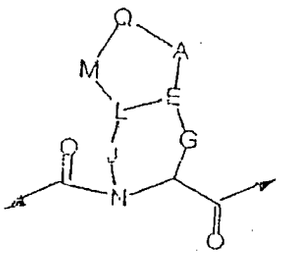


se selecciona de las siguientes estructuras:

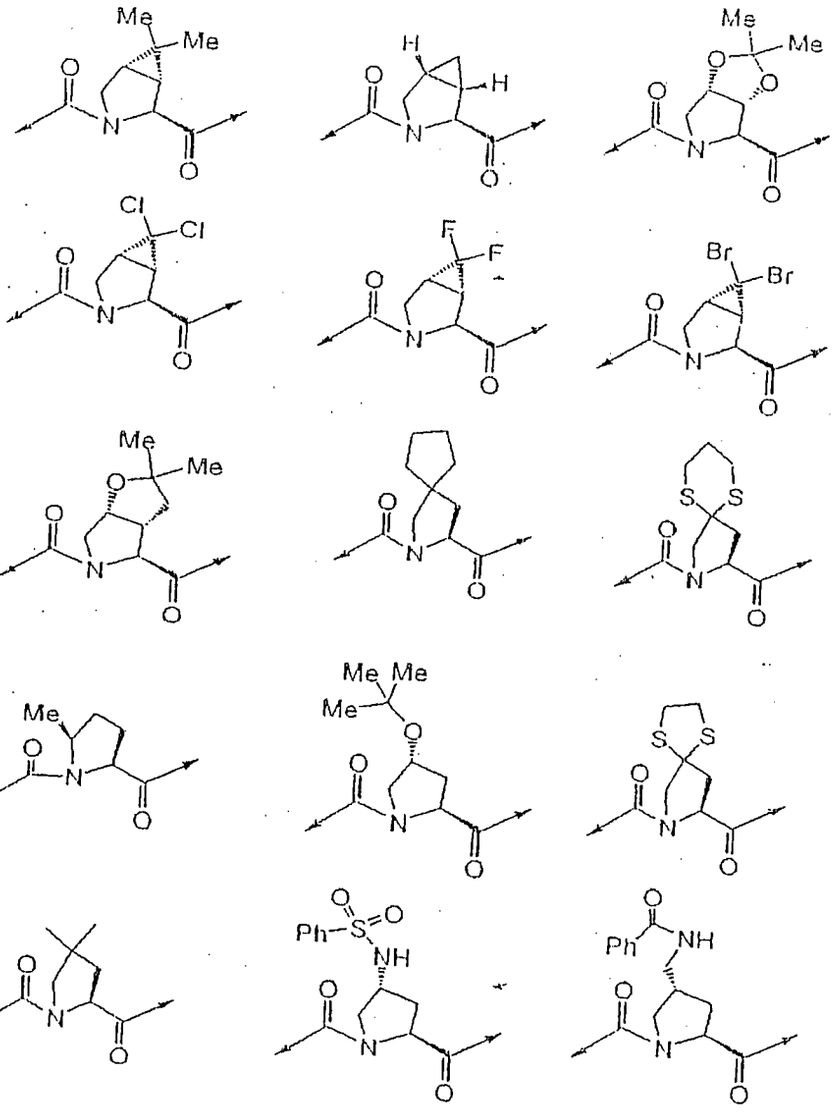




28. El compuesto de la reivindicación 27, en el cual:



se selecciona de las siguientes estructuras:



29. Una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, un compuesto de la reivindicación 1.

30. La composición farmacéutica de la reivindicación 29 para usar en el tratamiento de trastornos asociados con el HCV.

31. La composición farmacéutica de la reivindicación 29 que comprende, además, un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

32. La composición farmacéutica de la reivindicación 31, que comprende, además, un agente antiviral.

33. La composición farmacéutica de la reivindicación 32, que comprende, además, un interferon.

34. La composición farmacéutica de la reivindicación 33, en la cual dicho agente antiviral es ribavirina y dicho interferon es α-interferon o interferon pegilado.

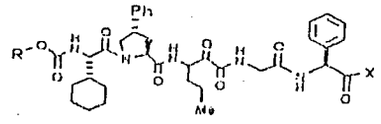
35. Un método para el tratamiento de trastornos asociados con el HCV, dicho método comprende la administración a un paciente que lo necesita de una composición farmacéutica que comprende cantidades terapéuticamente efectivas de un compuesto de la reivindicación 1.

36. El método de la reivindicación 35, en el cual dicha administración es oral o subcutánea.

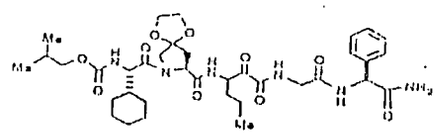
37. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos asociados con el HCV.

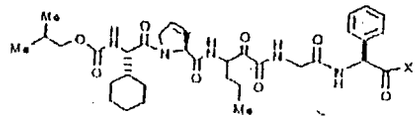
38. Un método para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos asociados con el HCV, dicho método comprende llevar a contacto íntimo un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

39. Un compuesto que exhibe actividad de inhibición de la proteasa de HCV, que incluye enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos, y una prodroga de dicho compuesto, y sus sales aceptables para uso farmacéutico o solvatos de dicho compuesto, o de dicha prodroga, dicho compuesto se selecciona de las estructuras que aparecen a continuación:

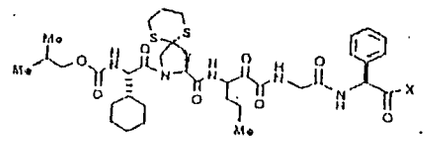


(R= t-butilo, X= NH_2)
(R= Isobutilo, X= NH_2)
(R= t-butilo, X=OH)
(R= Tricloroetilo, X=OH)

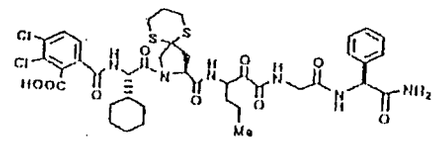


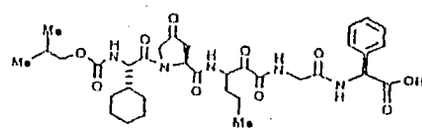


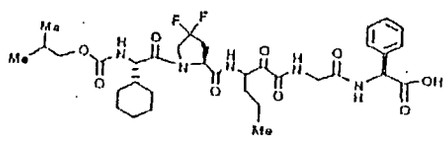
(X = O^{t}Bu)
(X = OH)

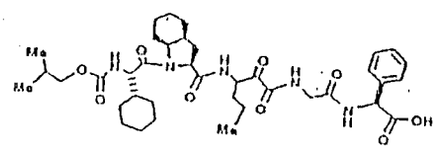


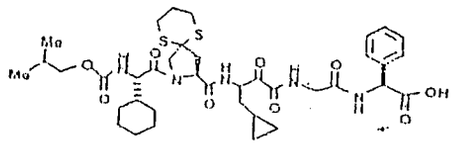
(X = OH)
(X = O^{t}Bu)
(X = NH_2)
(X = NHMe)
(X = NMe_2)

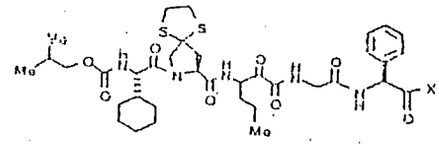




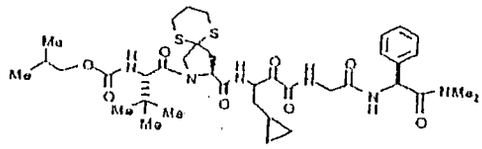


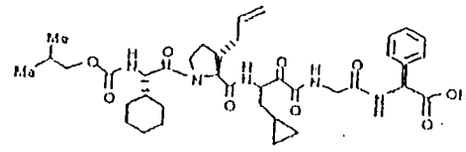


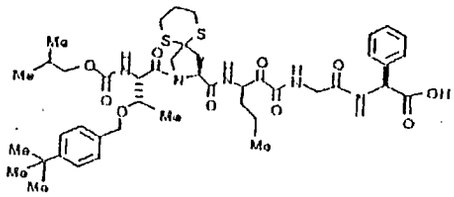


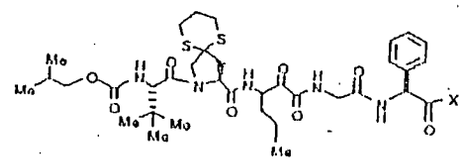


(X = NH_2)
(X = NMe_2)
(X = NHMe)
(X = OH)

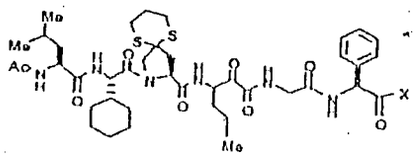




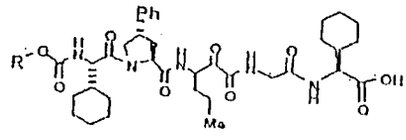




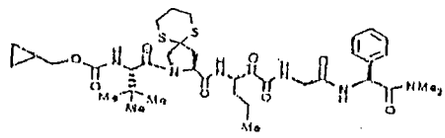
(X = O^tBu)
(X = OH)
(X = NH_2)
(X = NMe_2)

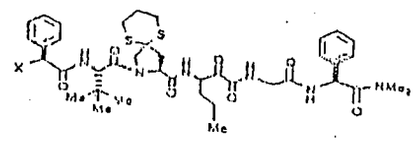


(X = O^tBu)
(X = OH)
(X = NH_2)
(X = NMe_2)
(X = NMeOMe)

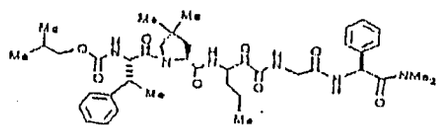


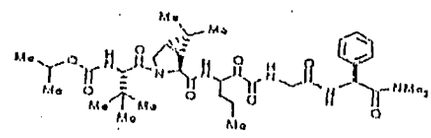
(R = t-butyl)
(R = Isobutyl)

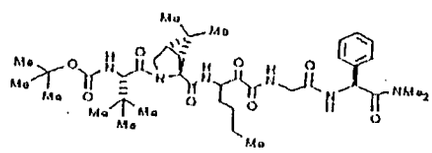


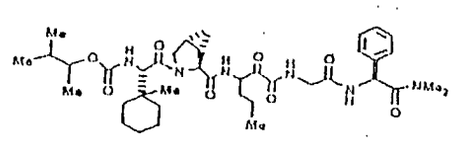


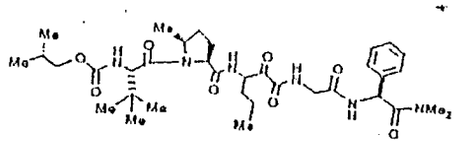
(X = Me, Y = CH_2Me;
(X = OAc, Y = Me)

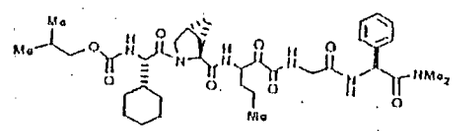


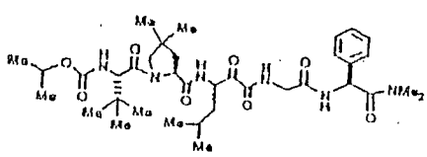


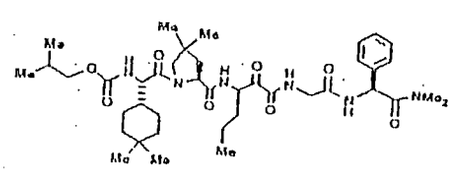


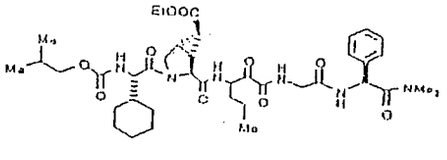


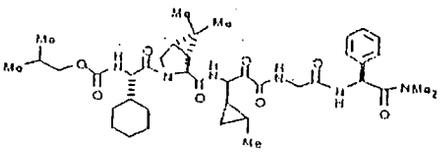


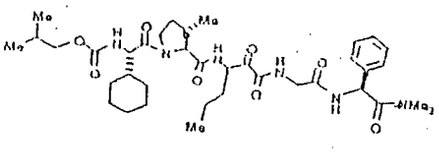


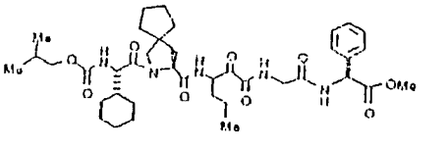


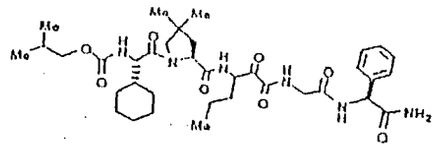


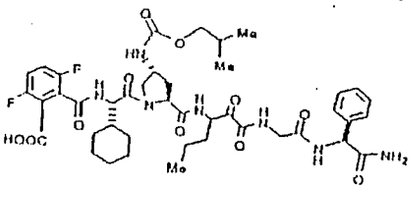


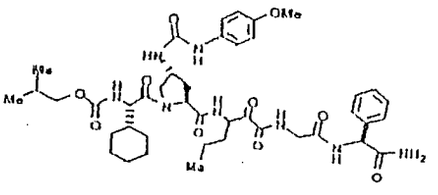


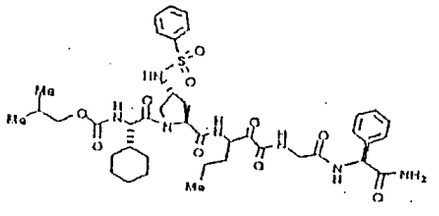


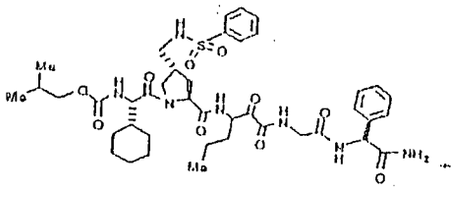


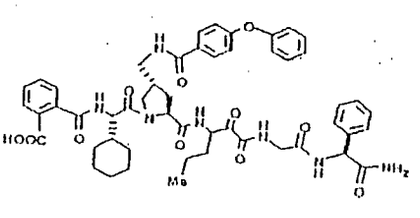




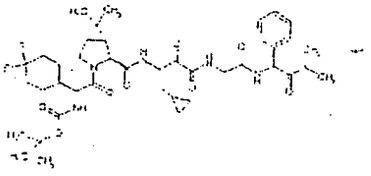
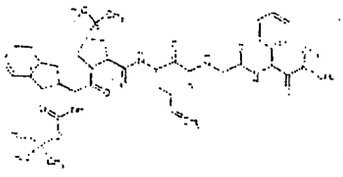
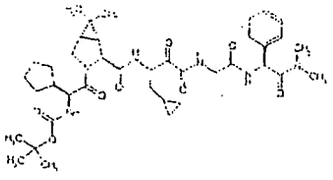
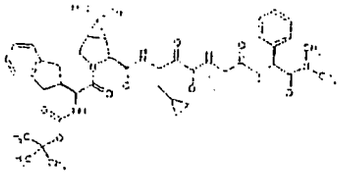
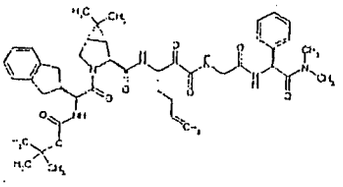
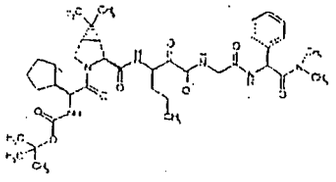
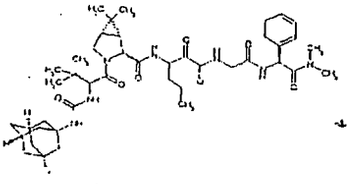
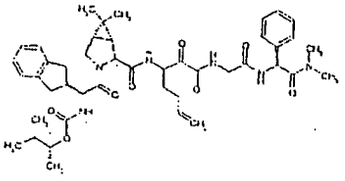
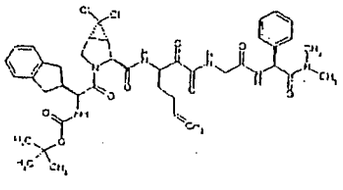
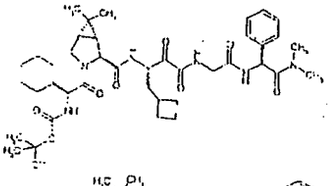
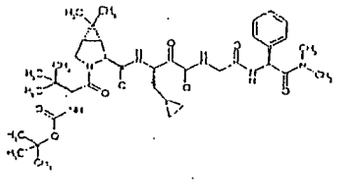
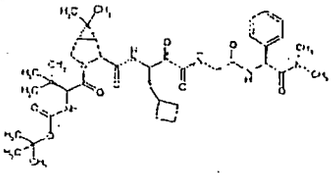


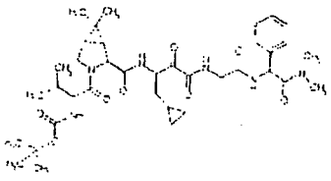


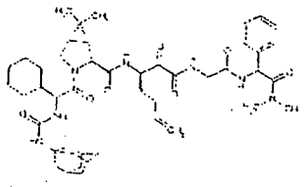


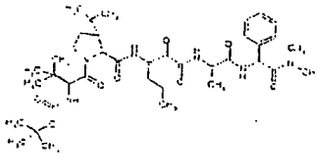


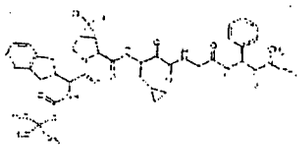
5

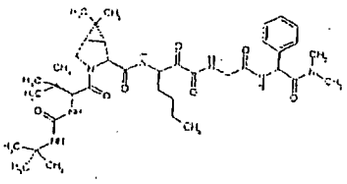













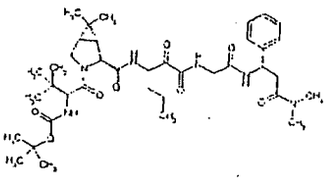


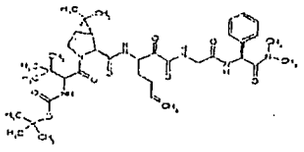


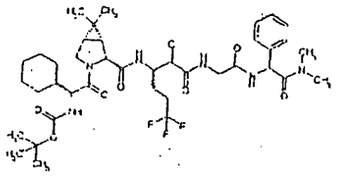


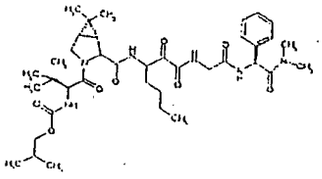


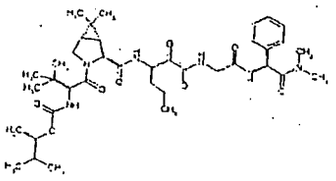


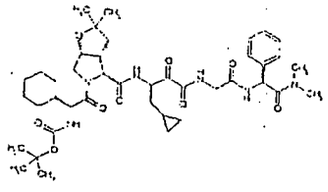


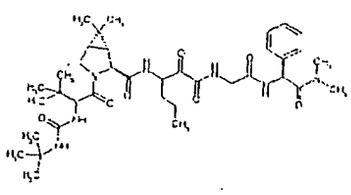


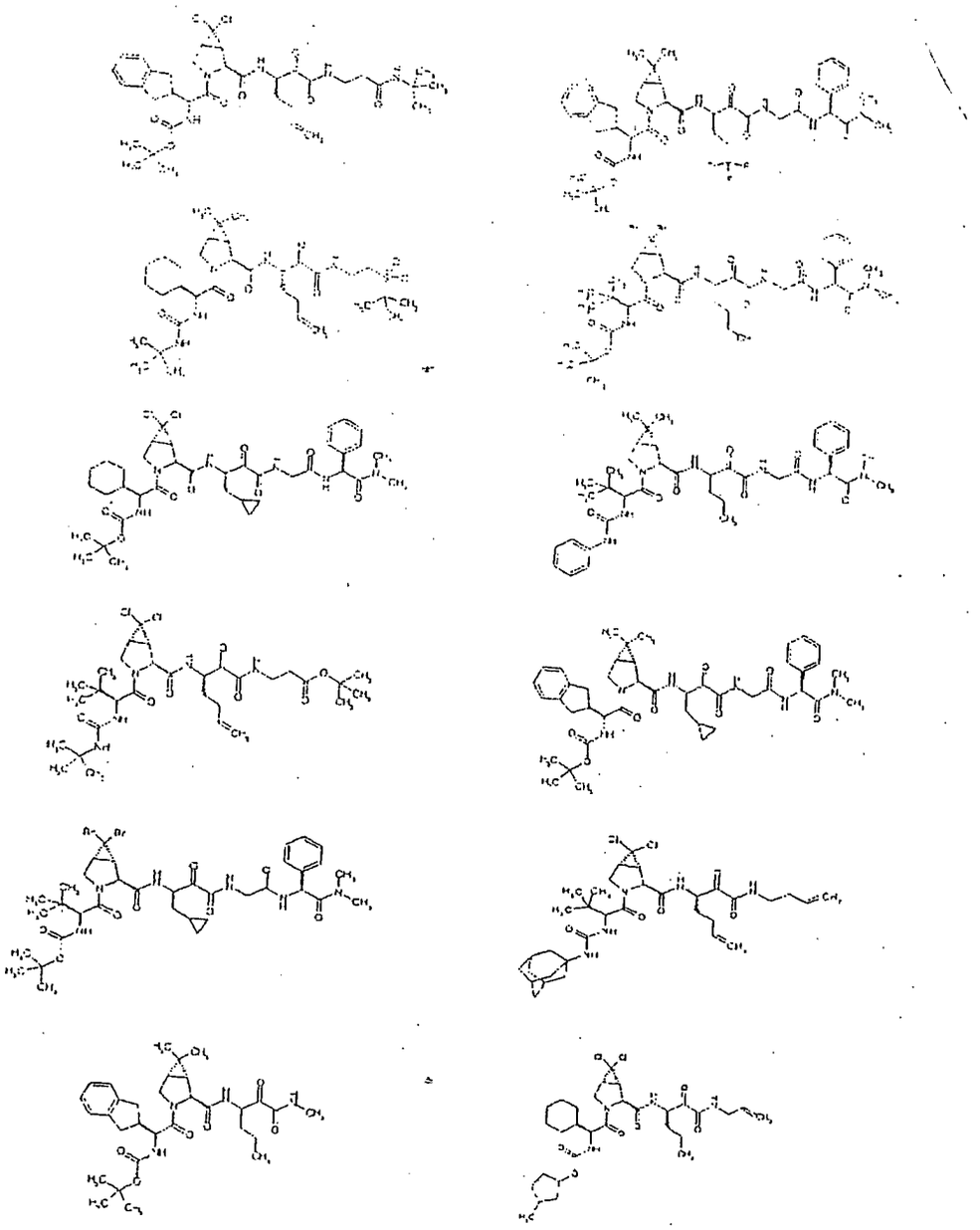


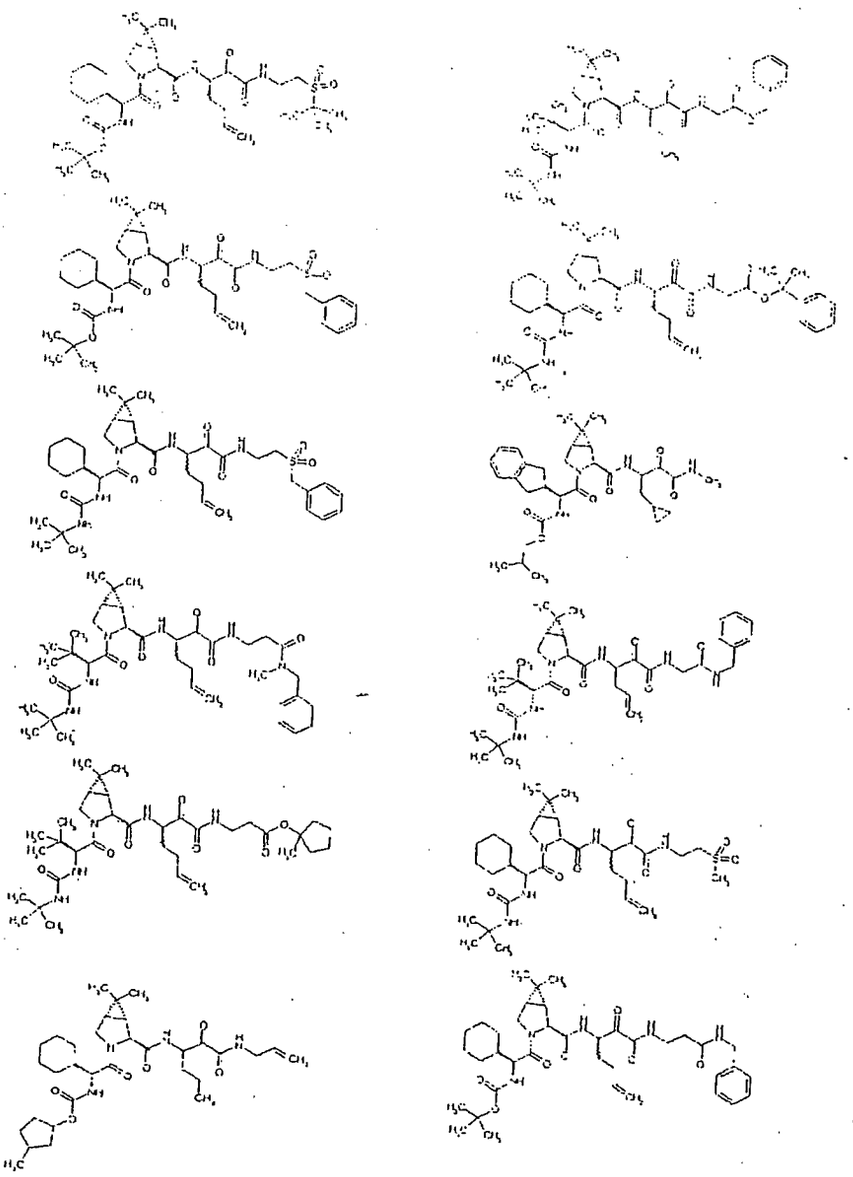


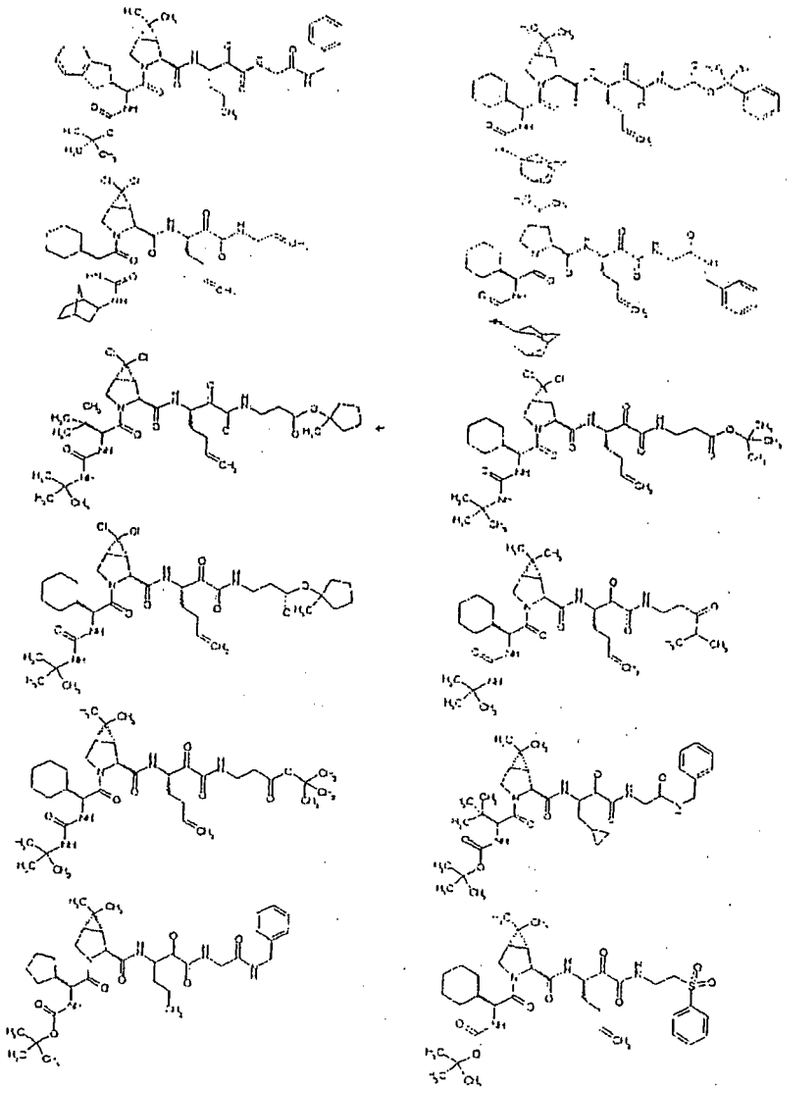


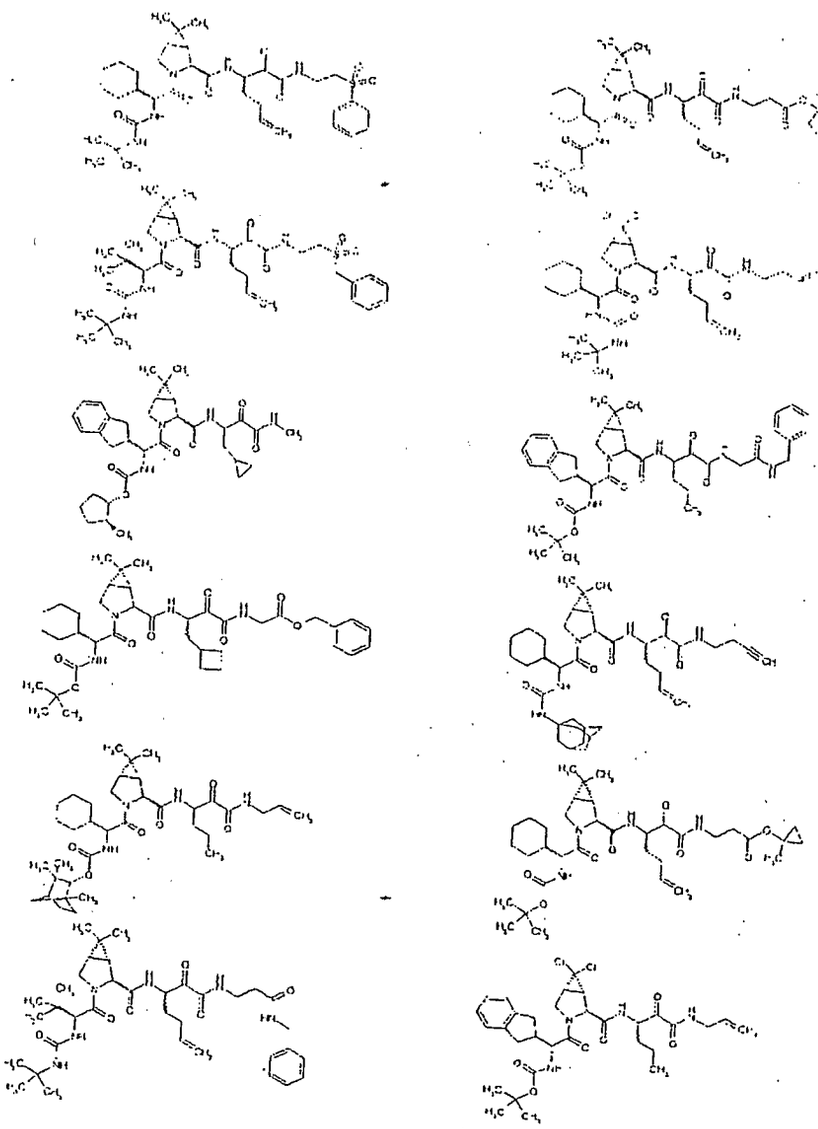






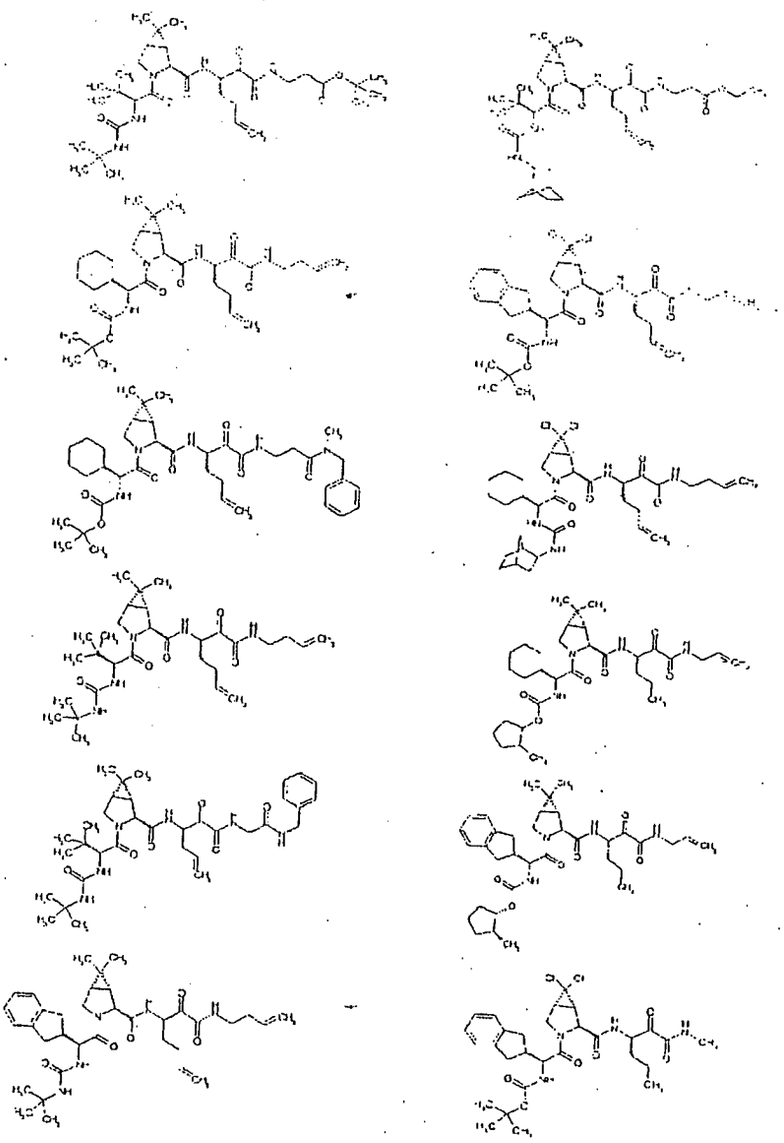


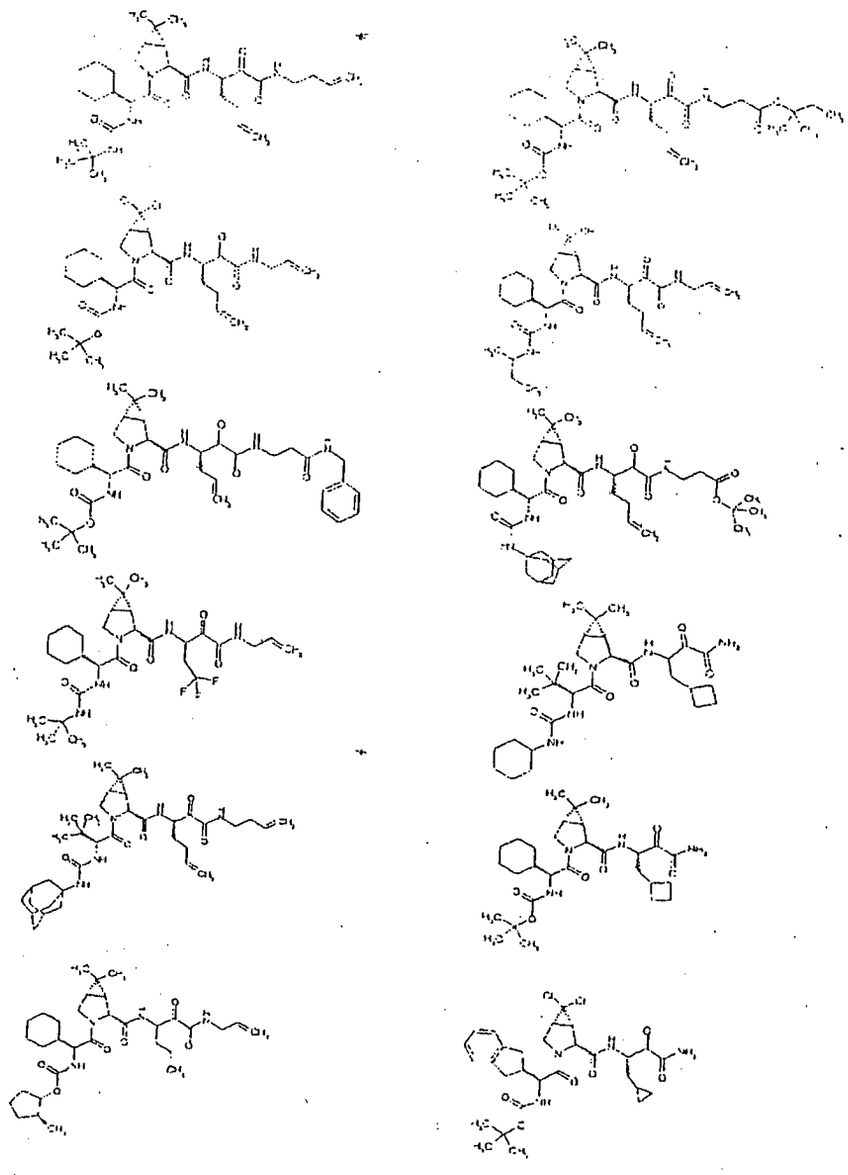


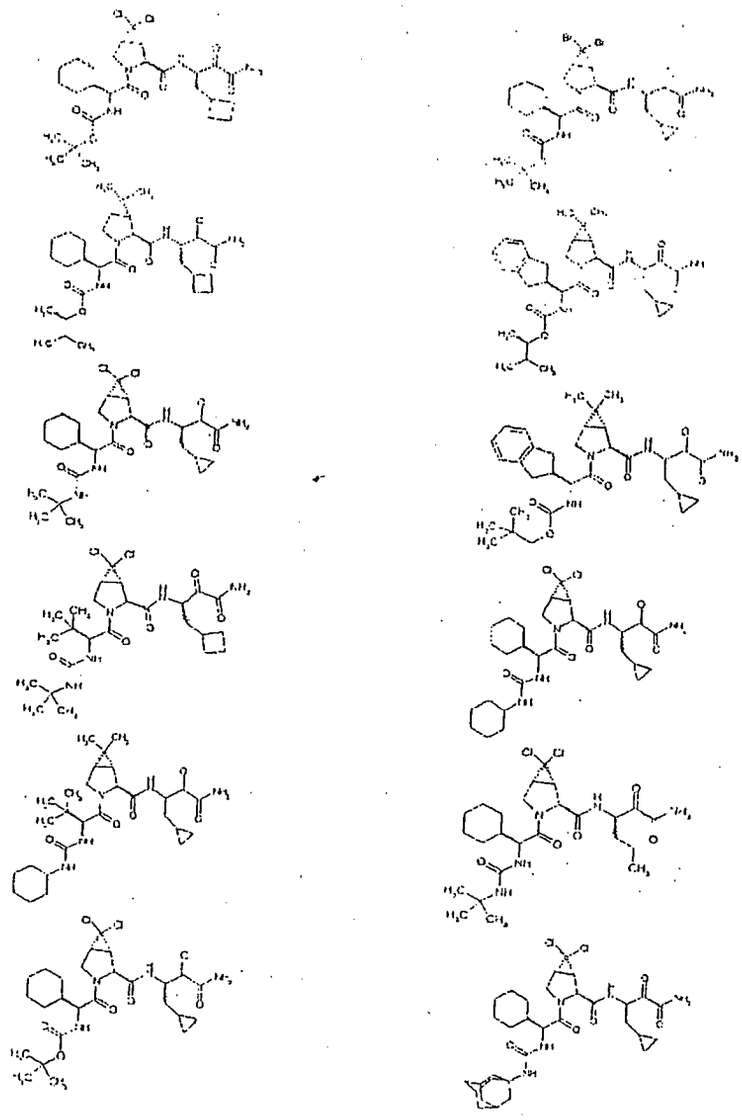




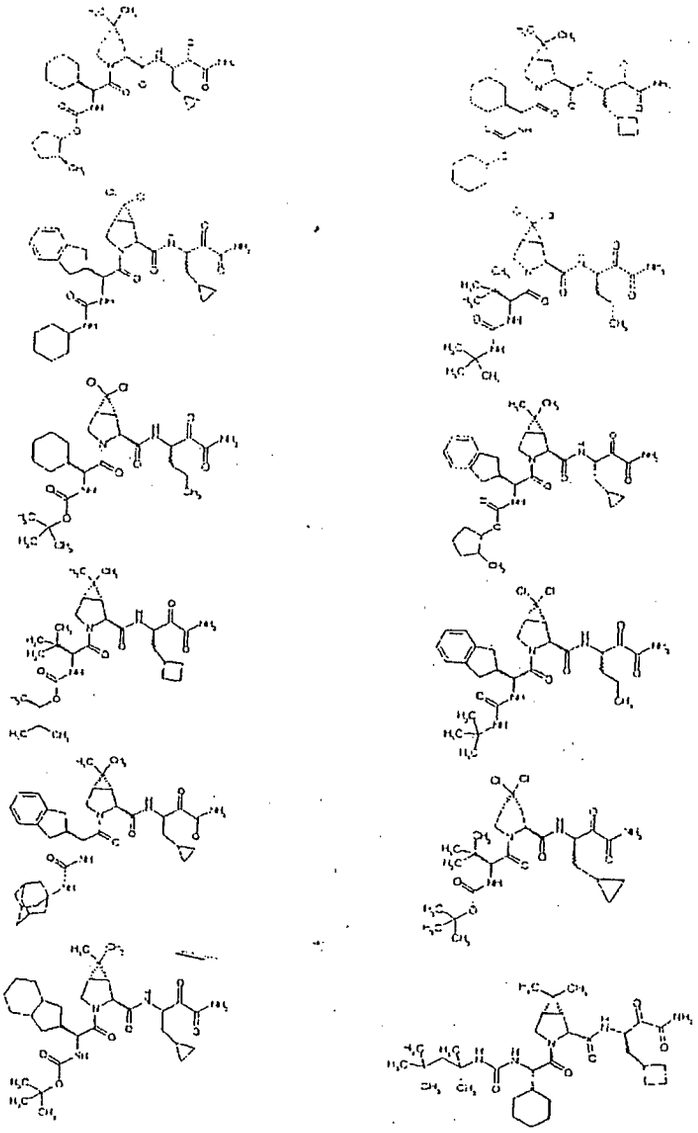
002143



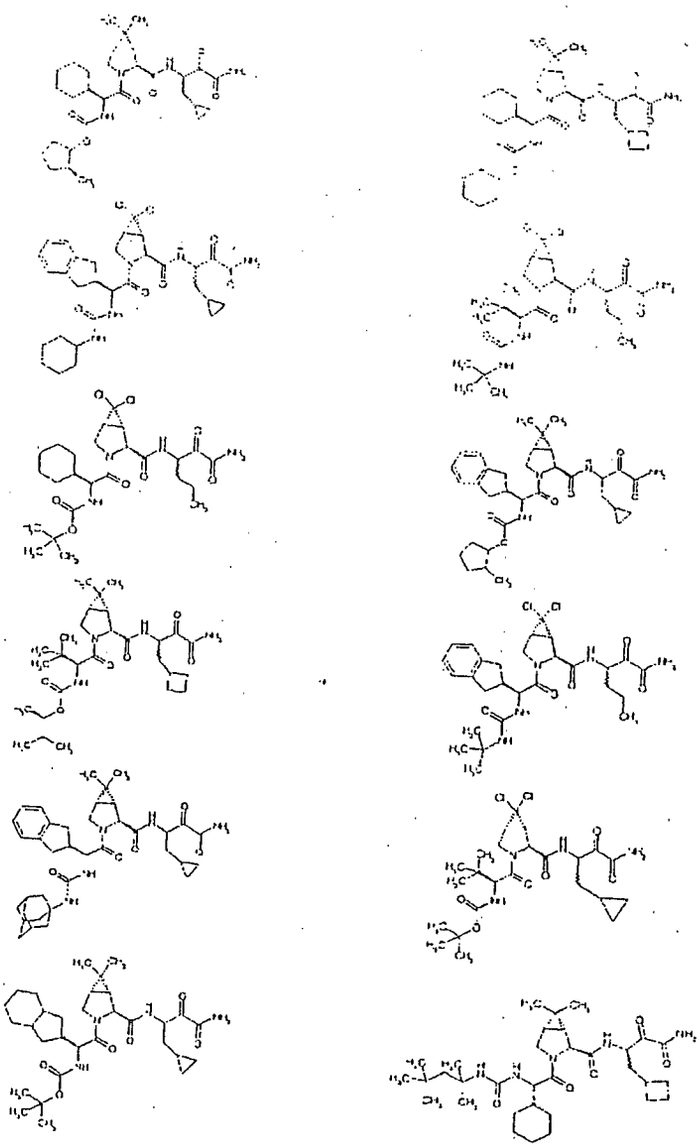




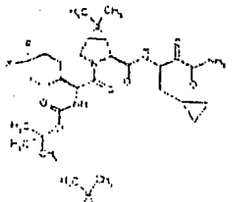
002146

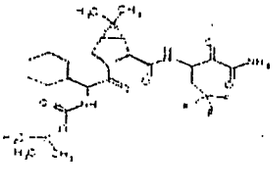


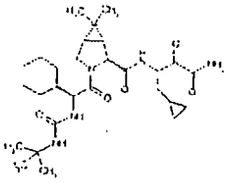
002147

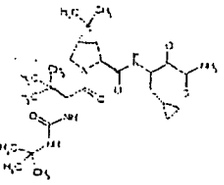


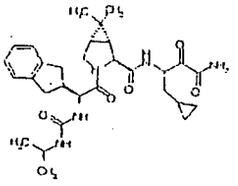
002148

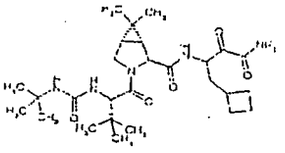


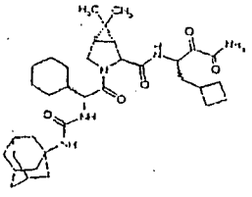


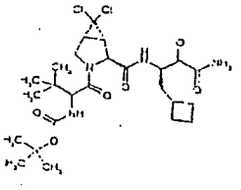


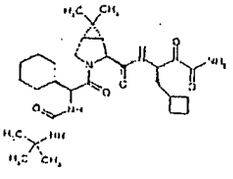


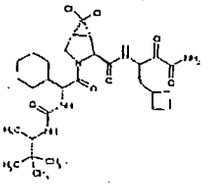


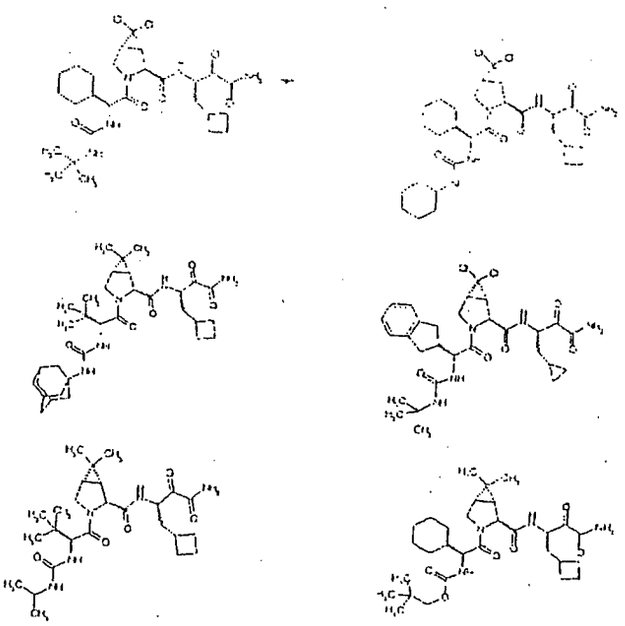


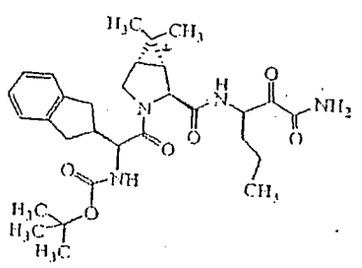




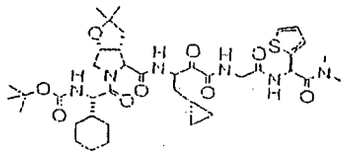


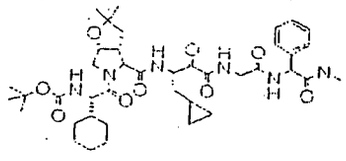


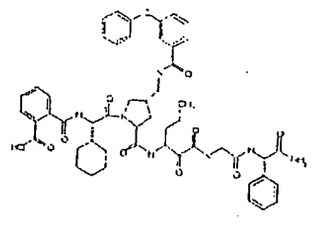


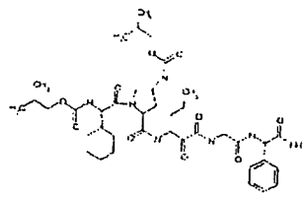


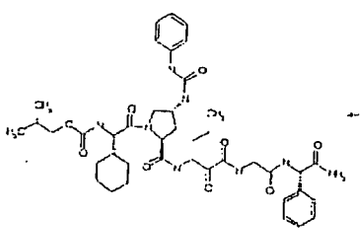
002150

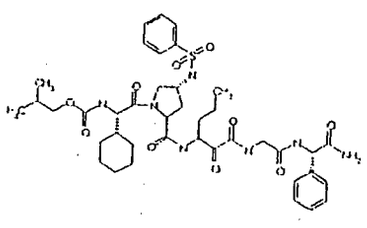


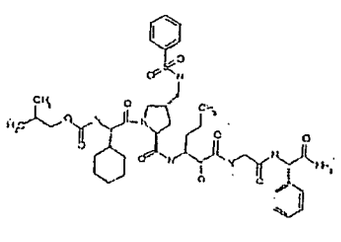


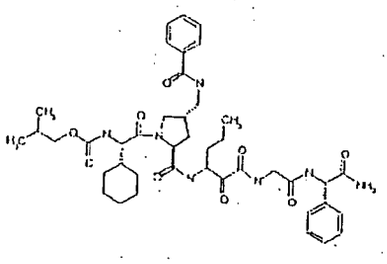




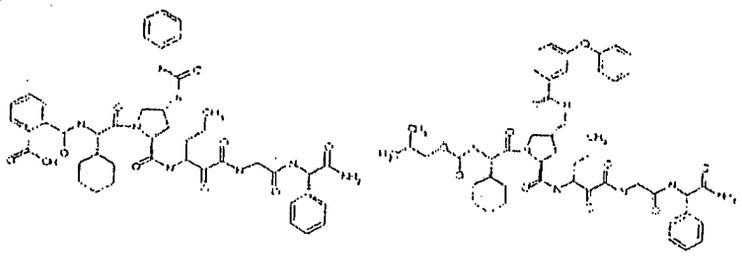


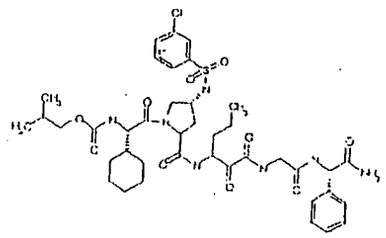


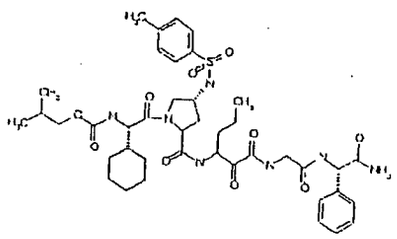


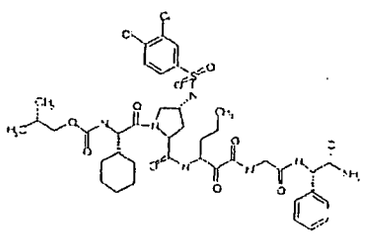


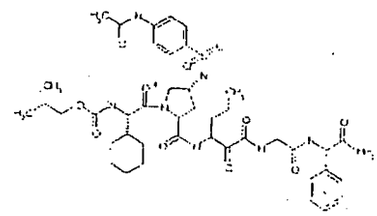
002151

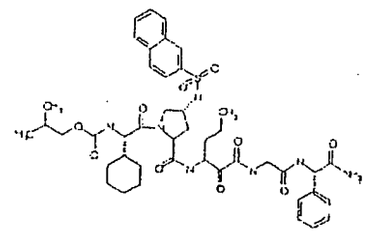


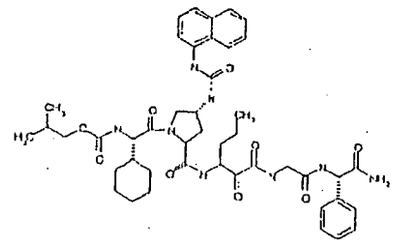


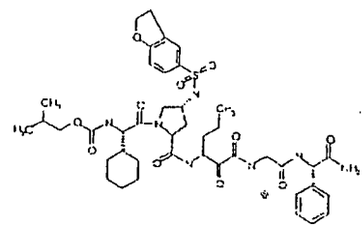


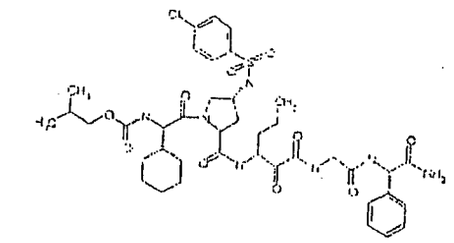


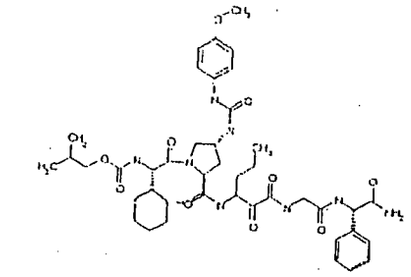


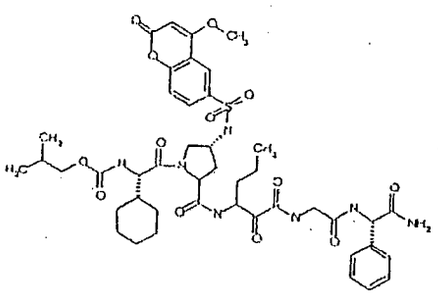


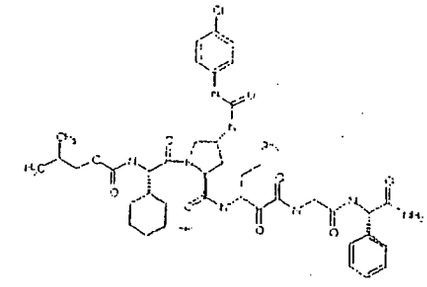


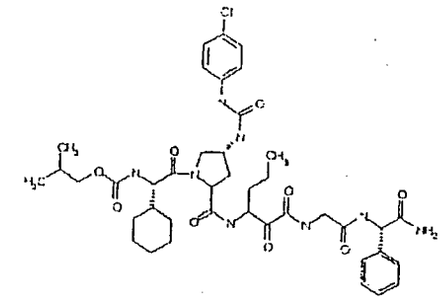


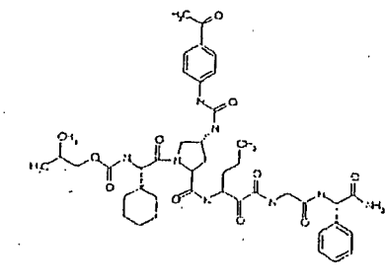




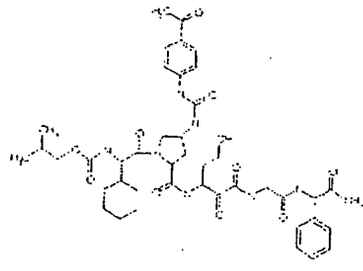


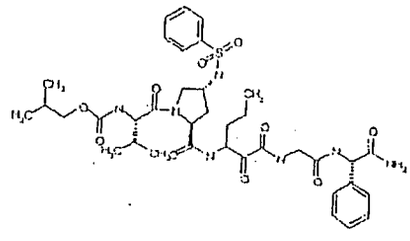


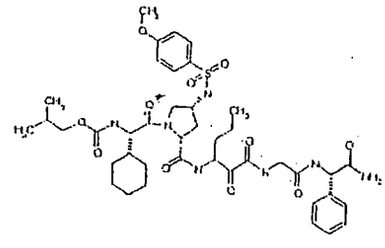


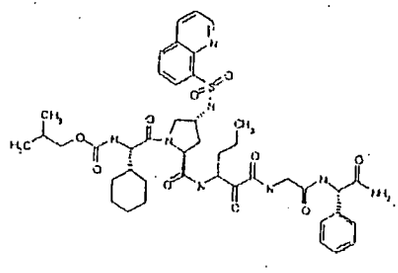


002155

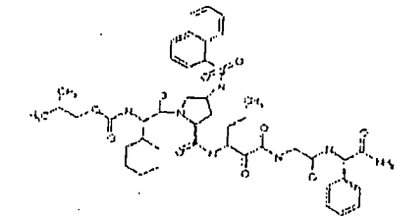


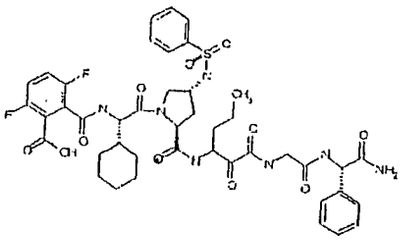


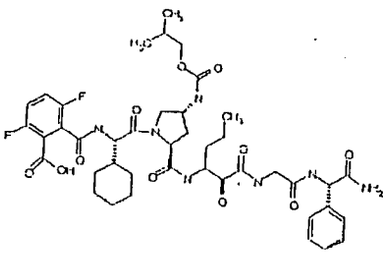




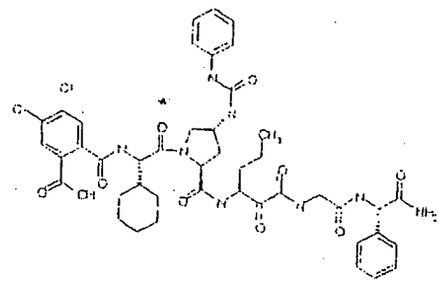
002156

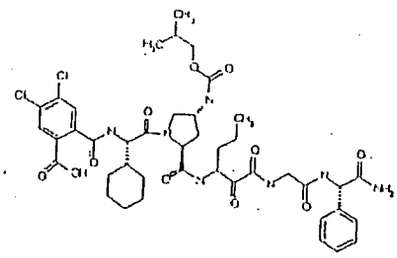


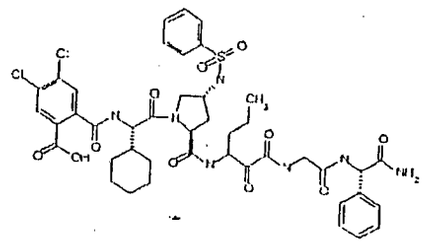


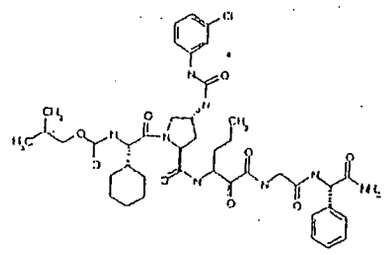


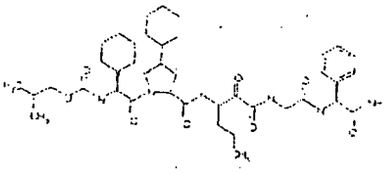
002157

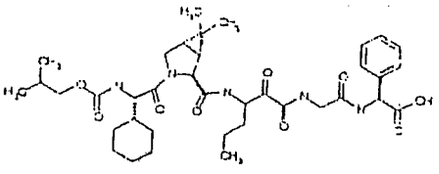


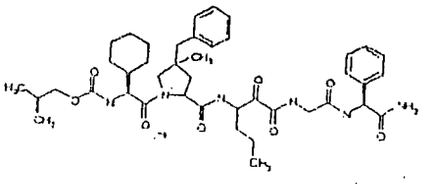


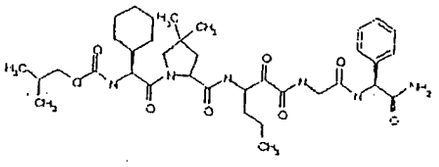


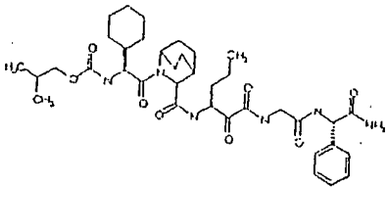


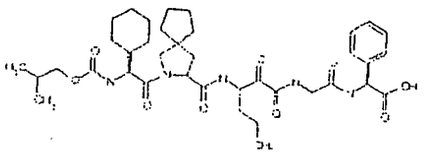


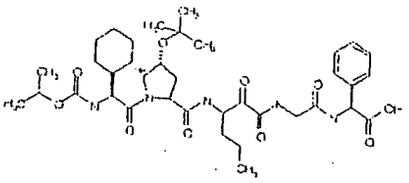


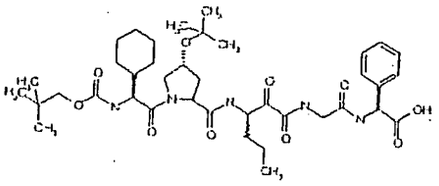


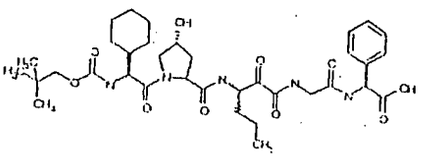


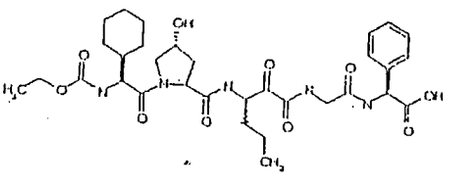




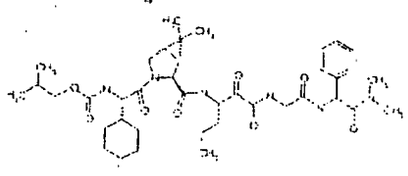


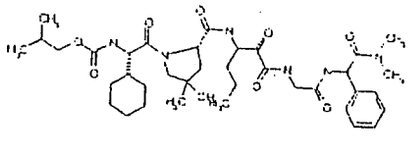


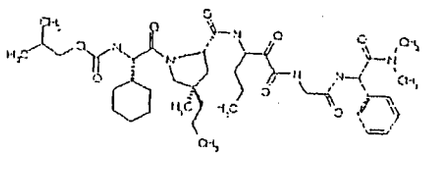


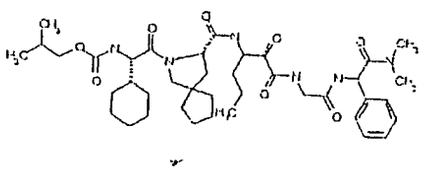


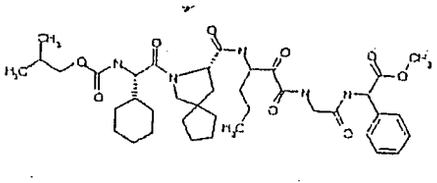
002160

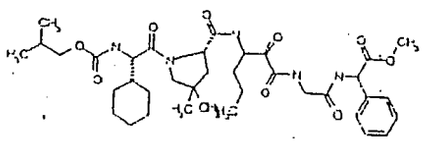


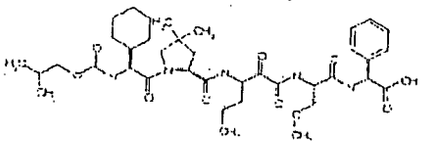


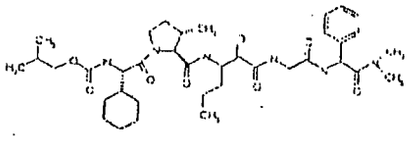


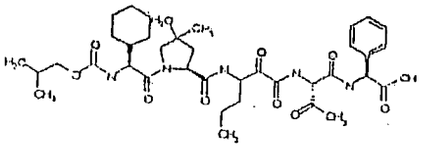


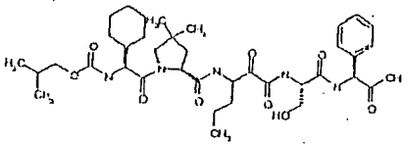


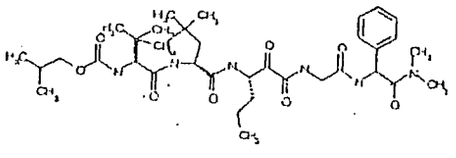


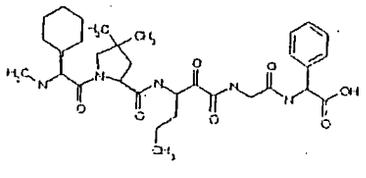


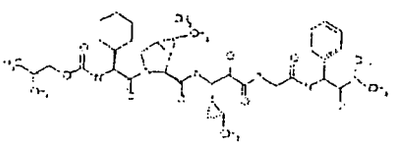


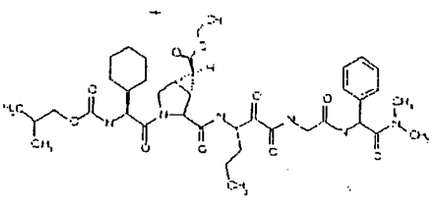


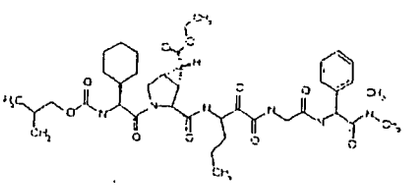


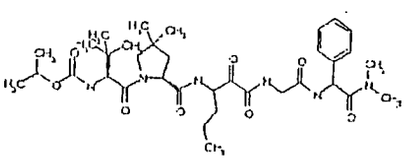


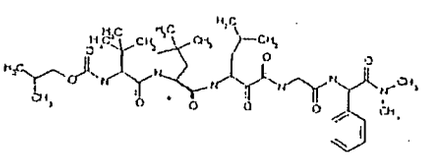


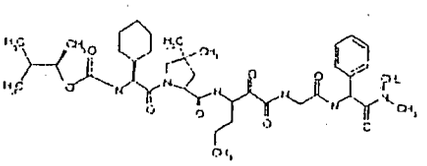


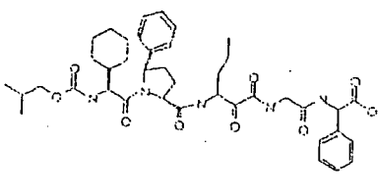


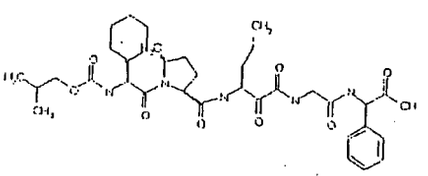


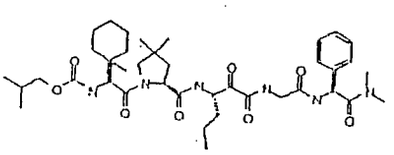


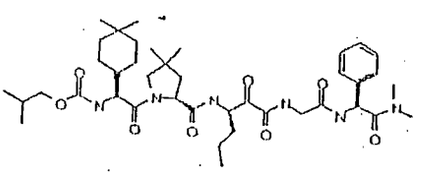


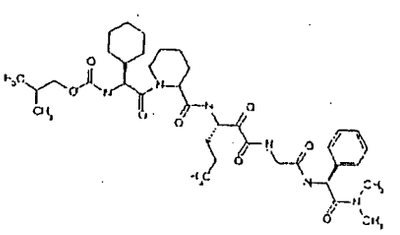




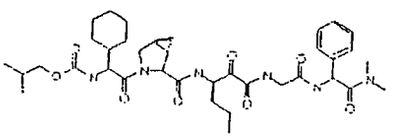


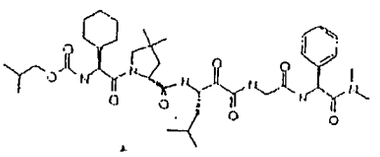


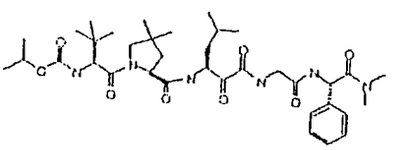


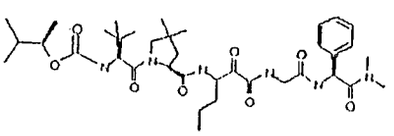


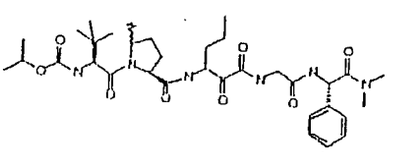
002164

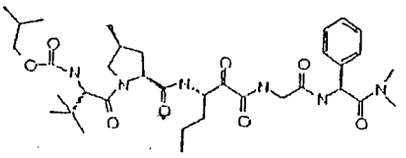


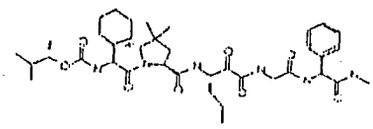


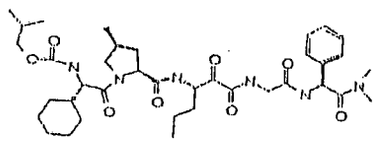


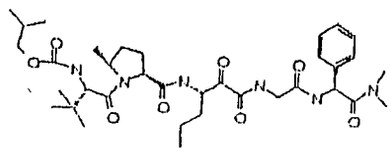


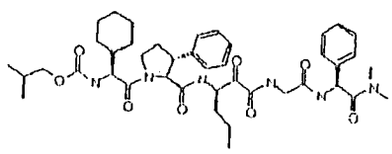


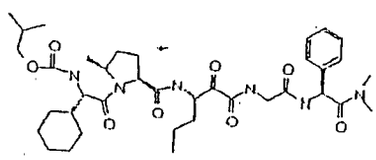


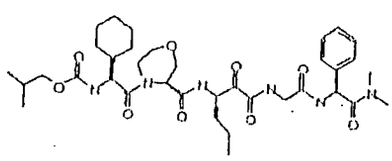


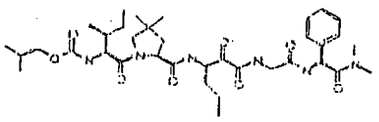


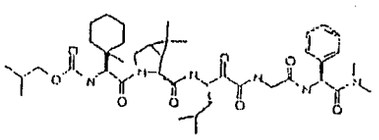


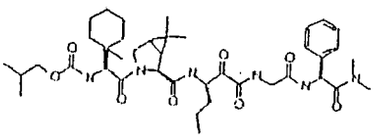


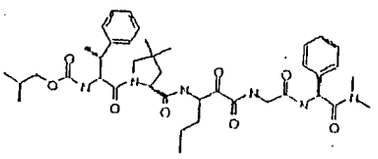


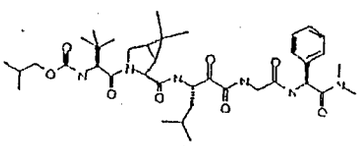


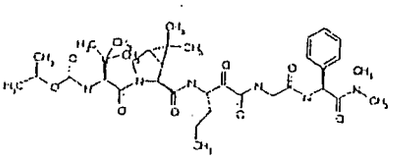


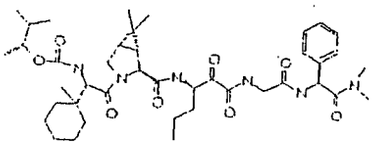


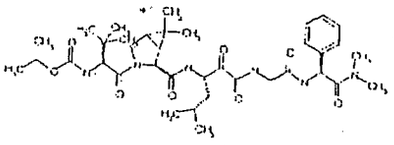


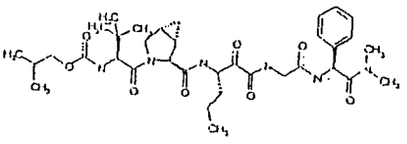


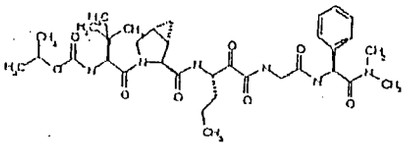


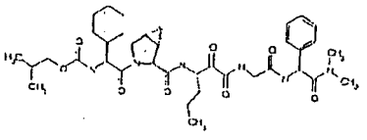


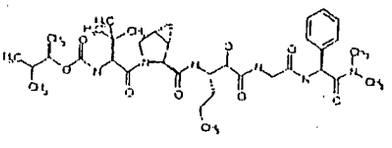


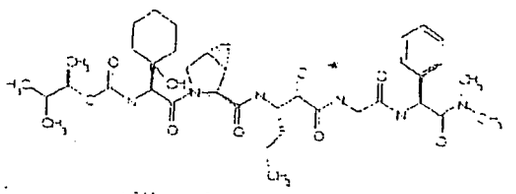












40. Una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos asociados con el HCV, dicha composición comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de la reivindicación 39, y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

41. La composición farmacéutica de la reivindicación 40, que comprende, en forma adicional, un agente antiviral.

42. La composición farmacéutica de la reivindicación 41, que contiene, además, un interferon o un conjugado alfa del interferon PEG.

43. La composición farmacéutica de la reivindicación 42, en la cual dicho agente antiviral es ribavirina y dicho interferon es α-interferon.

44. Un método de tratamiento de un trastorno asociado con el virus de la hepatitis C, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la reivindicación 39.

45. Un método de modulación de la actividad de la proteasa del virus de la hepatitis C (HCV), que comprende el contacto de la proteasa de HCV con uno o más compuestos de la reivindicación 39.

46. Un método para el tratamiento, la prevención o el alivio de uno o más síntomas de la hepatitis C, que comprende la administración de una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la reivindicación 39.

47. El método de la reivindicación 45, en el cual la proteasa de HCV es la proteasa NS3/NS4a.

560

002169

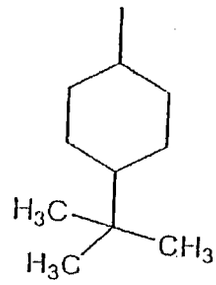
48. El método de la reivindicación 47, en el cual el compuesto o los compuestos inhiben la proteasa NS3/NS4a de HCV.

49. Un método para modular el procesamiento del polipéptido del virus de la hepatitis C (HCV), que comprende el contacto de una composición que contiene el polipéptido de HCV en condiciones en las cuales se procesa el polipéptido con uno o más compuestos de la reivindicación 39.

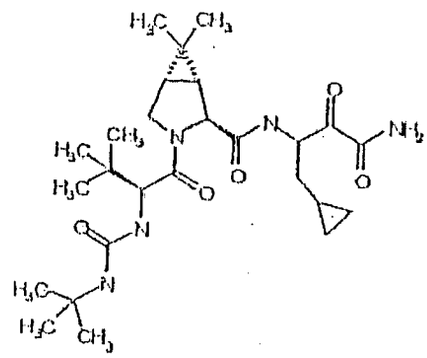
561

50. El compuesto de la reivindicación 8, donde R^3 es:

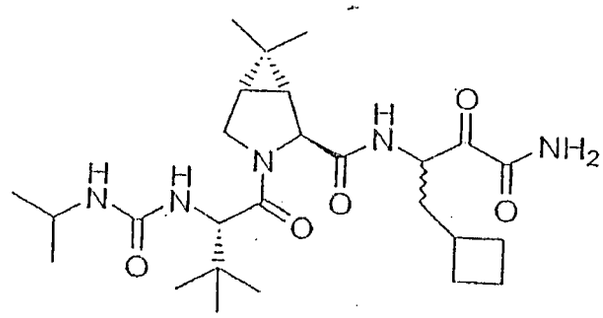
002170



51. Un compuesto que exhibe actividad inhibitoria proteasa HCV, que incluye enantiómeros, esteroisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos y prodrogas de dicho compuesto, y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, o de dicha prodroga, dicho compuesto siendo el compuesto de la estructura mostrada abajo:

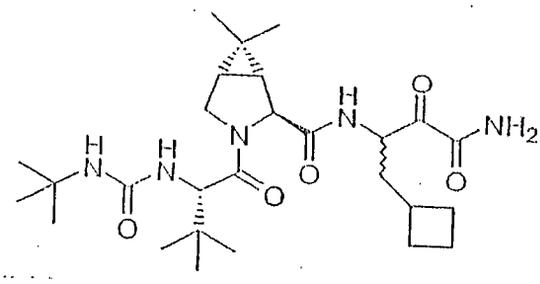


52. Un compuesto que exhibe actividad inhibitoria proteasa HCV, que incluye enantiómeros, esteroisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos y prodrogas de dicho compuesto, y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, o de dicha prodroga, dicho compuesto siendo el compuesto de la estructura mostrada abajo:

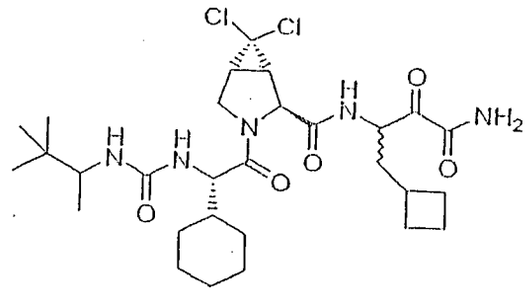


53. Un compuesto que exhibe actividad inhibitoria proteasa HCV, que incluye enantiómeros, esteroisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos y prodrogas de dicho compuesto, y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, o de dicha prodroga, dicho compuesto siendo el compuesto de la estructura mostrada abajo:

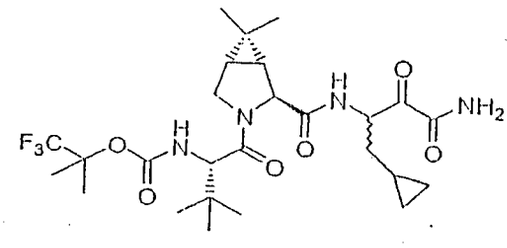
002171



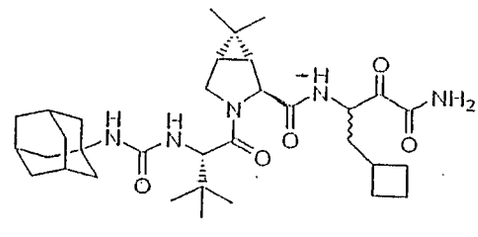
54. Un compuesto que exhibe actividad inhibitoria proteasa HCV, que incluye enantiómeros, esteroisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos y prodrogas de dicho compuesto, y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, o de dicha prodroga, dicho compuesto siendo el compuesto de la estructura mostrada abajo:



55. Un compuesto que exhibe actividad inhibitoria proteasa HCV, que incluye enantiómeros, esteroisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos y prodrogas de dicho compuesto, y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, o dicha prodroga, dicho compuesto siendo el compuesto de la estructura mostrada abajo:



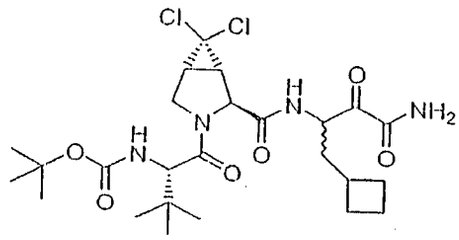
56. Un compuesto que exhibe actividad inhibitoria proteasa HCV, que incluye enantiómeros, esteroisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos y prodrogas de dicho compuesto, y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, o dicha prodroga, dicho compuesto siendo el compuesto de la estructura mostrada abajo:



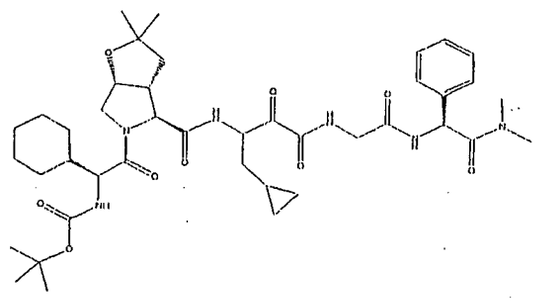
563

002172

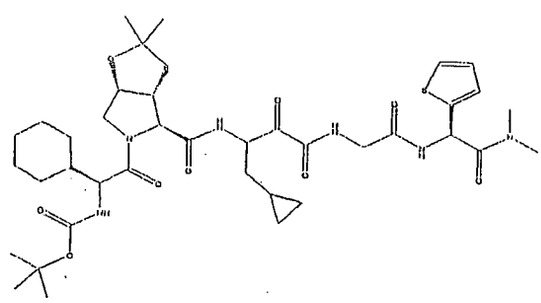
57. Un compuesto que exhibe actividad inhibitoria proteasa HCV, que incluye enantiómeros, esteroisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos y prodrogas de dicho compuesto, y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, o dicha prodroga, dicho compuesto siendo el compuesto de la estructura mostrada abajo:



58. Un compuesto que exhibe actividad inhibitoria proteasa HCV, que incluye enantiómeros, esteroisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos y prodrogas de dicho compuesto, y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, o dicha prodroga, dicho compuesto siendo el compuesto de la estructura mostrada abajo:



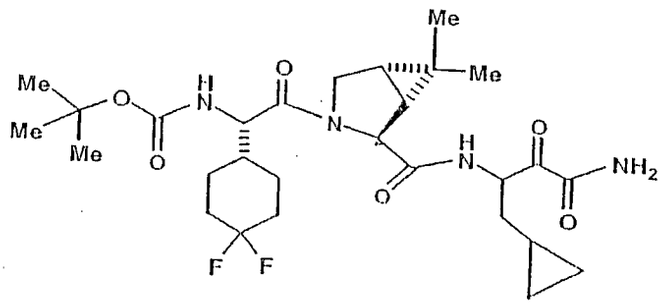
59. Un compuesto que exhibe actividad inhibitoria proteasa HCV, que incluye enantiómeros, esteroisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos y prodrogas de dicho compuesto, y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, o dicha prodroga, dicho compuesto siendo el compuesto de la estructura mostrada abajo:



564

002173

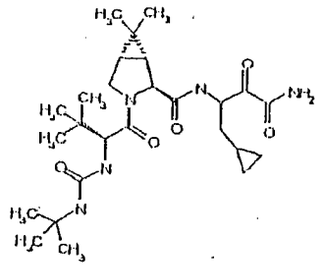
60. Un compuesto que exhibe actividad inhibitoria proteasa HCV, que incluye enantiómeros, esteroisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos y prodrogas de dicho compuesto, y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, o dicha prodroga, dicho compuesto siendo el compuesto de la estructura mostrada abajo:

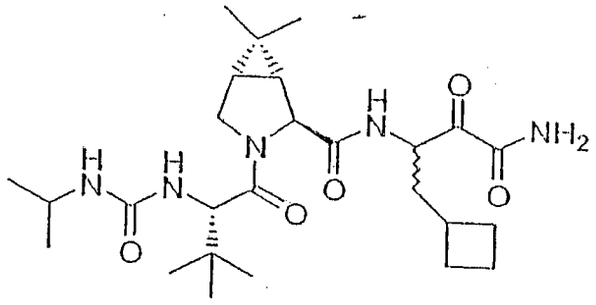


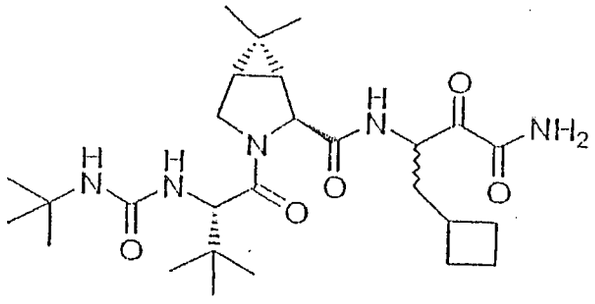
61. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto, que incluye enantiómeros, esteroisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos y prodrogas de dicho compuesto, y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, o dicha prodroga, donde dicho compuesto se selecciona de los siguientes:

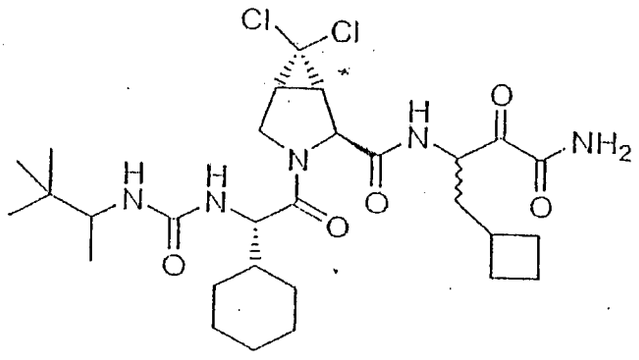
565

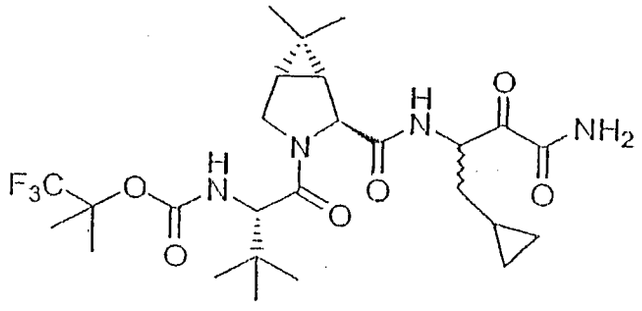
002174

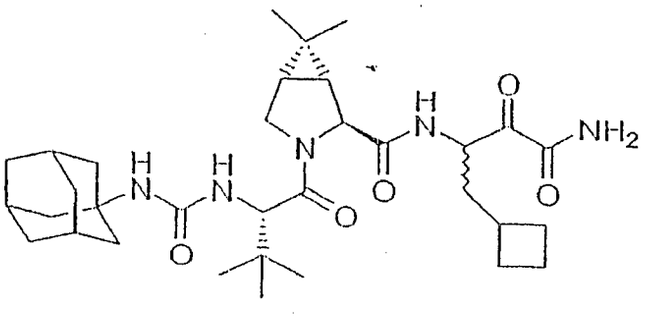






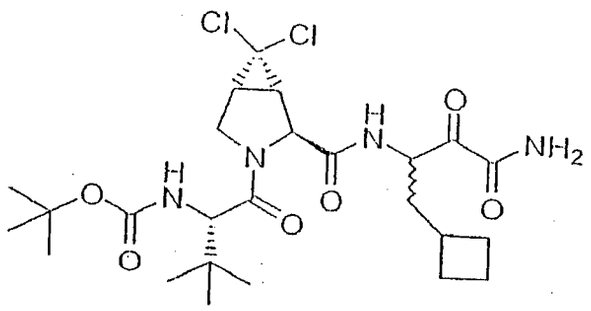


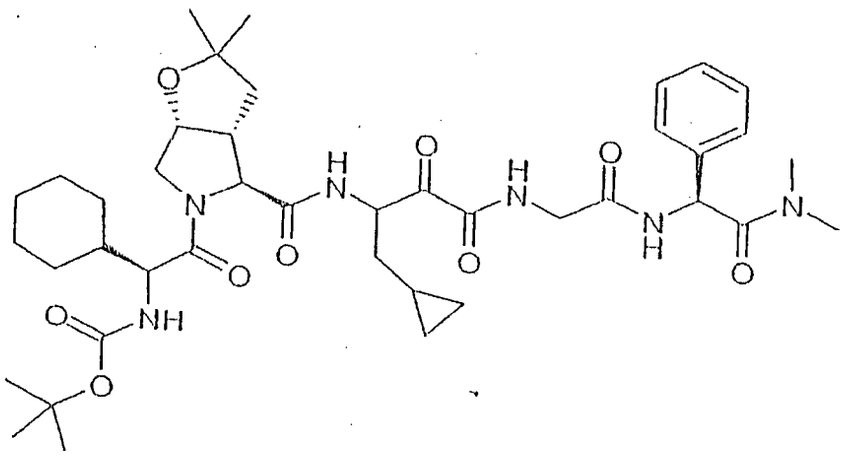


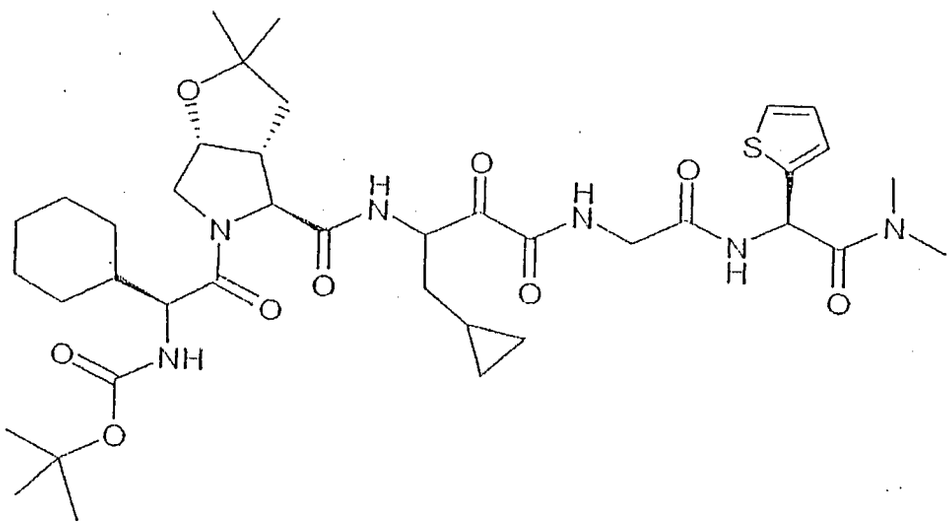


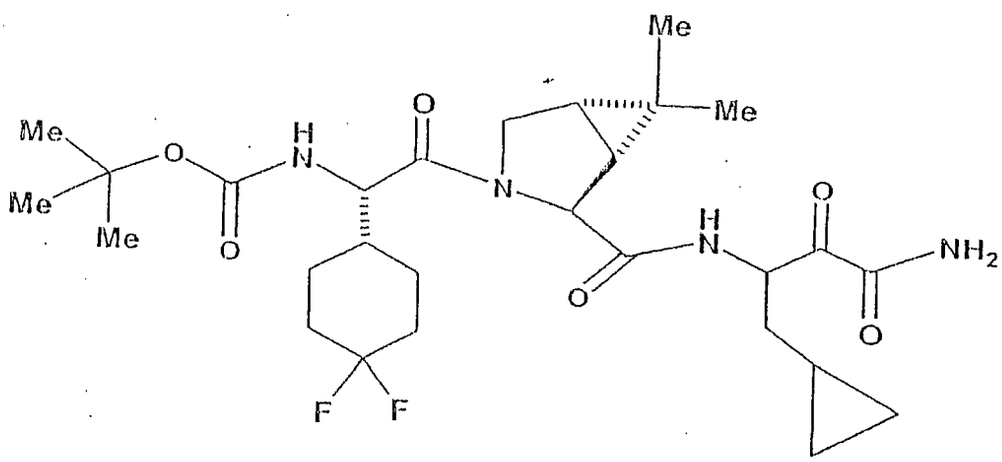
566

002175









567

62. La composición farmacéutica de la reivindicación 61, que contiene adicionalmente un agente antiviral.

002176

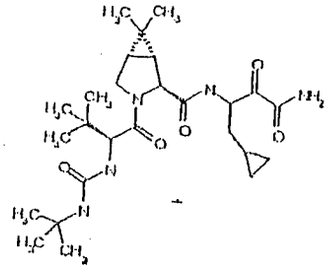
63. La composición farmacéutica de la reivindicación 62, que inclusive contiene adicionalmente un interferón o un conjugado de PEG-interferón alfa.

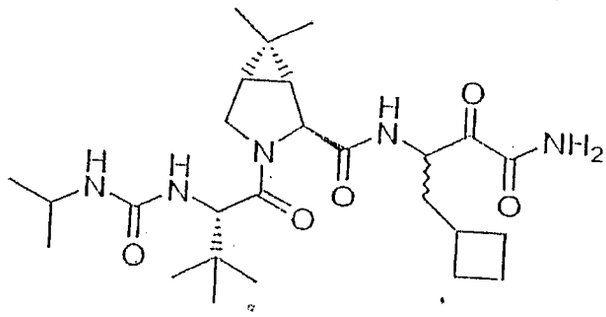
64. La composición farmacéutica de la reivindicación 63, donde dicho agente antiviral es ribavirina y dicho interferón es interferón-α.

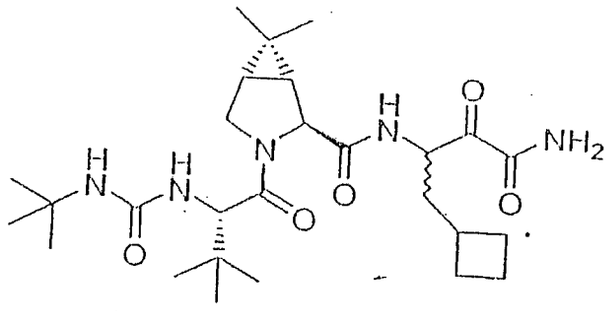
65. Un método para tratar desórdenes asociado con el HCV, dicho método comprende administrar a un paciente en necesidad de dicho tratamiento, una composición farmacéutica que comprende cantidades de un compuesto terapéuticamente efectivas, incluyendo enantiómeros, esteroisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos y prodrogas de dicho compuesto, y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, o dicha prodroga, donde dicho compuesto se selecciona de los siguientes:

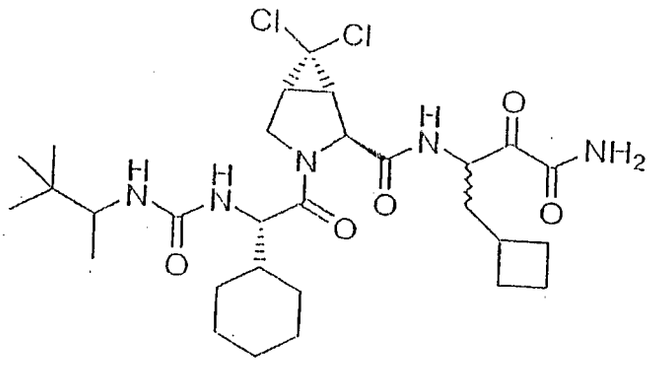
568

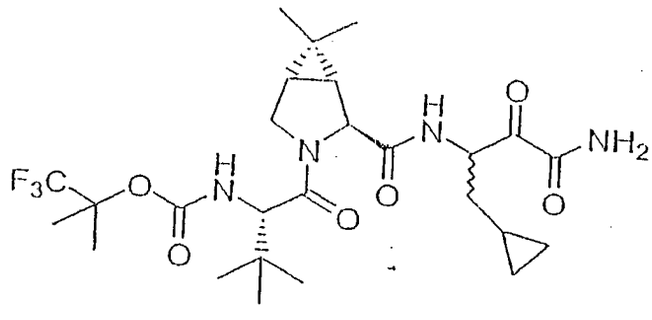
002177

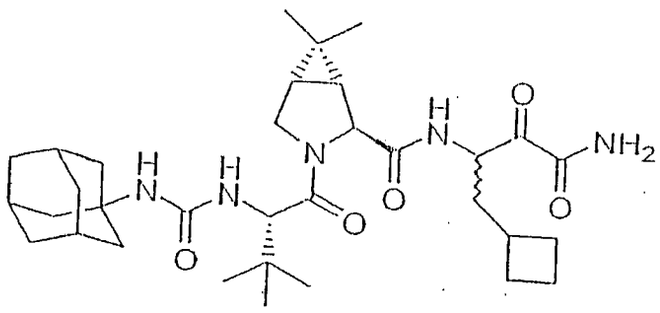






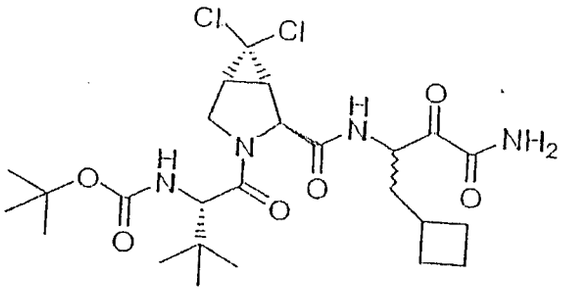


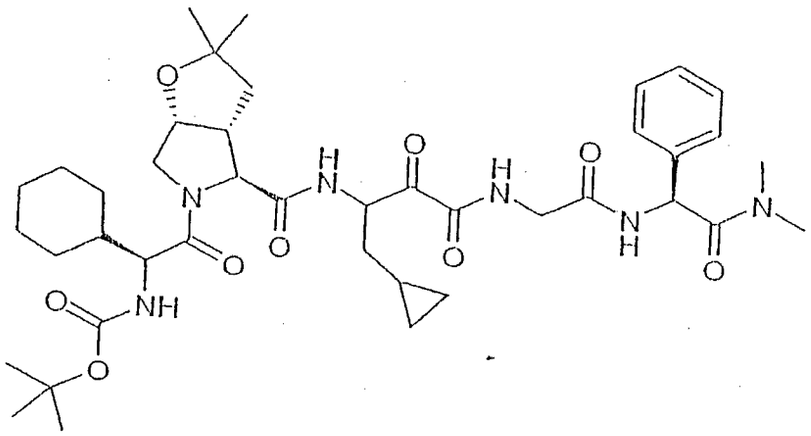


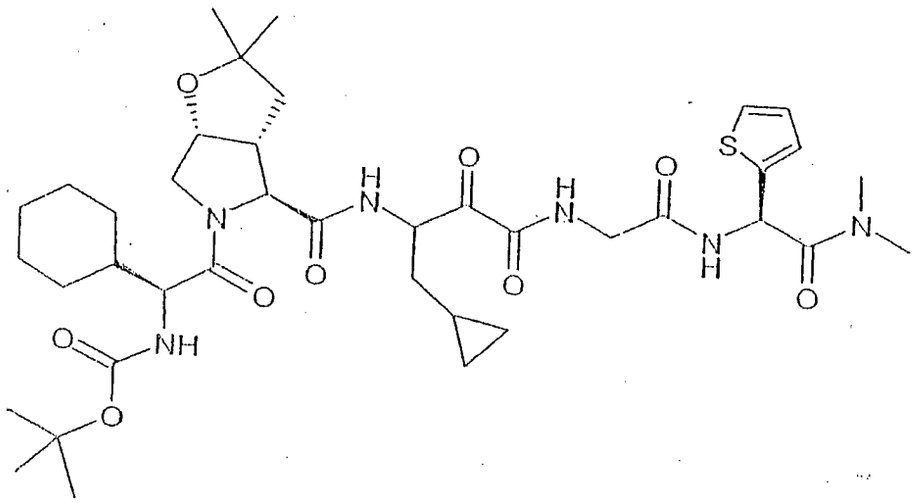


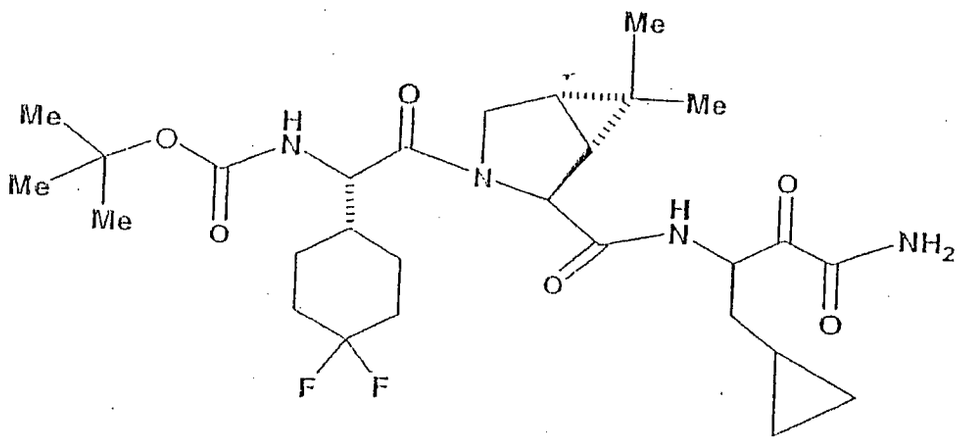
569

002178



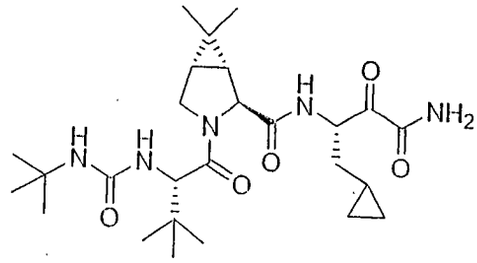




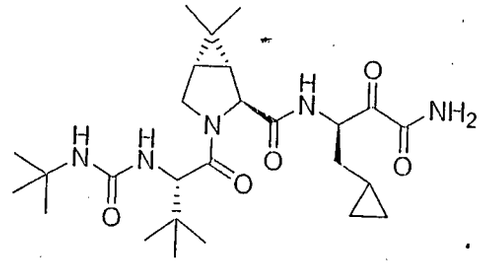


002179

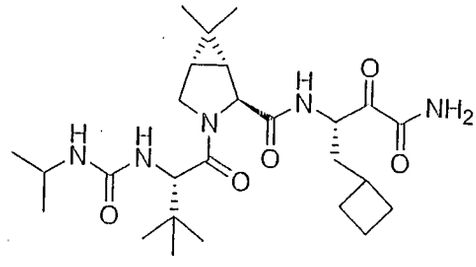
66. Un compuesto de la reivindicación 51, el cual tiene la fórmula que se muestra abajo:



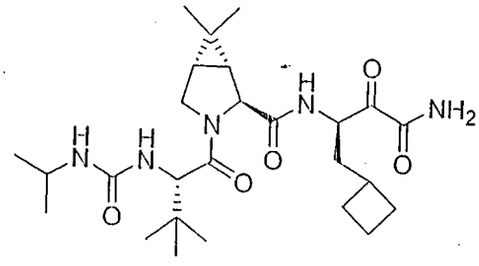
67. Un compuesto de la reivindicación 51, el cual tiene la fórmula que se muestra abajo:



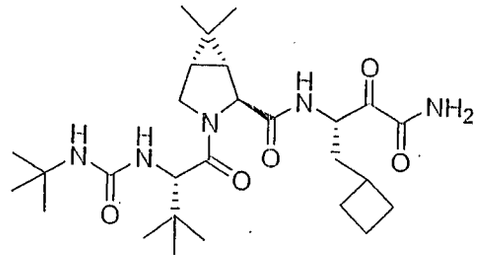
68. Un compuesto de la reivindicación 52, el cual tiene la fórmula que se muestra abajo:



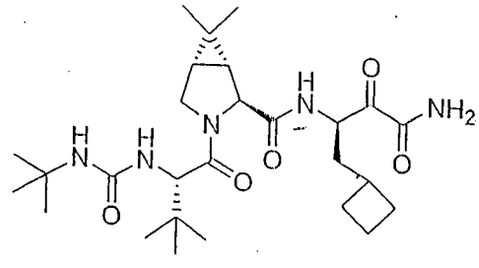
69. Un compuesto de la reivindicación 52, el cual tiene la fórmula que se muestra abajo:



70. Un compuesto de la reivindicación 53, el cual tiene la fórmula que se muestra abajo:



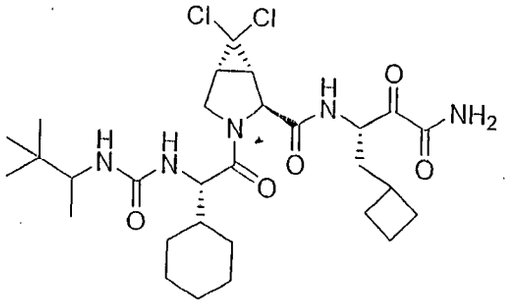
71. Un compuesto de la reivindicación 53, el cual tiene la fórmula que se muestra abajo:



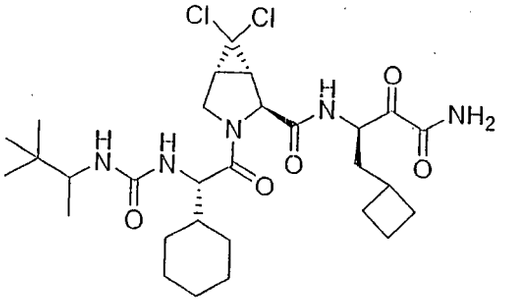
72. Un compuesto de la reivindicación 54, el cual tiene la fórmula que se muestra abajo:

571

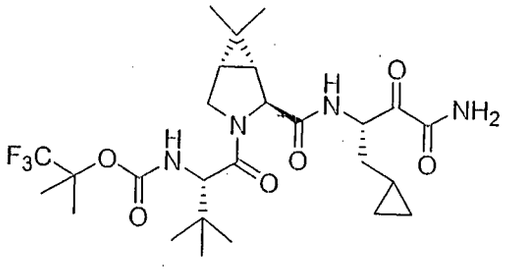
002180



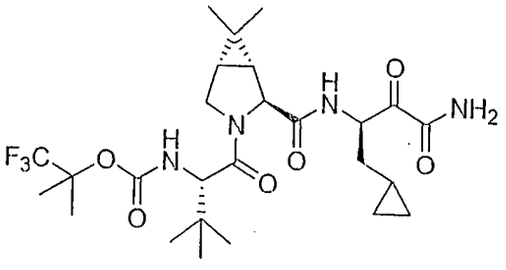
73. Un compuesto de la reivindicación 54, el cual tiene la fórmula que se muestra abajo:



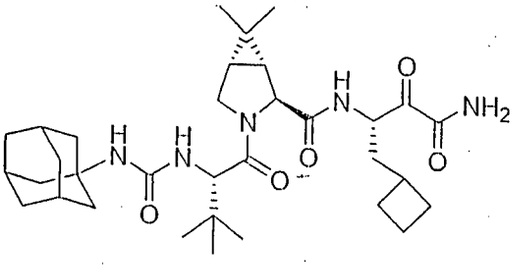
74. Un compuesto de la reivindicación 55, el cual tiene la fórmula que se muestra abajo:



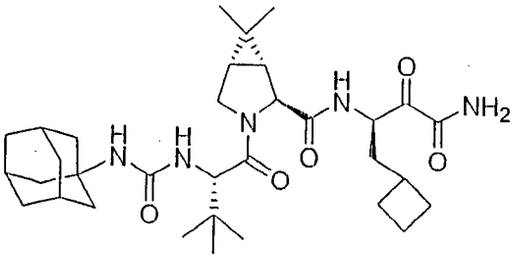
75. Un compuesto de la reivindicación 55, el cual tiene la fórmula que se muestra abajo:



76. Un compuesto de la reivindicación 56, el cual tiene la fórmula que se muestra abajo:

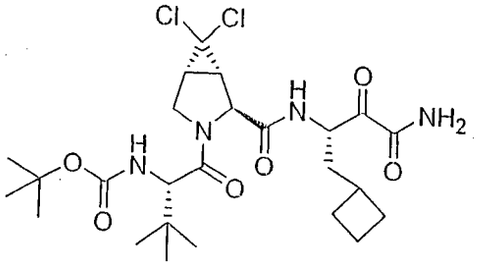


77. Un compuesto de la reivindicación 56, el cual tiene la fórmula que se muestra abajo:

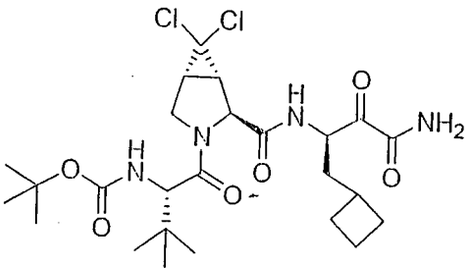


002181

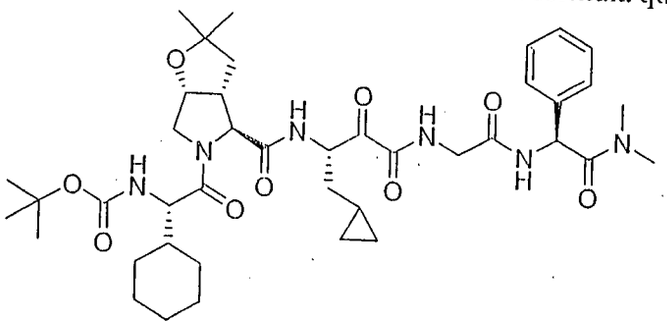
78. Un compuesto de la reivindicación 57, el cual tiene la fórmula que se muestra abajo:



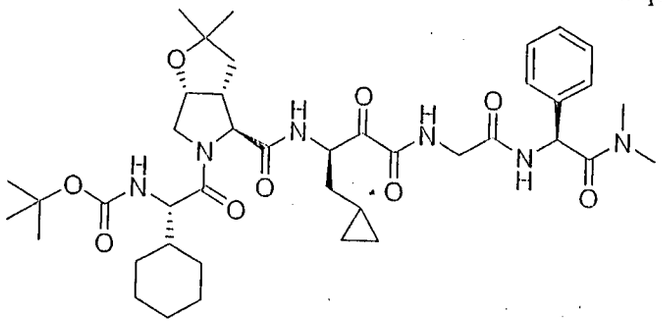
79. Un compuesto de la reivindicación 57, el cual tiene la fórmula que se muestra abajo:



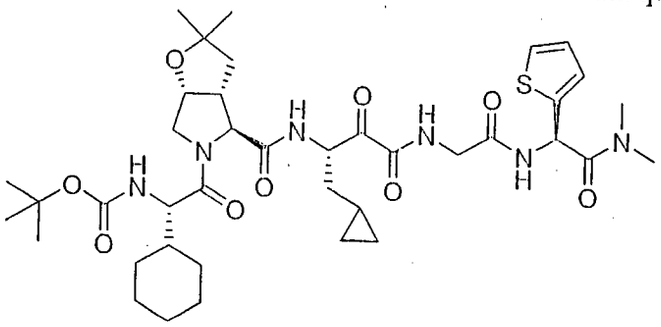
80. Un compuesto de la reivindicación 58, el cual tiene la fórmula que se muestra abajo:



81. Un compuesto de la reivindicación 58, el cual tiene la fórmula que se muestra abajo:

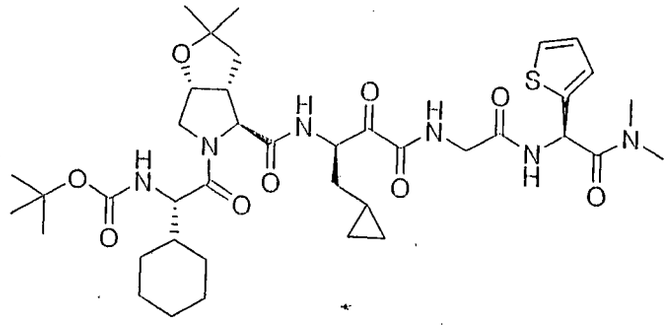


82. Un compuesto de la reivindicación 59, el cual tiene la fórmula que se muestra abajo:

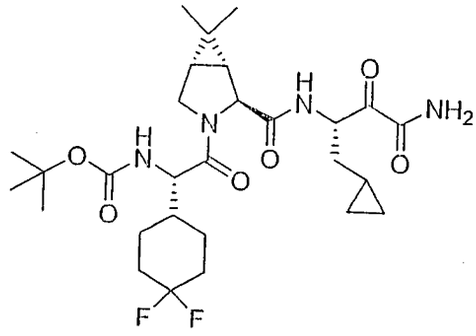


83. Un compuesto de la reivindicación 59, el cual tiene la fórmula que se muestra abajo:

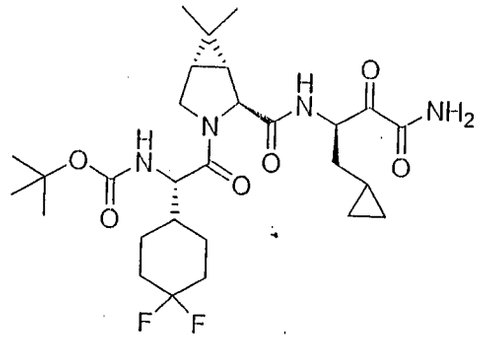
002182



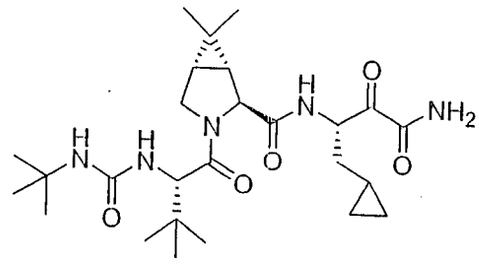
84. Un compuesto de la reivindicación 60, el cual tiene la fórmula que se muestra abajo:

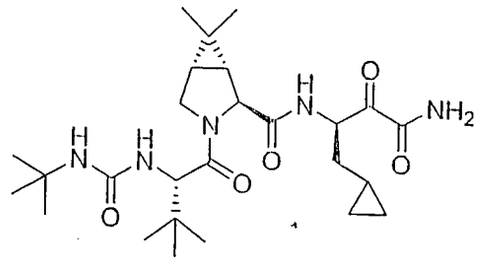


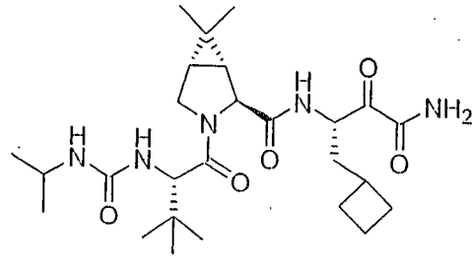
85. Un compuesto de la reivindicación 60, el cual tiene la fórmula que se muestra abajo:



86. La composición de la reivindicación 61, donde dicho compuesto se selecciona de los siguientes:

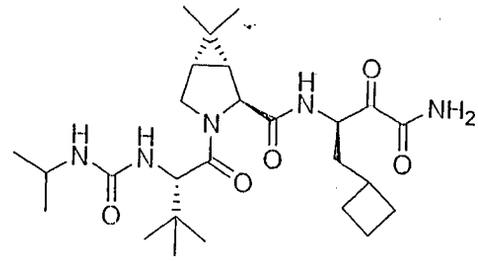


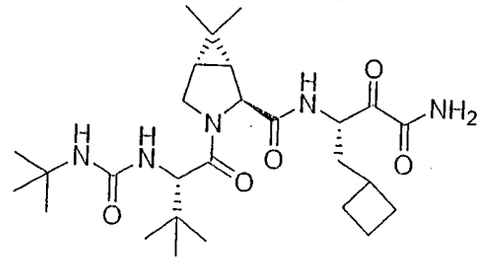


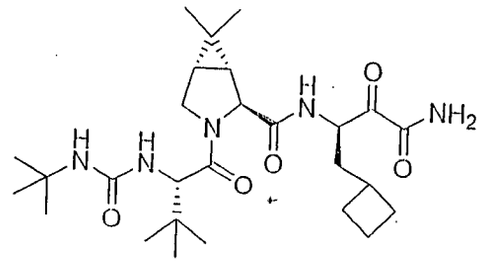


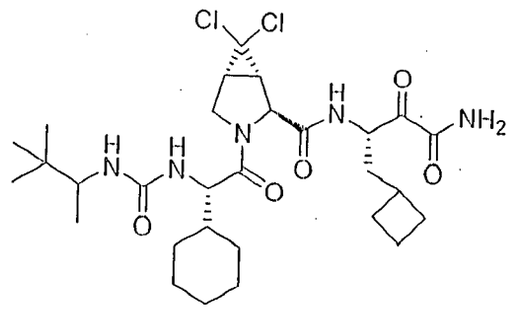
574

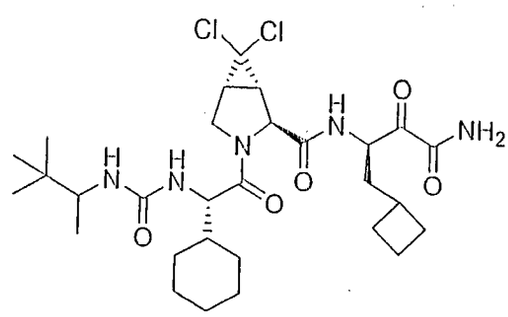
002183

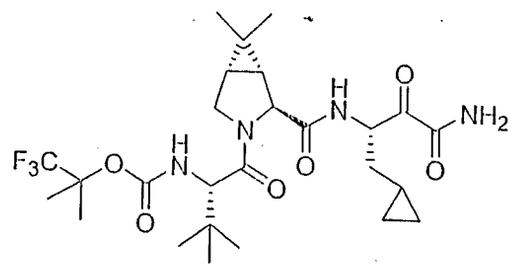


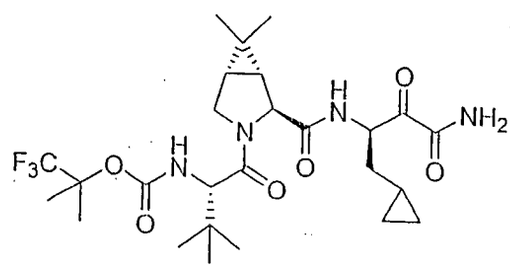




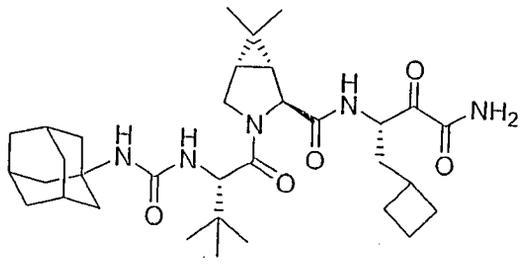


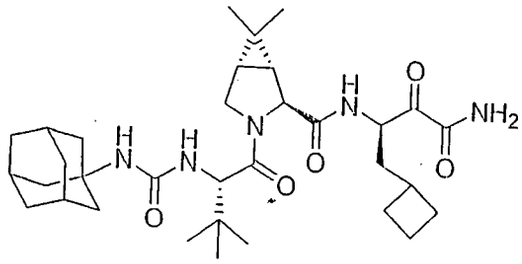


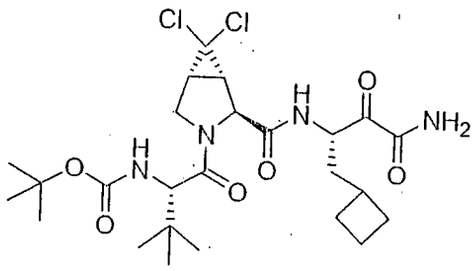


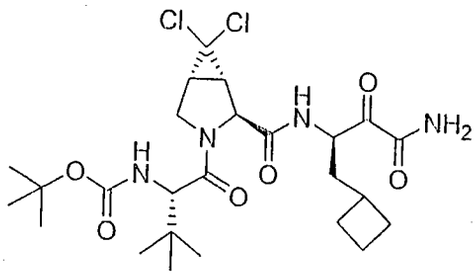


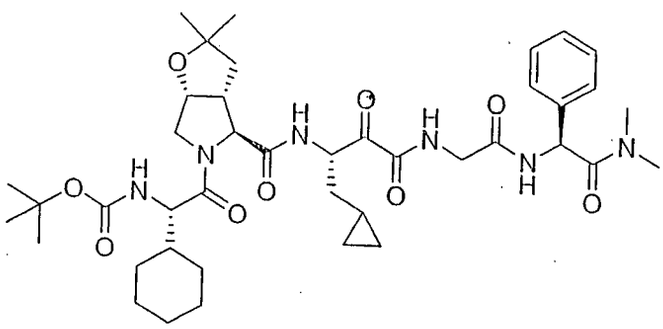
002184

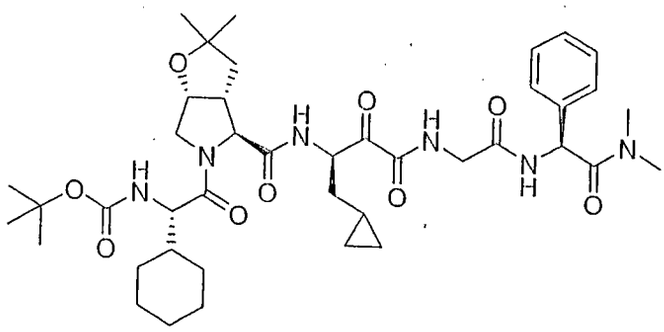


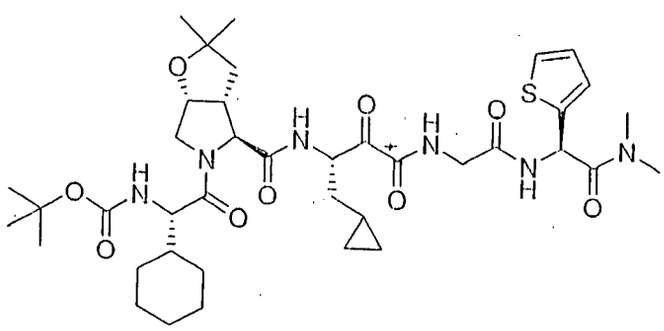




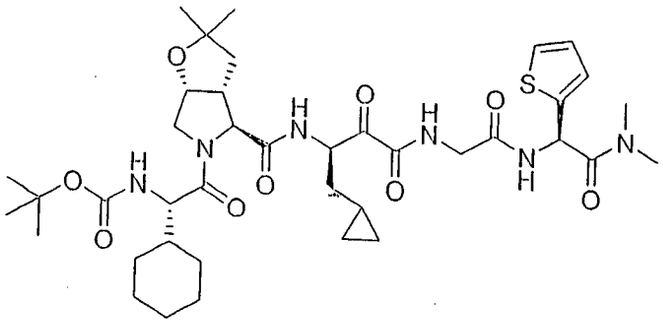


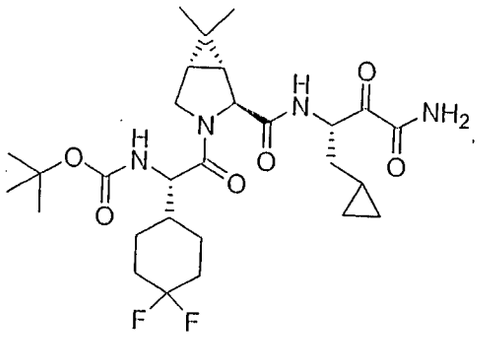


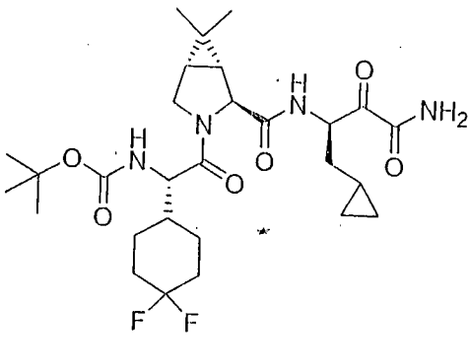




002185





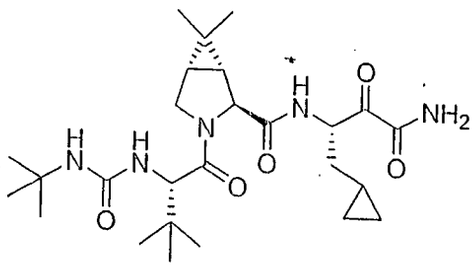


87. La composición farmacéutica de la reivindicación 86, que contiene adicionalmente un agente antiviral.

88. La composición farmacéutica de la reivindicación 87, que contiene adicionalmente un interferón o un conjugado interferón alfa-pegilado.

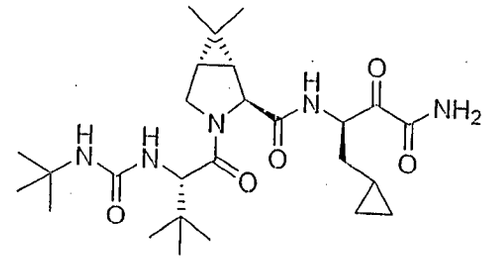
89. La composición farmacéutica de la reivindicación 88, donde dicho agente antiviral es ribavirina y dicho interferón es interferón-alfa.

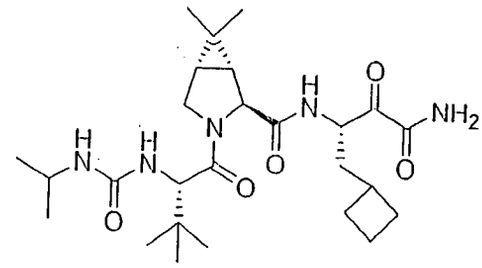
90. El método de la reivindicación 65, donde el compuesto se selecciona de los siguientes:

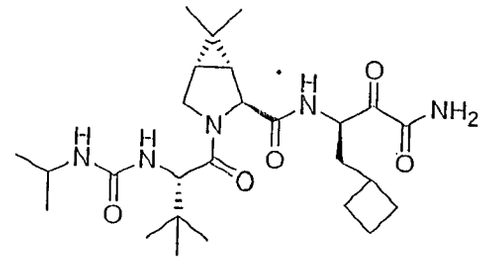


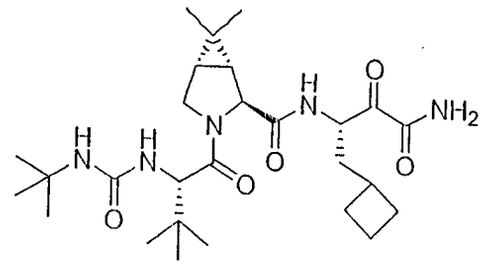
577

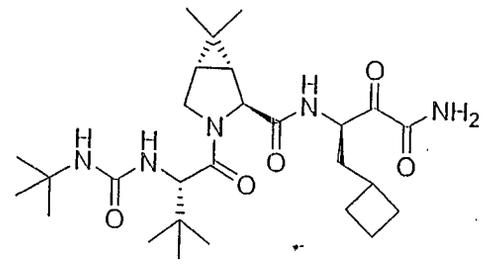
002186

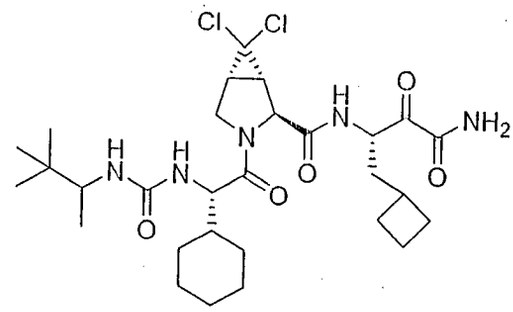


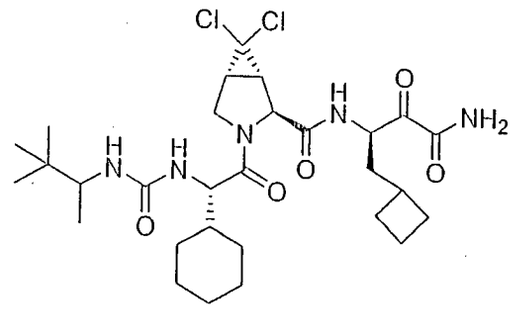




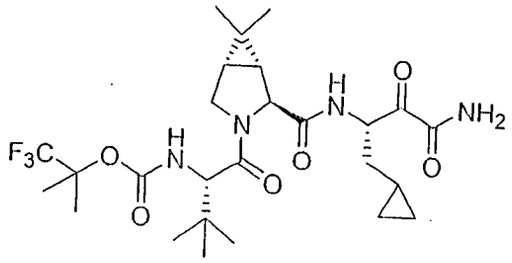


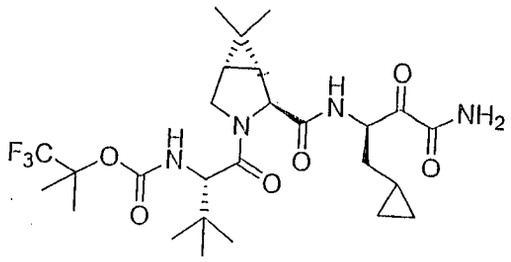


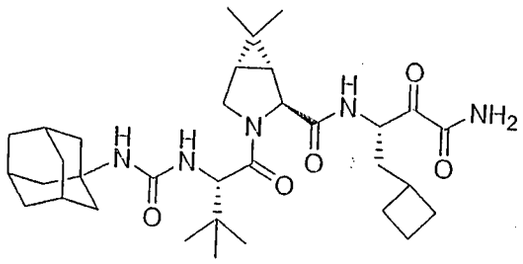


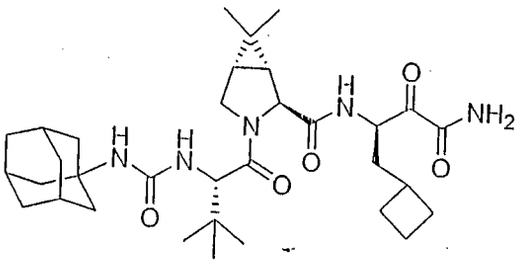


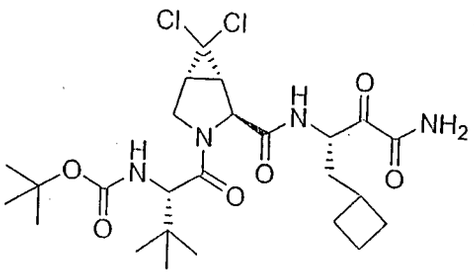
002187

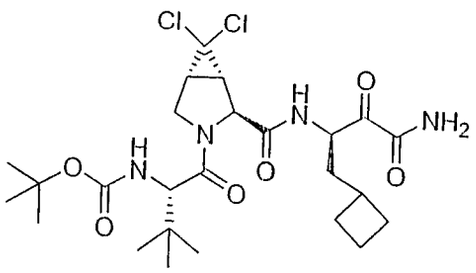


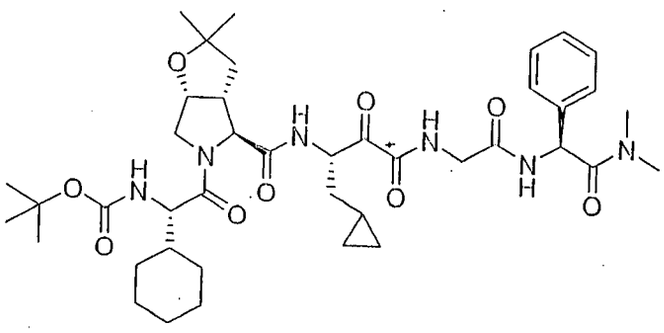






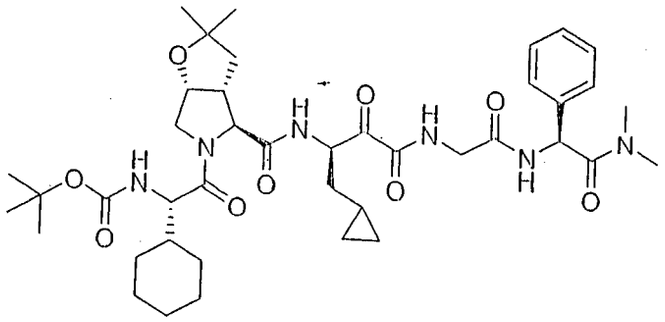


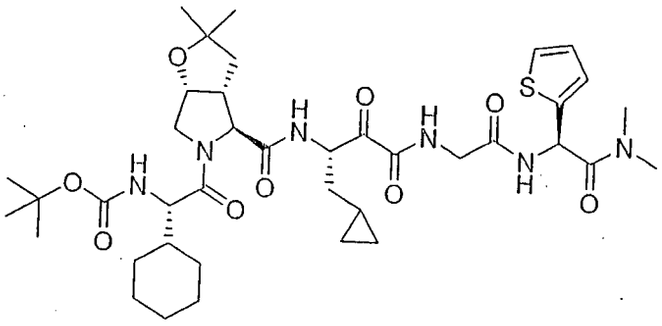


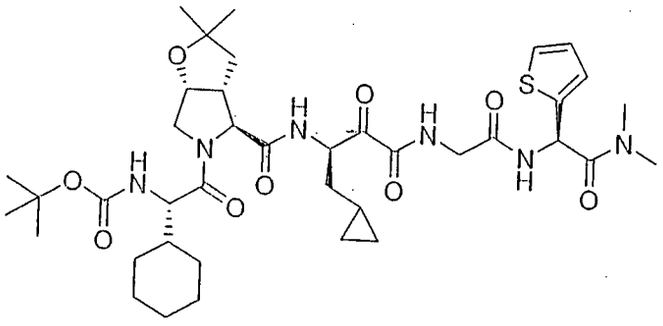


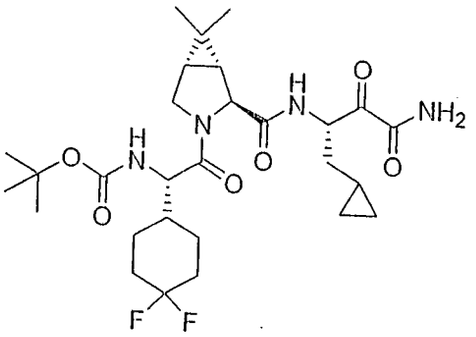
579

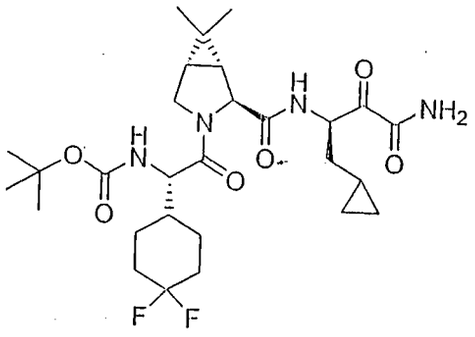
002188











91. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto, que incluye enantiómeros, esteroisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos y prodrogas de dicho compuesto, y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, o de dicha prodroga, dicho compuesto se selecciona de un compuesto de la reivindicación 1, dicha composición farmacéutica comprende adicionalmente un interferón.

582

002189

92. La composición farmacéutica de la reivindicación 91, donde dicho interferón es interferón-alfa o interferón pegilado.

93. La composición farmacéutica de la reivindicación 92 adecuada para administración oral o subcutánea.

94. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto, que incluye enantiómeros, esteroisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos y prodrogas de dicho compuesto, y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, o de dicha prodroga, dicho compuesto se selecciona de un compuesto de la reivindicación 39, dicha composición farmacéutica comprende adicionalmente un interferón.

95. La composición farmacéutica de la reivindicación 91, donde dicho interferón es interferón-alfa o interferón pegilado.

96. La composición farmacéutica de la reivindicación 95 adecuada para administración oral o subcutánea.

97. La composición farmacéutica de la reivindicación 61 y un interferón.

98. La composición farmacéutica de la reivindicación 97, donde dicho interferón es un interferón-alfa o un interferón pegilado.

99. La composición farmacéutica de la reivindicación 98 adecuada para administración oral o subcutánea.

100. La composición farmacéutica de la reivindicación 91, que comprende adicionalmente un agente antivira.

101. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto, que incluye las prodrogas de dicho compuesto, y las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, o de dicha prodroga, dicho compuesto se selecciona de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 66 a 85, dicha composición farmacéutica comprende adicionalmente un interferón.

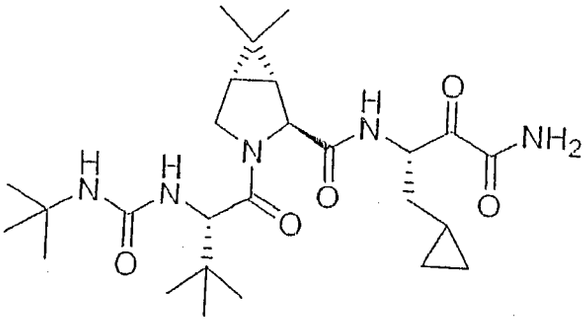
102. La composición farmacéutica de la reivindicación 86 que comprende adicionalmente un interferón.

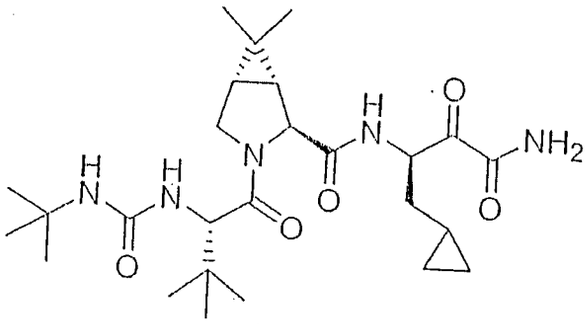
002190 58

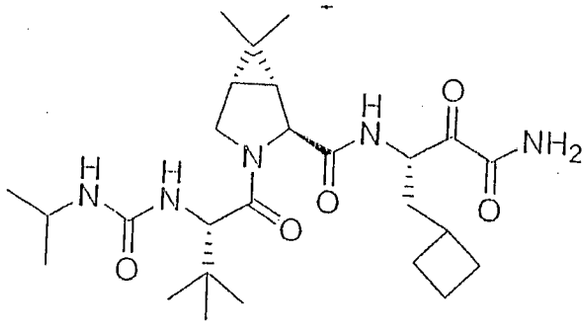
103. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo un compuesto, que incluye las prodrogas de dicho compuesto, y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, o de dicha prodroga, dicho compuesto se selecciona de los siguientes:

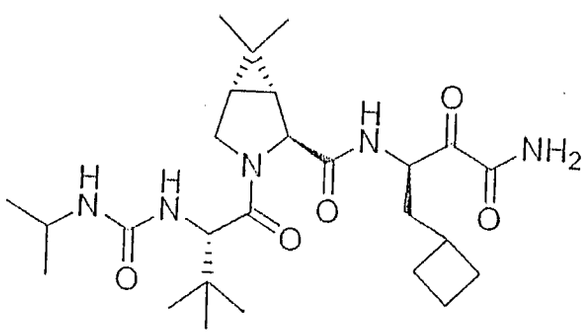
582

002191

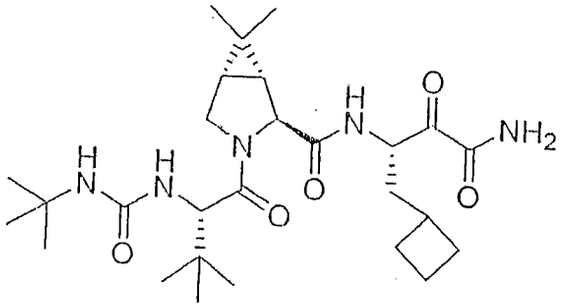


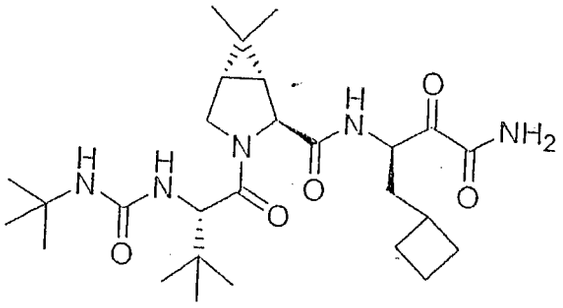


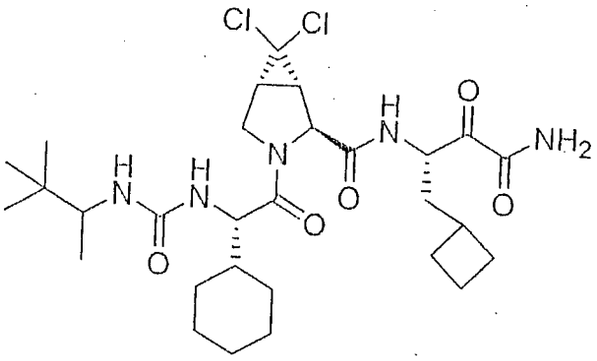


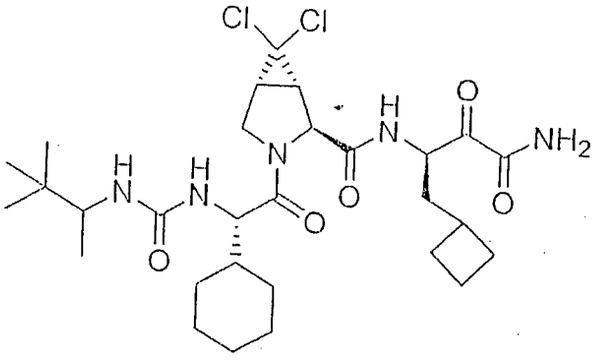


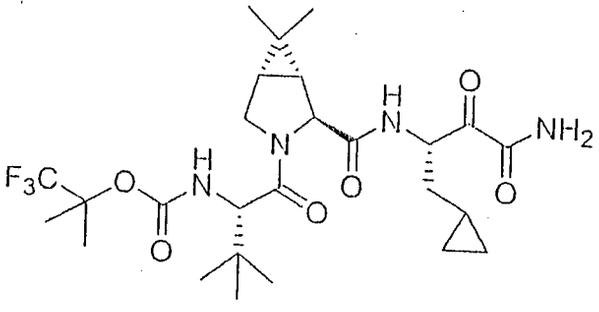
002192





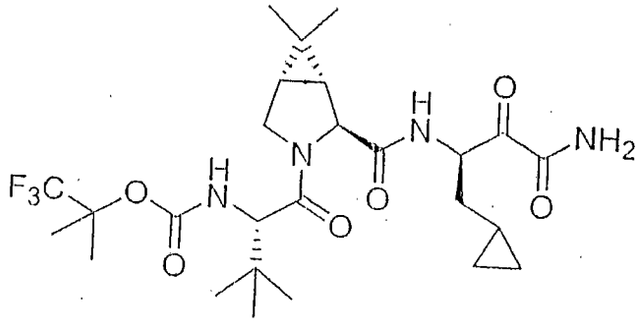


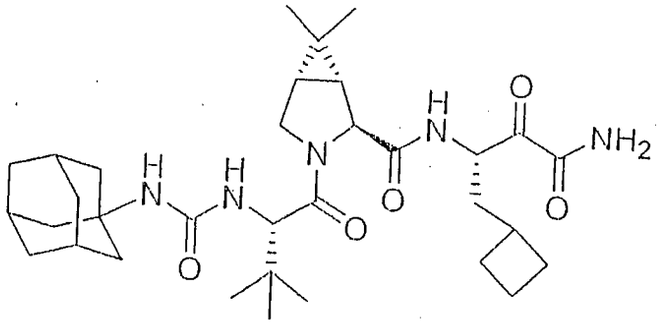


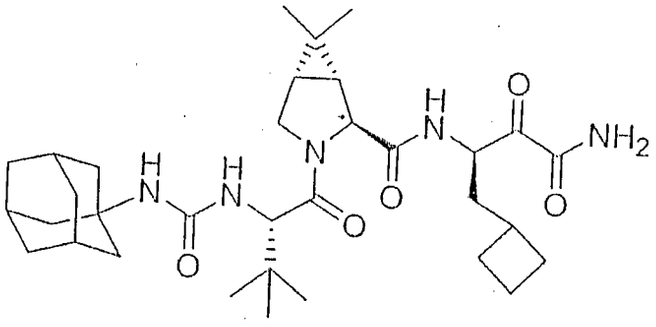


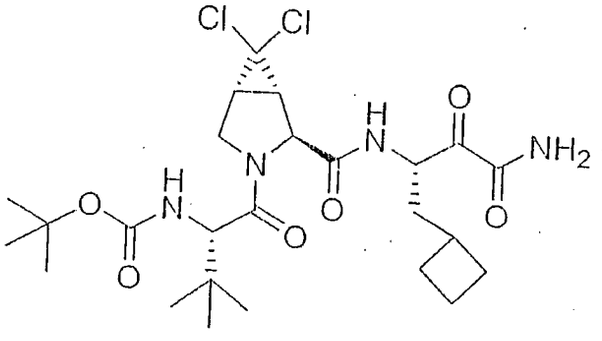
584

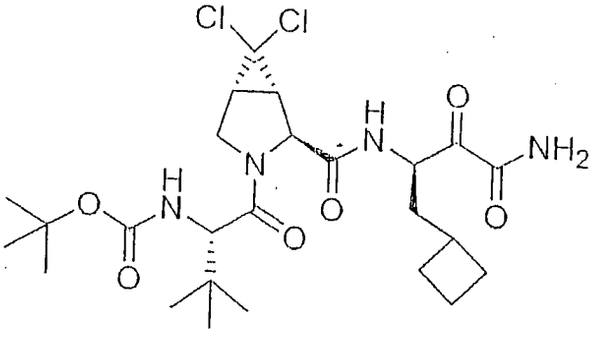
002193





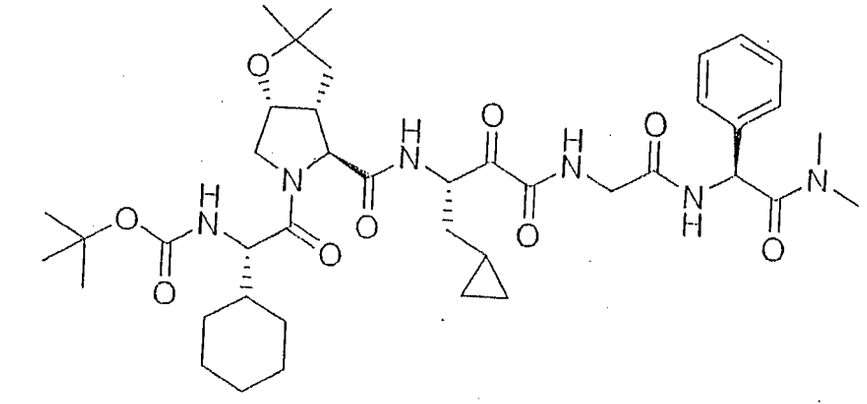


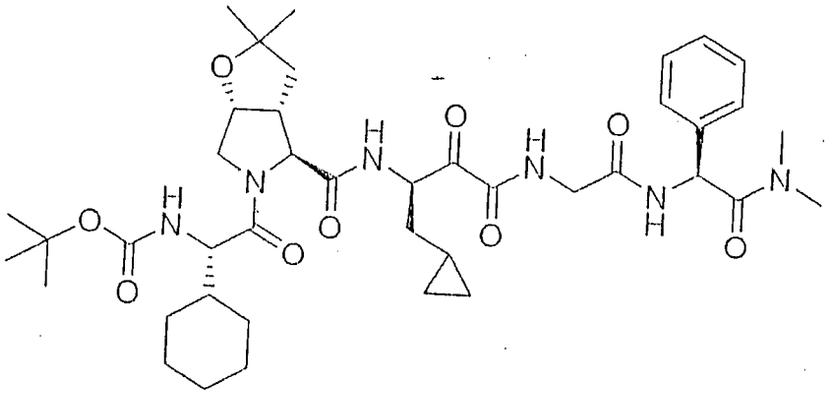


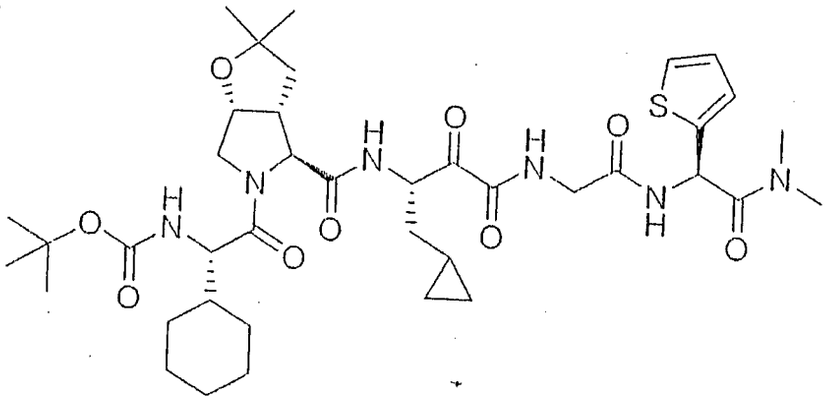


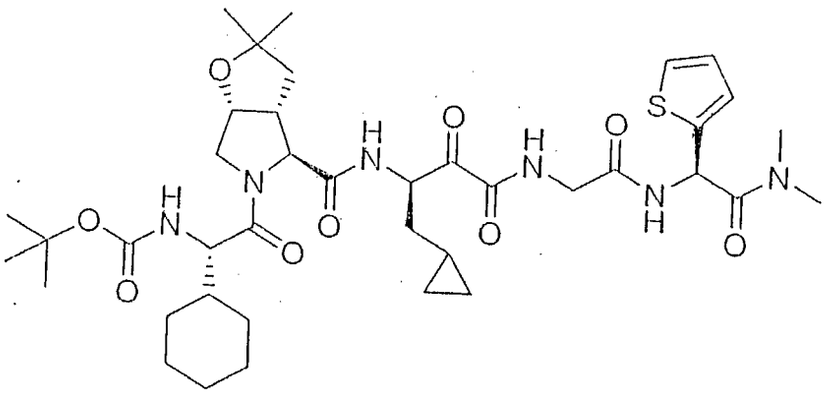
585

002194

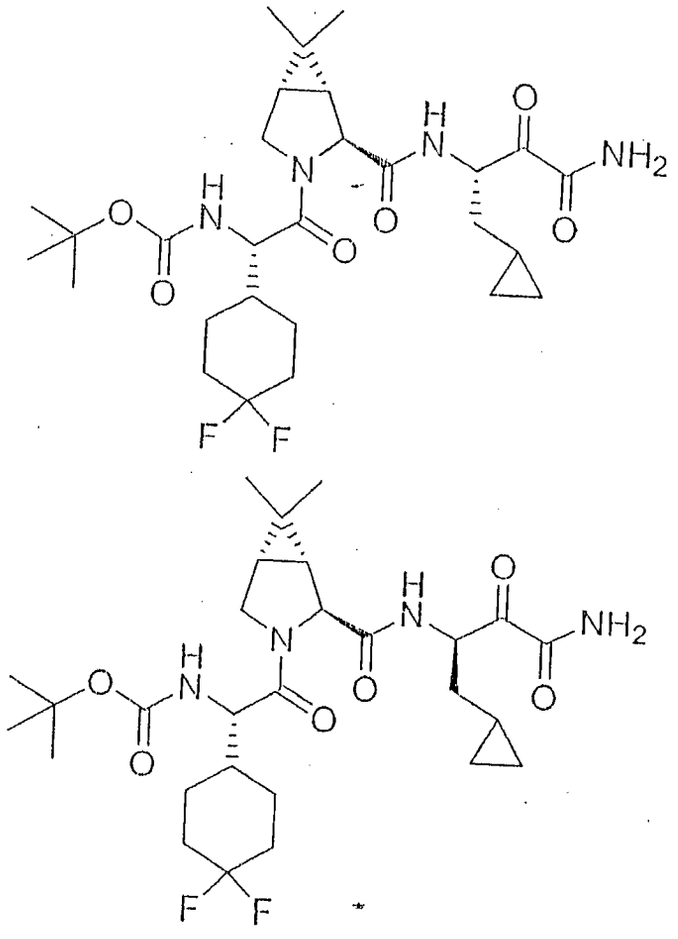








002195



y dicha composición farmacéutica comprende adicionalmente un interferón.

588

002197

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 03-003340- -00007-0000

Fecha: 2005-04-27 16:49:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 588

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 30,731
FECHA : ABRIL 27 DE 2005

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	29810432	26/04/2005	277,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	91,000.00
		TOTAL : $	91,000.00

SON: NOVENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

587

002196

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 03-003340- -00007-0000

Fecha: 2005-04-27 16:49:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 588

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 05 - 30,732
FECHA : ABRIL 27 DE 2005

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	29810432	26/04/2005	277,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	186,000.00
		TOTAL : $	186,000.00

SON: CIENTO OCHENTA Y SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

03-3340

IV

"NUEVOS PEPTIDOS COMO INHIBIDORES DE PROTEASA SERINA-NS3 DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C"

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C., 07/09/2007

Abogado
Carlos Reinaldo Olarte
Apoderado
SCHERING CORPORATION
CORVAS INTERNATIONAL, INC.

ASUNTO	Radicación	**03 3340**
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	007

1. Documentos estudiados

1.1.	Descripción:	Folios: 282 a 772	
1.2.	Reivindicaciones:	Folios: 773 a 846	
1.3	Datos PCT:	Solicitud Internacional:	PCT/US01/22678
			Folios: 14 a 281
			Capítulo II
		Fecha Sol. Internacional:	19/07/2001
		Publicación Internacional:	WO02/08244
		Fecha Pub. Internacional:	31/01/2002
		Fecha inicio fase nacional:	21/02/2003
		Solicitud Nacional:	CO 03 3340
		Fecha Sol. Nacional:	20/01/2003
1.3.	Prioridad:	US 60/220.108	
		Fecha: 21/07/2000	

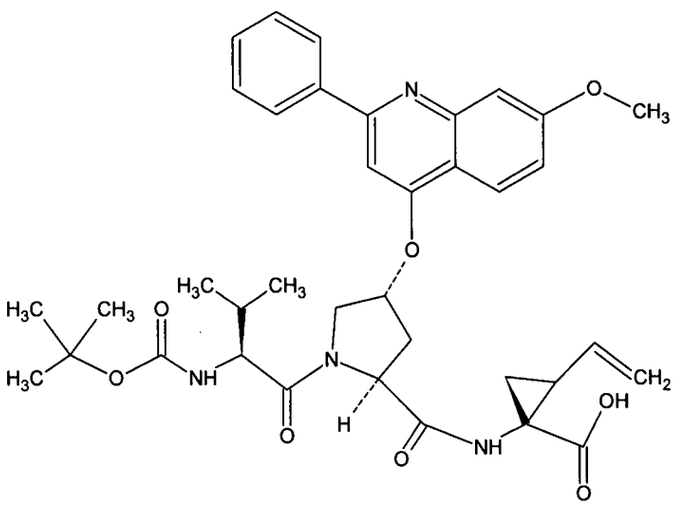
2. Objeto de la Solicitud Nacional

Título de la solicitud

Nuevos péptidos como inhibidores de proteasa serina-NS3 del virus de la hepatitis C

Reivindicaciones

Reivindicación 1: Se reivindica un compuesto que incluye enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos, y una prodroga de dicho compuesto, y sus sales aceptables para uso farmacéutico o los solvatos de dicho compuesto, o de dicha prodroga.



Se definen connotaciones para los radicales Y, X_{11}, X_{12}, R_1, Z, W, Q, A, E, G, J, L, M, R_2, R_3 y R_4 que no se encuentran presentes en la característica esencial acotada bajo la fórmula estructural (I).

Reivindicaciones 2 a 28 y 39: Definen una fórmula Markush que no corresponde con la estructura del compuesto de la fórmula (I).

Reivindicación 29 a 34, 40 a 43: Se reivindican composiciones farmacéuticas que contienen como ingrediente activo un compuesto de la reivindicación 1.

Reivindicación 35, 36, 38, 44 a 49: Se reivindica un método para el tratamiento de trastornos asociados con el HCV que comprende la administración de compuestos acordes con la cláusula 1.

Reivindicación 37: Se reivindica el uso de un compuesto acorde con la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos asociados a HCV.

Sustento Descriptivo

El virus de la Hepatitis C es un virus de ARN sentido positivo de hebra simple, implicado en la inflamación hepática, cirrosis hepática y en la inducción de carcinoma hepatocelular. De acuerdo con el solicitante, en épocas previas a la presentación de su solicitud se había diseñado un sinnúmero de compuestos con actividad anti HCV, por ello resalta del estado de la técnica una estructura idéntica a la que reclama el solicitante en la cláusula 1- bajo la fórmula química (I) - y que se encuentra revelada en la publicación internacional WO00/09558 (ver folio 287).

En el folio 289 señala el solicitante que no obstante existiesen en el estado de la técnica diversos péptidos con actividad inhibidora frente al virus de la hepatitis C, era necesario desarrollar nuevos tratamientos y farmacoterapias para controlar la infección, por ello el solicitante reclama una nueva clase de inhibidores de proteasa serina del HCV (NS3/NS4a) cuya estructura corresponde a la fórmula química y estructural (I).

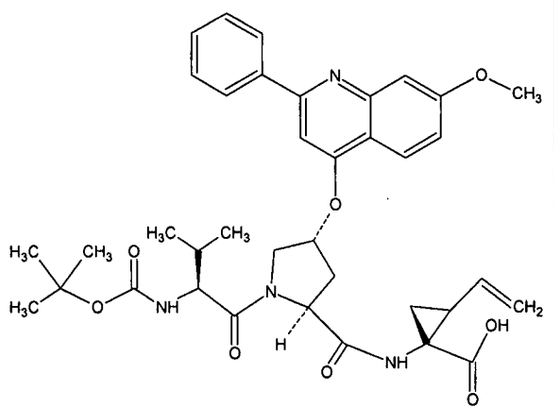
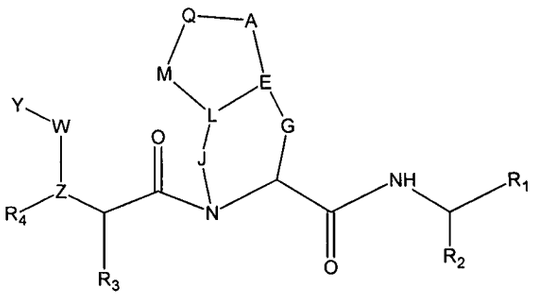
3. Análisis comparativo de la solicitud allegada a fase nacional y su correspondiente solicitud internacional PCT.

Como quiera que la solicitud internacional debe agotar el trámite previsto en virtud del Tratado de Cooperación en materia de patentes para efecto de su ingreso en fase nacional, previo perfeccionamiento de las actuaciones que la administración de búsqueda internacional advirtió en la etapa de emisión del Informe de Búsqueda Internacional y las correspondientes a la oficina elegida para efecto del Examen Preliminar Internacional, esta Dependencia procedió a confrontar la materia reclamada en fase nacional con aquella reclamada en la solicitud internacional basándose en el hecho de que la solicitud integrada al trámite en fase nacional debe corresponder técnicamente en todos sus aspectos a la solicitud objeto de trámite en fase internacional .

Producto de la comparación elemento por elemento del objeto reivindicado en fase internacional y el reclamado en la solicitud nacional se demostró lo siguiente:

Visto el objeto de la solicitud colombiana CO 03-3340 que ingresa a fase nacional en virtud de la solicitud Internacional PCT/US01/22678 capítulo II es evidente que no existe concordancia entre la materia técnica reclamada en la solicitud allegada a fase nacional CO 03-3340 y radicada en fecha 20/01/2003 y su equivalente internacional - solicitud PCT/US01/22678 de 19/07/2001 –, por los siguientes motivos:

3.1 La solicitud nacional presenta como característica esencial un compuesto de fórmula (I) – ver folio 773 - en contraposición a la solicitud en fase internacional que presenta como característica esencial de la invención la fórmula Markush de estructura (I) – ver al respaldo del folio 247 - , como a continuación se demuestra:

Solicitud Nacional – Compuesto peptídico de fórmula (I) -	Solicitud Internacional – Fórmula Markush de estructura (I) -
	

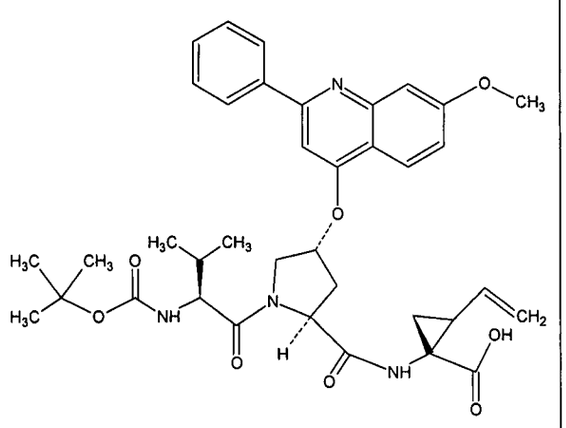
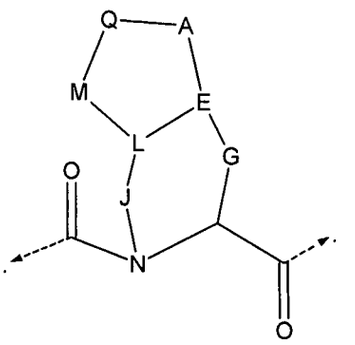
La estructura específica del compuesto peptídico al ser objeto de comparación con la fórmula Markush de estructura (I) evidencia características químicas, funcionales y estructurales diferentes que no permiten establecer la identidad correspondiente entre el compuesto reclamado en la solicitud nacional y la fórmula Markush publicada en la solicitud internacional, en virtud de la cual se reivindica la fecha de la solicitud prioritaria US60/220,108 de 21/07/2000.

De otro lado, se resalta que durante la ilustración del arte previo a la presentación de la solicitud, se incorpora en el folio 287 el compuesto de la fórmula (I) que además reclama el solicitante como nuevo e inventivo en el pliego reivindicatorio que acompaña la solicitud allegada a fase nacional.

3.2 La solicitud nacional define una serie de connotaciones para los radicales Y, X_{11}, X_{12}, R_1, Z, W, Q, A, E, G, J, L, M, R_2, R_3 y R_4 que no se encuentran presentes en la característica esencial acotada bajo la fórmula (I), porque como se observa la fórmula (I) corresponde a un péptido específico.

Así las cosas, no existe concordancia entre la característica esencial de la fórmula (I) reclamada en la solicitud nacional – estructura peptídica - y las connotaciones definidas para los radicales que se incluyen en la cláusula 1 y sus dependientes 2 a 28 y 39, porque la estructura peptídica no puede ser objeto de sustitución en ninguno de los grupos funcionales que la conforman, dado que no se han señalado grupos R que se comporten como radicales dentro de la misma, esto es, ya no se trata de una estructura Markush.

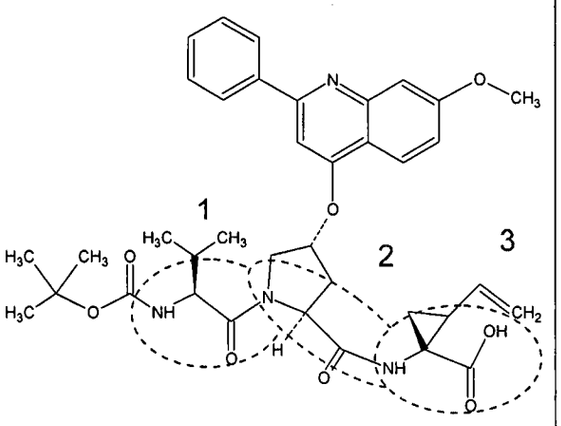
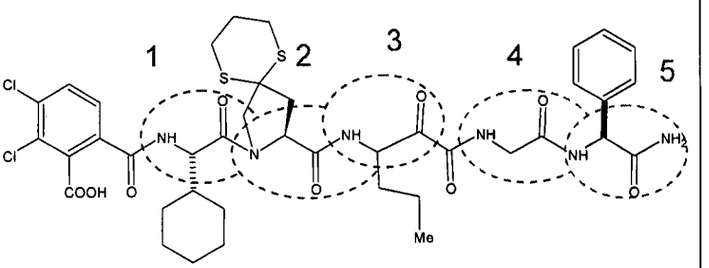
3.3 La solicitud nacional incorpora en las cláusulas dependientes modalidades especiales para una parte de la estructura esencial que no se encuentra dentro de la característica esencial del compuesto peptídico de fórmula (I) como a continuación se evidencia:

Solicitud Nacional – Compuesto peptídico de fórmula (I) -	Solicitud Nacional - Grupo funcional de las cláusulas 18 a 27 -
	

De otro lado, al realizar el análisis de la materia publicada en la solicitud internacional es posible evidenciar que de ninguna de las connotaciones especiales que toma dicho grupo funcional, es decir de las modalidades a, b y c es posible derivar un anillo de pirrol sustituido en posición 3 por un grupo heterocíclico como 2-fenil-7-metoxi-4-oxo-quinolina como el que presenta la característica esencial del compuesto peptídico de la fórmula (I).

Este hecho se señala como quiera que no es posible afirmar que la estructura peptídica reclamada en fase nacional corresponde a una modificación de la característica esencial de la fórmula Markush (I), dado que no es posible derivarla de las características esenciales que reposan en el capítulo reivindicatorio presentado en la fase internacional.

3.4 La solicitud nacional en la cláusula 39 relaciona modalidades especiales de la materia definidas bajo la estructura peptídica de la fórmula (I), sin embargo, los compuestos señalados en la lista no son compatibles con la característica esencial del péptido de fórmula (I) y basta sólo con analizar sus estructuras para evidenciar que existen en ellos más de tres enlaces de tipo alfa-amino-ácido, en tanto que en la estructura peptídica de la característica esencial allegada a fase nacional apenas se encuentran tres enlaces peptídicos como a continuación se evidencia:

Solicitud Nacional – Compuesto peptídico de fórmula (I) -	Solicitud Nacional - Modalidades especiales folios 808 a 844 -
	

Para una persona del oficio, versada en la materia técnica, resulta indiscutible que la estructura de los péptidos definidos por la solicitud originalmente presentada en fase internacional, no corresponden con la estructura del compuesto peptídico que el interesado allega en su solicitud, cuando al agotarse la fase internacional ingresa a fase nacional en Colombia, en virtud del Tratado de cooperación en materia de patentes PCT.

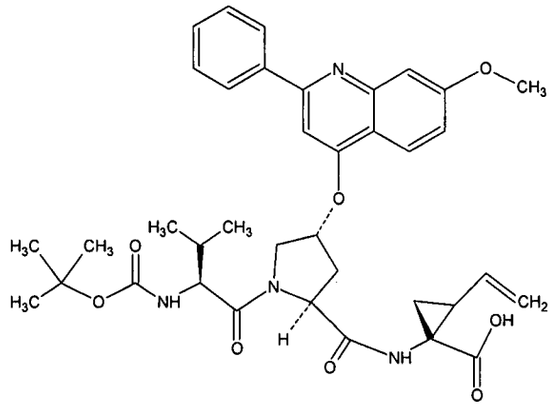
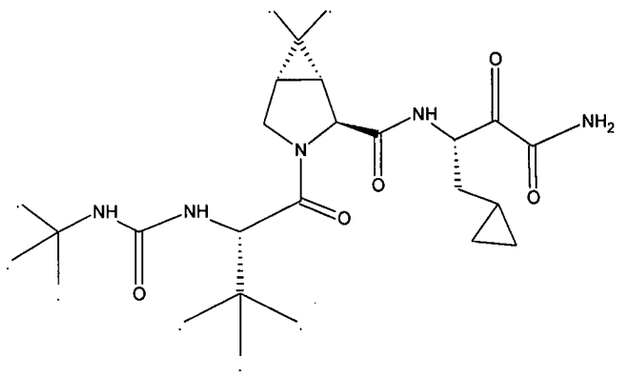
3.5 En el memorial de fecha 23/12/2003, el solicitante allega nuevamente la copia de la solicitud internacional WO 02/08244 – ver folios 861 a 1394 - en la que se ratifica el alcance de la materia inicialmente reclamada en virtud del Tratado PCT. Y en los folios 1327 a 1393 que corresponde al capítulo reivindicatorio de la invención claramente se observa como característica esencial la estructura Markush de la fórmula (I). En consecuencia, es de conocimiento del solicitante que el objeto reclamado en fase internacional corresponde a una estructura susceptible de sustitución, sin embargo, modifica sustancialmente el objeto reclamado en el capítulo reivindicatorio allegado a fase nacional sin explicación aparente y sin que fuera posible anunciar dicha modificación como producto de las actuaciones previstas por el Tratado.

4. Modificaciones no aceptadas (artículo 34 D.486)

4.1 Modificaciones que constituyen ampliación de materia

El solicitante en memorial de fecha 11/08/2004 se acoge al artículo 34 para realizar modificaciones sobre el capítulo reivindicatorio inicialmente presentado en fase nacional y constituido originalmente por 49 cláusulas. Dichas modificaciones conservan la estructura peptídica de fórmula (I) como característica esencial de la invención y además incorporan las cláusulas 50 a 103, como se verifica de la lectura de los folios 1510 a 1608. No obstante, en ningún momento el solicitante hace referencia a la falta de concordancia entre el objeto inicialmente presentado a trámite en fase internacional y aquel que se encuentra en curso ante la Superintendencia de Industria y Comercio y en su memorial de fecha 22/12/2004 solicita la evaluación de los requisitos de patentabilidad aun cuando la materia incorporada no se relaciona técnicamente con la estructura peptídica de la cláusula 1 como a continuación se

demuestra de la mera valoración química y funcional de los grupos que se incorporan a los nuevos péptidos:

Solicitud Nacional – Compuesto peptídico de fórmula (I) -	Modificaciones – Cláusulas 50 a 103, Folios 1583 a 1608-
	

4.2 Modificaciones posteriores a la entrada en fase nacional y que comprenden ampliación de la materia

En el memorial de fecha 27/04/2005 el solicitante manifiesta que por equivocación al momento de la presentación de la solicitud se reclamó dentro de las características esenciales de la invención una estructura incorrecta que no corresponde con la estructura Markush reivindicada en fase internacional, por tal motivo procede a eliminar, añadir y corregir el objeto inicialmente allegado a fase nacional con base en la facultad que le otorga el artículo 34 de la Decisión 486 para modificar en cualquier momento del trámite el objeto de la invención.

Como parte del sustento técnico para realizar la modificación mencionada, el solicitante incorpora nuevamente al expediente copia de la solicitud internacional PCT/US01/22678 publicada por la oficina internacional bajo el número WO02/08244 (ver folios1616 a 2094).

El capítulo reivindicatorio modificado contiene como característica esencial de la invención la estructura Markush de la fórmula (I) y conserva las reivindicaciones adicionales, añadidas con motivo del memorial de fecha 11/08/2004 – cláusulas 50 a 103 -. No obstante, olvida el solicitante que la Circular Única emitida por la Superintendencia de Industria y Comercio, en el capítulo quinto, numeral 5.2.4, relacionado con instrucciones sobre la aplicación del Tratado de Cooperación en materia de Patentes (PCT), señala que dentro de los requisitos a cumplir para que la solicitud ingrese a trámite ante la oficina nacional competente se encuentra la presentación de una copia de la solicitud internacional tal como fue presentada, con el contenido prescrito para las traducciones en el punto 5.2.5 de dicha Circular.

5. Conclusión

En consecuencia, no es posible aceptar las modificaciones que además de constituir adición de materia, amplían el objeto inicialmente presentado ante esta Dependencia y alteran sustancialmente el alcance de la invención

CONCEPTO TÉCNICO No. 1545	**EXAMINADOR TÉCNICO** Código No. 202044