COMPUESTOS ANTIVIRALES

INCORPORACIÓN COMO REFERENCIA A CUALESQUIERA SOLICITUDES DE PRIORIDAD

Todas y cada una de las solicitudes para las que se identifica una reivindicación de prioridad extranjera o doméstica, por ejemplo, en la hoja de datos de la solicitud o solicitud como se presentó con la presente solicitud, se incorporan en la presente descripción como referencia de acuerdo con 37 CFR 1.57, y las Normas 4.18 y 20.6, que incluyen las solicitudes provisionales de los EE. UU. núms. 63/203.135, presentada el 9 de julio de 2021, 63/261.480, presentada el 22 de septiembre de 2021, 63/264.212, presentada el 17 de noviembre de 2021, 63/265.479, presentada el 15 de diciembre de 2021 y 63/268.052, presentada el 15 de febrero de 2022, cada una de las cuales se incorpora como referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES

Campo

La presente solicitud se relaciona con los campos de química, bioquímica y medicina. En la presente descripción se describen compuestos de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, composiciones

farmacéuticas que incluyen un compuesto descrito en la presente descripción (que incluye sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto descrito en la presente descripción) y métodos para sintetizarlas. En la presente descripción también se describen los métodos para tratar enfermedades y/o afecciones con un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Descripción

Un virus de ARN monocatenario de sentido positivo (virus de ARNmc+) es un virus que usa ARN monocatenario de sentido positivo como su material genético. Los virus de ARN monocatenario de sentido positivo pueden estar envueltos o no envueltos. El Coronaviridae, Picornaviridae y Norvirus son cada uno un virus de ARNmc+. Se conoce que cada uno de los virus mencionados anteriormente infecta mamíferos, incluidos los seres humanos.

SUMARIO

Algunas modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Algunas modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con una composición farmacéutica que puede contener una cantidad efectiva de un compuesto

de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Algunas modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con un método para tratar una infección por coronavirus que puede incluir administrar a un sujeto identificado que padece de infección por coronavirus una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción. Otras modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción para el uso para tratar una infección por coronavirus.

Algunas modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con un método para inhibir la replicación de un coronavirus que puede incluir poner en contacto una célula infectada con el coronavirus con una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, o una composición farmacéutica

que incluye una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción. Otras modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción para el uso para inhibir la replicación de un coronavirus.

Algunas modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con un método para tratar una infección por picornavirus que puede incluir administrar a un sujeto identificado que padece de infección por picornavirus una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción. Otras modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

como se describe en la presente descripción para el uso para tratar una infección por picornavirus.

Algunas modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con un método para inhibir la replicación de un picornavirus que puede incluir poner en contacto una célula infectada con el picornavirus con una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción. Otras modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción para el uso para inhibir la replicación de un picornavirus.

Algunas modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con un método para tratar una infección por norovirus que puede incluir administrar a un sujeto identificado que padece de infección por norovirus una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, o una composición farmacéutica

que incluye una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción. Otras modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción para el uso para tratar una infección por norovirus.

Algunas modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con un método para inhibir la replicación de un norovirus que puede incluir poner en contacto una célula infectada con el norovirus con una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción. Otras modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

como se describe en la presente descripción para el uso para inhibir la replicación de un norovirus.

Estas otras modalidades se describen con mayor detalle más abajo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Los virus Coronaviridae son una familia de virus de ARN esféricos monocatenarios de cadena positiva y envueltos. Los coronavirus se nombran por los picos similares a la corona en su superficie. La familia Coronaviridae incluye dos subfamilias, Coronavirus y Torovirus. El género Coronavirus tiene una nucleocápside helicoidal, y el género Torovirus tiene una nucleocápside tubular. La familia virus Coronaviridae incluye coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), SARS y SARS-CoV-2.

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) (también conocida como nueva neumonía por coronavirus o enfermedad respiratoria aguda por coronavirus 2019) es una enfermedad infecciosa causada por el virus del síndrome respiratorio grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (también conocida como nuevo coronavirus 2019, o 2019-nCoV). La enfermedad se identificó por primera vez en diciembre de 2019 y se propagó a nivel mundial, causando una pandemia. Los síntomas de COVID-19 incluyen fiebre, tos, dificultad para respirar, fatiga, dolor de cabeza, pérdida de olfato, congestión nasal, dolor de garganta, tos con esputo, dolor en músculos o articulaciones, escalofríos, náuseas, vómitos, y diarrea. En casos severos, los síntomas pueden incluir dificultad para despertarse, confusión, cara o labios azulados, tos con sangre, disminución del recuento de

glóbulos blancos, e insuficiencia renal. Las complicaciones pueden incluir neumonía, sepsis viral, síndrome de dificultad respiratoria aguda, e insuficiencia renal.

El COVID-19 es especialmente amenazante para la salud pública. El virus es altamente contagioso, y los estudios actualmente indican que puede ser transmitido por portadores asintomáticos o por aquellos que son presintomáticos. De la misma manera, la etapa inicial de la enfermedad avanza lo suficientemente lento como para que los portadores a menudo no se den cuenta de que están infectados, lo que los lleva a exponer a muchos otros al virus. La combinación de la facilidad de transmisión del COVID-19, su alta tasa de hospitalización de víctimas, y su tasa de mortalidad hacen que el virus sea un riesgo sustancial para la salud pública, especialmente para países sin un sistema de atención médica equipado para proporcionar atención de apoyo a un número de pacientes de nivel pandémico. Todavía no existe una vacuna o tratamiento antiviral específico para el COVID-19 y, en consecuencia, existe una necesidad apremiante de tratamientos o curas.

El SARS-CoV-2 no es el único coronavirus que causa enfermedades. Es un β-coronavirus, un género de coronavirus que incluye otros patógenos humanos, que incluyen el SARS-CoV (el agente causante de SARS), el MERS-CoV (el agente causante de MERS), y el HCoV-OC43 (un agente causante del resfriado común). La infectividad de estos virus, y la

gravedad de las enfermedades que causan varían ampliamente. El β-coronavirus también puede manifestarse como infecciones zoonóticas, propagarse hacia y desde humanos y animales. Adicionalmente, especies no humanas tales como camellos, murciélagos, tigres, primates no humanos, y conejos pueden ser susceptibles al β-coronavirus. En consecuencia, existe una necesidad apremiante de tratamientos o curas para múltiples coronavirus.

La presente descripción proporciona moléculas útiles contra los coronavirus, y especialmente contra el SARS-CoV-2, el agente causante del COVID-19 en humanos. En consecuencia, la presente descripción satisface la necesidad en la técnica de compuestos que puedan tratar o prevenir de forma segura y efectiva infecciones por coronavirus en los seres humanos.

Los picornavirus son una familia de virus sin envoltura de ARN de cadena positiva. Un picornavirus tiene 60 subunidades idénticas (vértices) que contienen cinco protómeros. Cada protómero está formado por una copia de cuatro proteínas, denominadas VP1, VP2, VP3 y VP4. Existen varios géneros de picornavirus, que incluyen Enterovirus, Aftovirus, Cardiovirus, y Hepatovirus. Los enterovirus conocidos que infectan a los seres humanos incluyen, pero no se limitan a, Rinovirus A, Rinovirus B, Rinovirus C, Coxsackievirus A, Coxsackievirus B y Poliovirus. No existe

un tratamiento específico para una infección por picornavirus.

Los norovirus son virus sin envoltura de ARN monocatenario de sentido positivo que pertenecen a la familia Caliciviridae. Los norovirus frecuentemente se transmiten por vía fecal-oral y son una causa común de gastroenteritis. Los sujetos infectados pueden experimentar náuseas, diarrea sin sangre, vómitos y/o dolor abdominal. Quienes padecen una infección por norovirus pueden deshidratarse gravemente y requerir atención médica. Al igual que con una infección por picornavirus, no existe un tratamiento específico para una infección por norovirus. En consecuencia, existe la necesidad de compuestos que traten o prevengan eficazmente una infección por picornavirus y/o norovirus.

Definiciones

A menos que se defina de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción tienen el mismo significado que entiende comúnmente el experto en la técnica. Todas las patentes, solicitudes, solicitudes publicadas y otras publicaciones mencionadas en la presente descripción se incorporan como referencia en su totalidad, a menos que se especifique de cualquier otra manera. En caso de existir una pluralidad de definiciones para un término de la presente

descripción, prevalecen las contenidas en esta sección, a menos que se especifique de cualquier otra manera.

Cuando un grupo se describe como “opcionalmente sustituido”, ese grupo puede estar sustituido o no sustituido con uno o más de los sustituyentes indicados. De la misma manera, cuando un grupo se describe como “sustituido o no substituido”, si está sustituido, el o los sustituyentes pueden seleccionarse de uno o más de los sustituyentes indicados. Si no se indican sustituyentes, significa que el grupo “opcionalmente sustituido” o “sustituido” indicado puede sustituirse con uno o más grupo(s) (tal como 1, 2, o 3) seleccionados individual e independientemente de deuterio, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo), heterociclil(alquilo), hidroxi, alcoxi, acilo, ciano, halógeno, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, O-carboxi, C-amido(alquilo), isocianato, tiocianato, nitro, azido, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido, un amino, una amina monosustituida y una amina disustituida.

Como se usa en la presente descripción, “C_a a C_b”, en el que “a” y “b” son enteros, se refiere a la cantidad de átomos de carbono en un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, o la cantidad de átomos de carbono en el anillo de un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo. Es decir, el alquilo, alquenilo, alquinilo, anillo del cicloalquilo, anillo del cicloalquenilo, anillo del arilo, anillo del heteroarilo o anillo del heterociclilo pueden contener de “a” a “b”, inclusive, átomos de carbono. Por lo tanto, por ejemplo, un grupo “alquilo C_1 a C_4” se refiere a todos los grupos alquilo que tienen de 1 a 4 carbonos, es decir, CH_3-, CH_3CH_2-, $CH_3CH_2CH_2$-, $(CH_3)_2CH$-, $CH_3CH_2CH_2CH_2$-, $CH_3CH_2CH(CH_3)$- y $(CH_3)_3C$-. Si no se designa “a” y “b” con respecto a un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, debe asumirse el rango más amplio descrito en estas definiciones.

Como se usa en la presente descripción, “alquilo” se refiere a una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada que comprende un grupo hidrocarburo completamente saturado (sin enlaces dobles o triples). El grupo alquilo puede tener 1 a 20 átomos de carbono (siempre que aparezca en la presente descripción, un rango numérico tal como “1 a 20” se refiere a cada número entero en el rango dado; *p. ej.*, “1 a 20 átomos de carbono” significa que el grupo alquilo puede consistir

en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, *etc.*, hasta y que incluye 20 átomos de carbono, aunque la presente definición también abarca el caso del término “alquilo” donde no se designa ningún rango numérico). El grupo alquilo también puede ser un alquilo de tamaño medio que tiene 1 a 10 átomos de carbono. El grupo alquilo también podría ser un alquilo inferior que tiene 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo de los compuestos puede denominarse “alquilo C_1-C_4” o denominaciones similares. A manera de ejemplo solamente, “alquilo C_1-C_4” indica que hay uno a cuatro átomos de carbono en la cadena alquilo, es decir, la cadena alquilo se selecciona de metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y t-butilo. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero de ninguna manera se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo y hexilo. El grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido.

Como se usa en la presente descripción, “alquenilo” se refiere a un grupo alquilo que contiene uno o más enlaces dobles en la cadena de hidrocarburos lineal o ramificada. La longitud de un alquenilo puede variar. Por ejemplo, el alquenilo puede ser un alquenilo C_{2-4}, alquenilo C_{2-6} o alquenilo C_{2-8}. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen alenilo, vinilmetilo y etenilo. Un grupo alquenilo puede estar sustituido o no sustituido.

Como se usa en la presente descripción, “alquinilo” se refiere a un grupo alquilo que contiene uno o más enlaces triples en la cadena de hidrocarburos lineal o ramificada. La longitud de un alquinilo puede variar. Por ejemplo, el alquinilo puede ser un alquinilo C_{2-4}, alquinilo C_{2-6} o alquinilo C_{2-8}. Los ejemplos de alquinilos incluyen etinilo y propinilo. Un grupo alquinilo puede estar sustituido o no sustituido.

Como se usa en la presente descripción, “cicloalquilo” se refiere a un sistema de anillos hidrocarbonados mono o policíclicos completamente saturados (sin enlaces dobles o triples). Cuando se compone de dos o más anillos, los anillos pueden unirse entre sí en forma fusionada o espiro. Los grupos cicloalquilo pueden contener 3 a 10 átomos en el(los) anillo(s). 3 a 8 átomos en el(los) anillo(s) o 3 a 6 átomos en el(los) anillo(s). Un grupo cicloalquilo puede estar sustituido o no sustituido. Los grupos cicloalquilo típicos incluyen, pero de ninguna manera se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

Como se usa en la presente descripción, “cicloalquenilo” se refiere a un sistema de anillos hidrocarbonados mono o policíclicos que contiene uno o más enlaces dobles en al menos un anillo; aunque, si hay más de uno, los enlaces dobles no pueden formar un sistema de electrones pi totalmente deslocalizados a lo largo de todos

los anillos (de cualquier otra manera, el grupo sería “arilo”, como se define en la presente descripción). Cuando están compuestos de dos o más anillos, los anillos pueden conectarse entre sí en una forma fusionada o espiro. Un cicloalquenilo pueden contener 3 a 10 átomos en el(los) anillos o 3 a 8 átomos en el(los) anillos. Un grupo cicloalquenilo puede estar sustituido o no sustituido.

Como se usa en la presente descripción, “arilo” se refiere a un sistema de anillos aromáticos carbocíclicos (solo carbono) monocíclicos o policíclicos (que incluye sistemas de anillos fusionados donde dos anillos carbocíclicos comparten un enlace químico) que tiene un sistema de electrones pi totalmente deslocalizados a lo largo de todos los anillos. El número de átomos de carbono en un grupo arilo puede variar. Por ejemplo, el grupo arilo puede ser un grupo arilo C_6-C_{14}, un grupo arilo C_6-C_{10}, o un grupo arilo C_6. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, benceno, naftaleno y azuleno. Un grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido.

Como se usa en la presente descripción, “heteroarilo” se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico, bicíclico y tricíclico (un sistema de anillo con un sistema de electrones pi totalmente deslocalizados) que contiene uno o más heteroátomos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos), es decir, un elemento diferente de carbono, que incluye, pero no se limita a, nitrógeno,

oxígeno y azufre. El número de átomos en el o los anillos de un grupo heteroarilo puede variar. Por ejemplo, el grupo heteroarilo puede contener 4 a 14 átomos en el o los anillos, 5 a 10 átomos en el o los anillos o 5 a 6 átomos en el o los anillos. Además, el término “heteroarilo” incluye sistemas de anillos condensados donde dos anillos, tales como al menos un anillo arilo y al menos un anillo heteroarilo, o al menos dos anillos heteroarilo, comparten al menos un enlace químico. Los ejemplos de anillos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, furano, furazano, tiofeno, benzotiofeno, ftalazina, pirrol, oxazol, benzoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, tiazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, benzotiazol, imidazol, benzimidazol, indol, indazol, pirazol, benzopirazol, isoxazol, benzoisoxazol, isotiazol, triazol, benzotriazol, tiadiazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, purina, pteridina, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, cinolina y triazina. Un grupo heteroarilo puede estar sustituido o no sustituido.

Como se usa en la presente descripción, “heterociclilo” se refiere a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico y tricíclico, en donde los átomos de carbono junto con de 1 a 5 heteroátomos constituyen dicho sistema de anillo. Un heterociclo puede contener opcionalmente uno o más enlaces insaturados situados de tal manera, sin embargo, que no se crea un sistema de electrones pi totalmente deslocalizados a

lo largo de todos los anillos. El número de átomos en el o los anillos de un grupo heterociclilo puede variar. Por ejemplo, el grupo heterociclilo puede contener 4 a 14 átomos en el o los anillos, 5 a 10 átomos en el o los anillos o 5 a 6 átomos en el o los anillos. El o los heteroátomos son elementos diferentes de carbono que incluyen, pero no se limitan a, oxígeno, azufre y nitrógeno. Un heterociclo puede contener, además, una o más funcionalidades carbonilo o tiocarbonilo, de manera que la definición incluye sistemas oxo y sistemas tio, tales como lactamas, lactonas, imidas cíclicas, tioimidas cíclicas y carbamatos cíclicos. Cuando están compuestos de dos o más anillos, los anillos pueden estar conectados entre sí en una manera fundida. Además, puede cuaternizarse cualquier nitrógeno en un heterociclilo. Los grupos heterociclilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los ejemplos de tales grupos “heterociclilo” incluyen, pero no se limitan a, 1,3-dioxina, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,2-dioxolano, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxolano, 1,3-oxatiano, 1,4-oxatiina, 1,3-oxatiolano, 1,3-ditiol, 1,3-ditiolano, 1,4-oxatiano, tetrahidro-1,4-tiazina, 2H-1,2-oxazina, maleimida, succinimida, ácido barbitúrico, ácido tiobarbitúrico, dioxopiperazina, hidantoína, dihidrouracilo, trioxano, hexahidro-1,3,5-triazina, imidazolina, imidazolidina, isoxazolina, isoxazolidina, oxazolina, oxazolidina, oxazolidinona, tiazolina, tiazolidina, morfolina, oxirano, piperidina N-óxido, piperidina,

piperazina, pirrolidina, pirrolidona, pirrolidiona, 4-piperidona, pirazolina, pirazolidina, 2-oxopirrolidina, tetrahidropirano, 4H-pirano, tetrahidrotiopirano, tiamorfolina, tiamorfolina sulfóxido, tiamorfolina sulfona y sus análogos benzofusionados (p. ej., benzimidazolidinona, tetrahidroquinolina y 3,4-metilendioxifenilo).

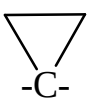
Como se usa en la presente descripción, “cicloalquil(alquilo)” se refiere a un grupo cicloalquilo conectado, como un sustituyente, por medio de un grupo alquileno inferior. El grupo alquileno y cicloalquilo inferior de un cicloalquil(alquilo) puede estar sustituido o no sustituido. Un grupo cicloalquil(alquilo) puede estar no sustituido o uno sustituido.

Como se usa en la presente descripción, “aril(alquilo)” se refieren a un grupo arilo conectado, como un sustituyente, por medio de un grupo alquileno inferior. El grupo alquileno y arilo inferior de un aril(alquilo) puede estar sustituido o no sustituido. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-fenil(alquilo), 3-fenil(alquilo) y naftil(alquilo).

Como se usa en la presente descripción, “heteroaril(alquilo)” se refiere a un grupo heteroarilo conectado, como un sustituyente, por medio de un grupo alquileno inferior. El grupo alquileno y heteroarilo inferior de heteroaril(alquilo) puede estar sustituido o no sustituido. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, 2-

tienil(alquilo), 3-tienil(alquilo), furil(alquilo), tienil(alquilo), pirrolil(alquilo), piridil(alquilo), isoxazolil(alquilo), imidazolil(alquilo) y sus análogos benzo-fusionados.

Un “heterociclil(alquilo)” se refiere a un grupo heterocíclico conectado, como un sustituyente, por medio de un grupo alquileno inferior. El alquileno inferior y el heterociclilo de un heterociclil(alquilo) pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, tetrahidro-2H-piran-4-il(metilo), piperidin-4-il(etilo), piperidin-4-il(propilo), tetrahidro-2H-tiopiran-4-il(metilo) y 1,3-tiazinan-4-il(metilo).

Los “grupos alquileno inferiores” son grupos de anclaje $-CH_2-$ de cadena lineal que forman enlaces para conectar fragmentos moleculares por medio de sus átomos de carbono terminales. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metileno ($-CH_2-$), etileno ($-CH_2CH_2-$), propileno ($-CH_2CH_2CH_2-$) y butileno ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$). Un grupo alquileno inferior puede sustituirse al reemplazar uno o más hidrógenos del grupo alquileno inferior con uno o varios sustituyentes enumerados bajo la definición de “sustituido”. Además, cuando se sustituye un grupo alquileno inferior, el alquileno inferior puede sustituirse reemplazando ambos hidrógenos en el mismo carbono con un grupo cicloalquilo (*p. ej.*, ).

Como se usa en la presente descripción, “alcoxi” se refiere a la Fórmula –OR en donde R es un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un arilo, heteroarilo, un heterociclilo, un cicloalquil(alquilo), un aril(alquilo), un heteroaril(alquilo) o un heterociclil(alquilo) como se define en la presente descripción. Una lista no limitante de alcoxis son metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxi (isopropoxi), n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, fenoxi y benciloxi. En algunos casos, un alcoxi puede ser un –OR, en donde R es un alquilo C_{1-4} no sustituido. Un alcoxi puede estar sustituido o no sustituido.

Como se usa en la presente descripción, “acilo” se refiere a un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un arilo, un heteroarilo, un heterociclilo, un aril(alquilo), un heteroaril(alquilo) o un heterociclil(alquilo) conectado, como sustituyentes, por medio de un grupo carbonilo. Los ejemplos incluyen formilo, acetilo, propanoilo, benzoilo y acrilo. Un acilo puede estar sustituido o no sustituido.

Como se usa en la presente descripción, “haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados por un halógeno (p. ej., monohaloalquilo, dihaloalquilo y trihaloalquilo). Tales grupos incluyen, pero no se limitan a, clorometilo, fluorometilo, difluorometilo,

trifluorometilo, 1-cloro-2-fluorometilo y 2-fluoroisobutilo. Un haloalquilo puede estar sustituido o no sustituido.

Como se usa en la presente descripción, “haloalcoxi” se refiere a un grupo O-alquilo y grupo O-cicloalquilo monocíclico en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados por un halógeno (p. ej., monohaloalcoxi, dihaloalcoxi y trihaloalcoxi). Tales grupos incluyen, pero no se limitan a, clorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 1-cloro-2-fluorometoxi, 2-fluoroisobutoxi, ciclopropilo sustituido con cloro, ciclopropilo sustituido con fluoro, ciclobutilo sustituido con cloro y ciclobutilo sustituido con fluoro. En algunos casos, un haloalcoxi puede ser -OR, en donde R es un alquilo C_{1-4} sustituido con 1, 2 o 3 halógenos. Un haloalcoxi puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo “sulfenilo” se refiere a un grupo “-SR” en el cual R puede ser hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un arilo, un heteroarilo, un heterociclilo, un aril(alquilo), un heteroaril(alquilo) o un heterociclil(alquilo). Un sulfenilo puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo “sulfinilo” se refiere a un grupo “-S(=O)-R” en el cual R puede ser el mismo que el definido con respecto a sulfenilo. Un sulfinilo puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo “sulfonilo” se refiere a un grupo “SO_2R” en el cual R puede ser el mismo que el definido con respecto a sulfenilo. Un sulfonilo puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo “O-carboxi” se refiere a un grupo “RC(=O)O–” en el cual R puede ser hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un arilo, un heteroarilo, un heterociclilo, un aril(alquilo), un heteroaril(alquilo) o un heterociclil(alquilo), como se define en la presente descripción. Un O-carboxi puede estar sustituido o no sustituido.

Los términos “éster” y “C-carboxi” se refieren a un grupo “–C(=O)OR” en el cual R puede ser el mismo que el definido con respecto a O-carboxi. Un éster y C-carboxi pueden estar sustituidos o no sustituidos.

Un grupo “tiocarbonilo” se refiere a un grupo “–C(=S)R” en el cual R puede ser el mismo que el definido con respecto a O-carboxi. Un tiocarbonilo puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo “trihalometanosulfonilo” se refiere a un grupo “X_3CSO_2–” en donde cada X es un halógeno.

Un grupo “trihalometanosulfonamido” se refiere a un grupo “$X_3CS(O)_2N(R_A)$–” en donde cada X es un halógeno, y R_A es hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un arilo, un

heteroarilo, un heterociclilo, un aril(alquilo), un heteroaril(alquilo) o un heterociclil(alquilo).

Como se usa en la presente descripción, el término “amino” se refiere a un grupo $–NH_2$.

Como se usa en la presente descripción, el término “hidroxi” se refiere a un grupo –OH.

Un grupo “ciano” se refiere a un grupo “–CN”.

Como se usa en la presente descripción, el término “azido” se refiere a un grupo $–N_3$.

Un grupo “isocianato” se refiere a un grupo “–NCO”.

Un grupo “tiocianato” se refiere a un grupo “–SCN”.

Un grupo “isotiocianato” se refiere a un grupo “–NCS”.

Un grupo “mercapto” se refiere a un grupo “–SH”.

Un grupo “carbonilo” se refiere a un grupo –C(=O)–.

Un grupo “S-sulfonamido” se refiere a un grupo “$–SO_2N(R_AR_B)$” en el cual R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un arilo, un heteroarilo, un heterociclilo, un aril(alquilo), un heteroaril(alquilo) o un heterociclil(alquilo). Un S-sulfonamido puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo “N-sulfonamido” se refiere a un grupo “$RSO_2N(R_A)–$” en el cual R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un

cicloalquilo, un cicloalquenilo, un arilo, un heteroarilo, un heterociclilo, un aril(alquilo), un heteroaril(alquilo) o un heterociclil(alquilo). Un N-sulfonamido puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo "O-carbamilo" se refiere a un grupo "–$OC(=O)N(R_AR_B)$" en el cual R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un arilo, un heteroarilo, un heterociclilo, un aril(alquilo), un heteroaril(alquilo) o un heterociclil(alquilo). Un O-carbamilo puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo "N-carbamilo" se refiere a un grupo "$ROC(=O)N(R_A)$–" en el cual R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un arilo, un heteroarilo, un heterociclilo, un aril(alquilo), un heteroaril(alquilo) o un heterociclil(alquilo). Un N-carbamilo puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo "–$OC(=S)\text{-}N(R_AR_B)$" en el cual R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un arilo, un heteroarilo, un heterociclilo, un aril(alquilo), un heteroaril(alquilo) o un heterociclil(alquilo). Un O-tiocarbamilo puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo “N-tiocarbamilo” se refiere a un grupo “ROC(=S)N(R_A)–” en el cual R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un arilo, un heteroarilo, un heterociclilo, un aril(alquilo), un heteroaril(alquilo) o un heterociclil(alquilo). Un N-tiocarbamilo puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo “C-amido” se refiere a un grupo “–C(=O)N(R_AR_B)” en el cual R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un arilo, un heteroarilo, un heterociclilo, un aril(alquilo), un heteroaril(alquilo) o un heterociclil(alquilo). Un C-amido puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo “N-amido” se refiere a un grupo “RC(=O)N(R_A)–” en el cual R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un arilo, un heteroarilo, un heterociclilo, un aril(alquilo), un heteroaril(alquilo) o un heterociclil(alquilo). Un N-amido puede estar sustituido o no sustituido.

Una “amina monosustituida” se refiere a un “–NHR_A” en el que R_A puede ser independientemente un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un arilo, un heteroarilo, un heterociclilo, un aril(alquilo),

un heteroaril(alquilo) o un heterociclil(alquilo). Una amina monosustituida puede estar sustituida o no sustituida. En algunos casos, una amina monosustituida puede ser $-NHR_A$, en donde R_A puede ser un alquilo C_{1-6} no sustituido o un bencilo no sustituido o uno sustituido.

Una "amina disustituida" se refiere a un "$-NR_AR_B$" en el que R_A y R_B pueden ser independientemente un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un arilo, un heteroarilo, un heterociclilo, un aril(alquilo), un heteroaril(alquilo) o un heterociclil(alquilo). Una amina monosustituida puede estar sustituida o no sustituida. En algunos casos, una amina monosustituida puede ser $-NR_AR_B$, en la que R_A y R_B pueden ser independientemente un alquilo C_{1-6} no sustituido o un bencilo no sustituido o uno sustituido.

Un grupo "cetoamida" se refiere a un grupo $-C(=O)-C(=O)N(R_AR_B)$ en el cual R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un arilo, un heteroarilo, un heterociclilo, un aril(alquilo), un heteroaril(alquilo) o un heterociclil(alquilo). Una cetoamida puede estar sustituida o no sustituida.

Como se usa en la presente descripción, el término "átomo de halógeno" o "halógeno" significa cualquiera de los átomos radioestables de la columna 7 de la tabla periódica de los elementos, tal como, flúor, cloro, bromo y yodo.

Donde la cantidad de sustituyentes no se especifica (p. ej., haloalquilo), puede haber uno o más sustituyentes presentes. Por ejemplo, “haloalquilo” puede incluir uno o más halógenos iguales o diferentes. Como otro ejemplo, “alcoxifenilo C_1-C_3” puede incluir uno o más grupos alcoxi iguales o diferentes que contienen uno, dos o tres átomos.

Como se usan en la presente descripción, las abreviaturas para cualesquiera grupos protectores, aminoácidos y otros compuestos, son, a menos que se indique de otra manera, de acuerdo con su uso común, abreviaturas reconocidas, o la nomenclatura de la IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (ver, Biochem. 11:942-944 (1972)).

El término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal de un compuesto que no causa irritación significativa a un organismo al cual se administra y no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto. En algunas modalidades, la sal es una sal de adición ácida del compuesto. Las sales farmacéuticas pueden obtenerse mediante la reacción de un compuesto con ácidos inorgánicos tales como ácido halohídrico (p. ej., ácido clorhídrico o ácido bromhídrico), ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Las sales farmacéuticas también pueden obtenerse mediante la reacción de un compuesto con un ácido orgánico tal como ácidos sulfónicos o carboxílicos alifáticos o aromáticos, por ejemplo, ácido fórmico, acético, succínico, láctico, málico, tartárico,

cítrico, ascórbico, nicotínico, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluenosulfónico, salicílico o ácido naftalensulfónico. Las sales farmacéuticas también pueden obtenerse mediante la reacción de un compuesto con una base para formar una sal tal como una sal de amonio, una sal de metal alcalino, tal como una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, tal como una sal de calcio o magnesio, una sal de bases orgánicas tales como diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina, alquilamina C_1-C_7, ciclohexilamina, trietanolamina, etilendiamina, y sales con aminoácidos tales como arginina y lisina.

A menos que se indique expresamente de cualquier otra manera, los términos y frases usados en esta solicitud y las variaciones de estos, especialmente en las reivindicaciones adjuntas, deben interpretarse como sin límites determinados, a diferencia de limitantes. Como ejemplos de lo anterior, el término ‘que incluye/n’ debe interpretarse como ‘que incluye/n, sin limitarse a’, ‘que incluye/n, pero no se limita/n a’, o lo similar; como se usa en la presente descripción, el término ‘que comprende/n’ es sinónimo de ‘que incluye/n’, ‘que contiene/n’, o ‘caracterizado/s por’, y es inclusivo o sin límites determinados, y no excluye elementos o etapas de método adicionales no mencionados; el término ‘que tiene/n’

debería interpretarse como ‘que tiene/n al menos’; el término ‘que incluye’ debe interpretarse como ‘que incluye, pero no se limita a’; el término ‘ejemplo’ se usa para proporcionar casos ilustrativos del elemento en cuestión, no una lista exhaustiva o limitante de este; Además, el término “que comprende/n” debe interpretarse como sinónimo de las frases “que tiene/n al menos” o “que incluye/n al menos”. Cuando se usa en el contexto de un Compuesto o composición, el término “que comprende” significa que el Compuesto o composición incluye al menos las características o componentes mencionados, pero también pueden incluir características o componentes adicionales.

Con respecto al uso de sustancialmente cualquier término plural y/o singular en la presente descripción, los expertos en la técnica pueden trasladar del plural al singular y/o del singular al plural según lo adecuado al contexto y/o aplicación. Por razones de claridad, en la presente descripción pueden establecerse expresamente diversas permutaciones singular/plural. El artículo indefinido “un” o “una” no excluye una pluralidad.

Se entiende que, en cualquier compuesto descrito en la presente descripción con uno o más centros quirales, si no se indica expresamente una estereoquímica absoluta, entonces cada centro puede ser independientemente de configuración (R) o configuración (S) o una mezcla de

estas. Por lo tanto, los compuestos proporcionados en la presente descripción pueden ser enantioméricamente puros, enantioméricamente enriquecidos, mezcla racémica, diaestereoméricamente puros, diaestereoméricamente enriquecidos, o una mezcla estereoisomérica. Además se entiende que en cualquier compuesto descrito en la presente descripción con uno o más enlaces dobles que genera isómeros geométricos que pueden definirse como E o Z, cada enlace doble puede ser independientemente E o Z o una mezcla de estos. De la misma manera, se entiende que en cualquier compuesto descrito también quedan incluidas todas las formas tautoméricas.

Se entiende que cuando los compuestos descritos en la presente descripción tienen valencias libres, entonces las valencias deben ocuparse con hidrógeno o isótopos de este, p. ej., hidrógeno 1 (protio) e hidrógeno 2 (deuterio).

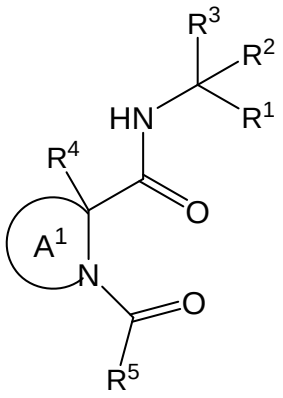
Se entiende que los compuestos descritos en la presente descripción pueden marcarse isotópicamente. La sustitución con isótopos tales como deuterio puede permitir ciertas ventajas terapéuticas obtenidas de una mayor estabilidad metabólica, tal como, por ejemplo, un aumento de la vida media *in vivo* o una disminución de los requisitos de dosificación. Cada elemento químico representado en la estructura de un compuesto puede incluir cualquier isótopo de dicho elemento. Por ejemplo, en la estructura de un compuesto, un átomo de hidrógeno puede

describirse o entenderse explícitamente como presente en el compuesto. En cualquier posición del compuesto que un átomo de hidrógeno pueda estar presente, el átomo de hidrógeno puede ser cualquier isótopo de hidrógeno, que incluye, pero no se limita a, hidrógeno 1 (protio) e hidrógeno 2 (deuterio). Por lo tanto, en la presente descripción la referencia a un compuesto abarca todas las formas isotópicas posibles, a menos que el contexto lo indique claramente de cualquier otra manera.

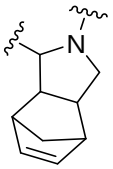
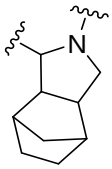
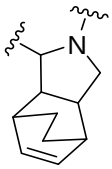
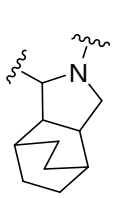
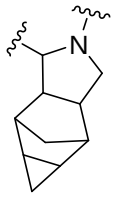
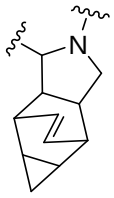
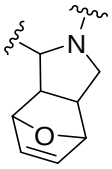
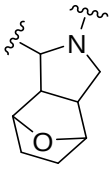
Donde se proporciona un rango de valores, se entiende que el límite superior e inferior, y cada valor intermedio entre el límite superior e inferior del rango, quedan comprendidos dentro de las modalidades.

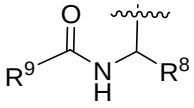
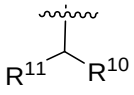
Compuestos

Algunas modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde: El anillo A^1 puede ser  ,  ,  ,  ,  ,  ,  y  , y en donde el anillo A^1 puede sustituirse opcionalmente con una o más entidades independientemente seleccionadas de =O, $=CH_2$, deuterio, halógeno, hidroxi, un alquilo C_{1-4} no sustituido, un haloalquilo C_{1-4} no sustituido, un alquenilo C_{2-4} no sustituido y un cicloalquilo monocíclico C_{3-6} no sustituido o uno sustituido; R^1 puede seleccionarse de ciano, un alquinilo C_{2-5} no sustituido o uno sustituido, un acilo no sustituido o uno sustituido, una cetoamida no sustituida o sustituida, $–CH(OH)-(S(=O)_2-O^-)$, $–CH(OH)((P=O)(OR^6)_2)$ y $–C(=O)CH_2-O-((P=O)(OR^7)_2)$; cada R^6 y cada R^7 puede ser independientemente hidrógeno, un alquilo C_{1-6} no sustituido, un alquenilo C_{2-6} no sustituido, un haloalquilo C_{1-6} no sustituido, un arilo no sustituido o uno sustituido o aril(alquilo C_{1-4}) no sustituido o uno sustituido. R^2 puede ser hidrógeno, deuterio o halógeno; R^3 puede ser un heterociclil(alquilo C_{1-4}) que contiene nitrógeno monocíclico no sustituido o uno sustituido, un heterociclil(alquilo C_{1-4}) que contiene nitrógeno bicíclico no sustituido o uno sustituido o un heteroaril(alquilo C_{1-}

$_4$) que contiene nitrógeno monocíclico no sustituido o uno sustituido; R^4 puede ser hidrógeno, deuterio o halógeno. R^5 puede ser  ,  , un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico sustituido o un heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros sustituido; R^8 y R^{10} pueden seleccionarse independientemente de un alquilo C_{2-6} no sustituido o uno sustituido, un alquenilo C_{2-6} no sustituido o uno sustituido, un alquinilo C_{2-6} no sustituido o uno sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico no sustituido o uno sustituido, un cicloalquilo C_{5-8} bicíclico no sustituido o uno sustituido, un heterociclilo de 4 a 6 miembros monocíclico no sustituido o uno sustituido y un cicloalquilo C_{3-6}(CH2)– monocíclico no sustituido, en donde cuando el alquilo C_{2-6} está sustituido, el alquilo C_{2-6} puede estar sustituido 1, 2, 3 o 4 veces con un sustituyente seleccionado independientemente entre halógeno, ciano, un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico no sustituido o uno sustituido, un alcoxi C_{1-4} no sustituido y un haloalcoxi C_{1-4} no sustituido, o el alquilo C_{2-6} está sustituido de 1 a 13 veces con deuterio; en donde cuando el alquenilo C_{2-6}, el alquinilo C_{2-6}, el cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, el cicloalquilo C_{5-8} bicíclico y el heterociclilo de 4 a 6 miembros monocíclico están sustituidos, el alquenilo C_{2-6}, el alquinilo C_{2-6}, el cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, el cicloalquilo C_{5-8} bicíclico y el heterociclilo de 4 a 6

miembros monocíclico pueden estar sustituidos 1, 2, 3 o 4 veces con un sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, un alquilo C_{1-4} no sustituido, un alquenilo C_{2-4} no sustituido, un alquinilo C_{2-4} no sustituido, un haloalquilo C_{1-4} no sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico no sustituido o uno sustituido y un alcoxi C_{1-4} no sustituido; R^9 puede seleccionarse de un alquilo C_{1-6} no sustituido o uno sustituido, un haloalquilo C_{1-6} no sustituido o uno sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico no sustituido o uno sustituido, un cicloalquilo C_{6-5} bicíclico no sustituido o uno sustituido, un heteroarilo monocíclico no sustituido o uno sustituido y un heterociclilo monocíclico no sustituido o uno sustituido, en donde el C_{1-6} alquilo sustituido se sustituye 1 o 2 veces con un alcoxi C_{1-4} no sustituido, en donde el cicloalquilo C_{3-6} monocíclico sustituido se sustituye 1, 2, 3 o 4 veces con un sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, un alquilo C_{1-4} no sustituido, un alcoxi C_{1-4} no sustituido, un haloalquilo C_{1-4} no sustituido y un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico no sustituido, y en donde el haloalquilo C_{1-6} sustituido se sustituye 1 o 2 veces con un alcoxi C_{1-4} no sustituido; y R^{11} puede ser un heterociclilo de 4 a 6 miembros monocíclico opcionalmente sustituido, –$(NH)_m$–un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, –O–un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, –O–un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido

y –O–un cicloalquilo C_{3-8} (C_{1-4} alquilo) opcionalmente sustituido, en donde m puede ser 0 o 1.

El sustituyente R^1 puede tener diversas entidades. En algunas modalidades, R^1 puede ser una cetoamida no sustituida. En algunas modalidades, R^1 puede ser una cetoamida sustituida. La cetoamida puede tener la estructura $-C(=O)-C(=O)NR^{y1}R^{z1}$. En algunas modalidades, R^1 puede ser un acilo, por ejemplo, R^1 puede ser –C(=O)H, –C(=O)(un alquilo C_{1-4} no sustituido), –C(=O)(un bencilo no sustituido a uno sustituido), –C(=O)(un heteroarilo monocíclico no sustituido a uno sustituido) o –C(=O)(un heteroarilo bicíclico no sustituido a uno sustituido). En algunas modalidades, R^1 puede ser un acilo sustituido. El acilo para R^1 puede tener la estructura $-C(=O)R^{y2}$. Cuando el acilo está sustituido, los posibles grupos que pueden estar presentes en el acilo incluyen hidroxi, un alcoxi sustituido o no sustituido (tal como –O–(un alquilo C_{1-4} no sustituido), –O–(un cicloalquilo C_{3-6} no sustituido), un fenoxi sustituido o no sustituido o un benciloxi sustituido o no sustituido) o -O-(C=O)-(un alquilo C_{1-6} no sustituido). En algunas modalidades, R^1 puede estar no sustituido puede ser –C(=O)-N-sulfonamido.

R^{y1}, R^{y2} y R^{z1} pueden ser una variedad de grupos. En algunas modalidades, R^{y1}, R^{y2} y R^{z1} pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-8}, alquinilo C_{2-8}, cicloalquilo C_{3-8} (por ejemplo, un cicloalquilo C_{3-8} monocíclico), cicloalquenilo C_{3-8} (tal como

un cicloalquenilo C_{3-8} monocíclico), arilo (tal como fenilo o naftilo), heteroarilo (que incluye un heteroarilo monocíclico o bicíclico), heterociclilo (por ejemplo, un heterociclilo monocíclico o bicíclico), aril(alquilo) (tal como bencilo), heteroaril(alquilo) (que incluye un heteroaril(CH_2)– monocíclico y un (heteroaril(CH_2CH_2)–) monocíclico o heterociclil(alquilo) (tal como un heterociclil(CH_2)– monocíclico y un heterociclil(CH_2CH_2)– monocíclico), en donde cada uno de los grupos R^{y1}, R^{y2} y R^{z1} mencionados anteriormente puede estar no sustituido o uno sustituido. En algunas modalidades, R^{y1}, R^{y2} y R^{z1} pueden seleccionarse independientemente de H, alquilo C_{1-8}, un haloalquilo C_{1-4} no sustituido (que incluye $–CF_3$, $–CCl_3$, $–CHF_2$, $–C(CH_3)F_2$, $–CHCl_2$, $–CH_2F$, $–CH(CH_3)F$, $–CH_2CF_3$, $–CH_2Cl$, $–CH_2CH_2F$, $–CH_2CH_2Cl$, $–CH_2CH_2CH_2F$ y $–CH_2CH_2CH_2Cl$), –alquilo C_{1-4}(OH) (que incluye $–CH_2OH$, $–CH_2CH_2OH$ y $–CH(CH_3)OH$), –alquilo C_{1-4}(alcoxi C_{1-4}) (tal como $–CH_2O$(un alquilo C_{1-4} no sustituido) y $–CH_2CH_2O$(un alquilo C_{1-4} no sustituido)), –alquilo C_{1-4}-O-(un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico) (tal como $–CH_2O$(un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico), $–CH_2CH_2O$(un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico)), –alquilo C_{1-4}-O-(fenilo) (por ejemplo,$–CH_2O$(fenilo) y $–CH_2CH_2O$(fenilo)), –alquilo C_{1-4}-O-(heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros) (tal como ––CH_2O(heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros) y $–CH_2CH_2O$(heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros)), –alquilo C_{1-4}-O-(heterociclilo monocíclico de 5 a 6 miembros)

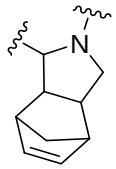
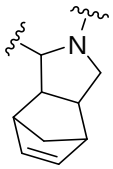
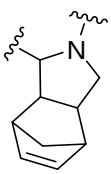
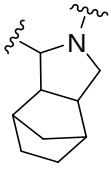
(por ejemplo, –CH_2O(heterociclilo monocíclico de 5 a 6 miembros) y –CH_2CH_2O(heterociclilo monocíclico de 5 a 6 miembros)), –alquilo C_{1-4}-O-(un cicloalquilo C_{3-6}(alquilo C_{1-4}) monocíclico (tal como –alquilo C_{1-4}-O-CH_2-(cicloalquilo C_{3-6} monocíclico) y –alquilo C_{1-4}-O-CH_2CH_2-(cicloalquilo C_{3-6} monocíclico)), –alquilo C_{1-4}-O-(bencilo) (por ejemplo, –CH_2O(bencilo) y –CH_2CH_2O(bencilo)), –alquilo C_{1-4}-O-(heteroaril(alquilo C_{1-4}) monocíclico de 5 a 6 miembros, –alquilo C_{1-4}-O-(heterociclil(alquilo C_{1-4}) monocíclico de 5 a 6 miembros, –alquilo C_{1-4}-O(C=O)(un alquilo C_{1-6} no sustituido) (por ejemplo, –CH_2O(C=O)(un alquilo C_{1-6} no sustituido)), un cicloalquilo C_{3-8} monocíclico (tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo), un heteroarilo monocíclico (tal como imidazol, 1,3,4-oxadiazol y piridinil), un heterociclilo monocíclico (por ejemplo, tetrahidrofurano y tetrahidropirano), un heteroarilo bicíclico (por ejemplo, benzotiazol, benzoimidazol y benzooxazol), un heterociclilo bicíclico, un cicloalquil(alquilo) C_{3-6} monocíclico, aril(alquilo) (tal como bencilo), heteroaril(alquilo) (por ejemplo, un heteroaril–(CH_2)– monocíclico, tal como piridinil–(CH_2)–) y heterociclil(alquilo) (por ejemplo, un heterociclil–(CH_2)– monocíclico), en donde cada uno de los grupos R^{y1}, R^{y2} y R^{z1} mencionados anteriormente puede estar no sustituido o sustituido.

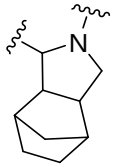
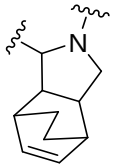
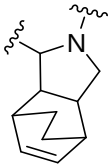
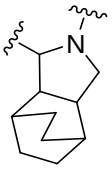
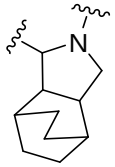
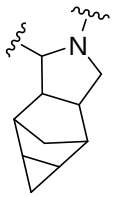
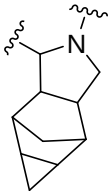
En algunas modalidades, R^1 puede ser $-C(=O)R^{y2}$, en donde R^{y2} puede ser –alquilo C_{1-4}(OH) (tales como $-CH_2OH$). En algunas modalidades, R^1 puede ser $-C(=O)-C(=O)NR^{y1}R^{z1}$; en donde R^{y1} puede ser H; y R^{z1} puede ser cualquiera de las entidades enumeradas para R^{z1} en el párrafo anterior. En algunas modalidades, R^1 puede ser $-C(=O)-C(=O)NR^{y1}R^{z1}$; en donde R^{y1} puede ser H; y R^{z1} puede ser un cicloalquilo C_{3-8} monocíclico (p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo).

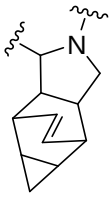
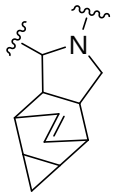
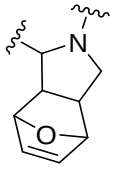
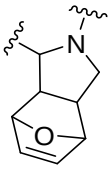
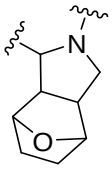
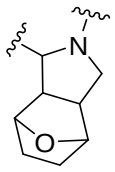
Las entidades de tipo profármaco y que contienen fosfato pueden estar presentes en R^1. En algunas modalidades, R^1 puede ser $-CH(OH)-(S(=O)_2-O^-)$. En otras modalidades, R^1puede ser $-CH(OH)((P=O)(OR^6)_2)$, en donde cada R^6 puede ser independientemente hidrógeno, un alquilo C_{1-6} no sustituido, un alquenilo C_{2-6} no sustituido, un haloalquilo C_{1-6} no sustituido, un arilo no sustituido o uno sustituido o un aril(alquilo C_{1-4}) no sustituido o uno sustituido. En aun otras modalidades, R^1 puede ser $-C(=O)CH_2-O-((P=O)(OR^7)_2)$, en donde cada R^7 puede ser independientemente hidrógeno, un alquilo C_{1-6} no sustituido, un alquenilo C_{2-6} no sustituido, un haloalquilo C_{1-6} no sustituido, un arilo no sustituido o uno sustituido o un aril(alquilo C_{1-4}) no sustituido o uno sustituido. Otros ejemplos de grupos R^6 y R^7 incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo (cadena lineal y ramificada), hexilo

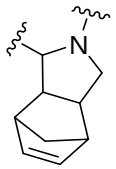
(cadena lineal y ramificada), etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, clorometilo, difluorometilo, diclorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, un fenilo no sustituido o uno sustituido y un bencilo no sustituido o uno sustituido.

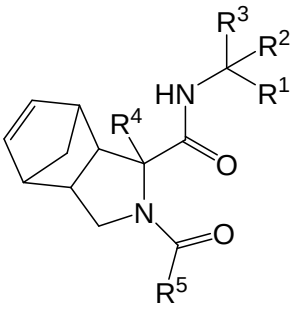
En algunas modalidades, R^1 puede ser ciano. En otras modalidades, R^1 puede ser un alquinilo C_{2-5} no sustituido. Aun en otras modalidades, R^1 puede ser un alquinilo C_{2-5} sustituido. El alquinilo C_{2-5} puede tener diversas estructuras. Por ejemplo, el alquinilo C_{2-5} puede tener la estructura $-(Ch_2)_1$-alquinilo C_{2-4} o $-(Ch_2)_2$-alquinilo C_{2-3}.

Como se describe en la presente descripción, el anillo A^1 puede ser  , en donde el anillo A^1 puede estar opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, el anillo A^1 puede ser un  no sustituido. En otras modalidades, el anillo A^1 puede ser un  sustituido. En aun otras modalidades, el anillo A^1 puede ser un  no sustituido.

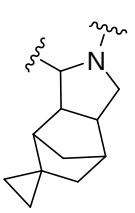
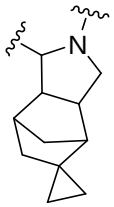
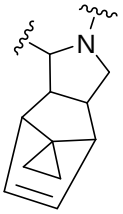
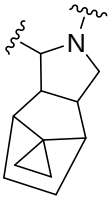
En más aun otras modalidades, el anillo A^1 puede ser un  sustituido. En algunas modalidades, el anillo A^1 puede ser un  no sustituido. En otras modalidades, el anillo A^1 puede ser un  sustituido. En aun otras modalidades, el anillo A^1 puede ser un  no sustituido. En más aun otras modalidades, el anillo A^1 puede ser un  sustituido. En algunas modalidades, el anillo A^1 puede ser un  no sustituido. En otras modalidades, el anillo A^1 puede ser un  sustituido. En aun otras

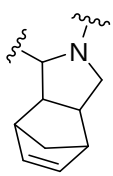
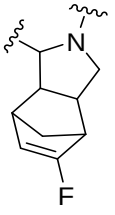
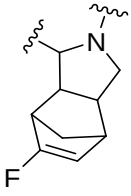
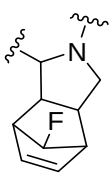
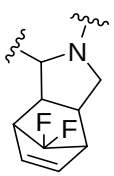
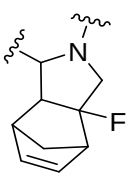
modalidades, el anillo A^1 puede ser un  no sustituido. En más aun otras modalidades, el anillo A^1 puede ser un  sustituido. En algunas modalidades, el anillo A^1 puede ser un  no sustituido. En otras modalidades, el Anillo A^1 puede ser un  sustituido En aun otras modalidades, el anillo A^1 puede ser un  no sustituido. En más aun otras modalidades, el anillo A^1 puede ser un  sustituido. Los expertos en la técnica comprenden que el nitrógeno mostrado en cada una de las estructuras de anillo para el anillo A^1 corresponde al nitrógeno del anillo mostrado en la Fórmula (I), y el carbono adyacente al nitrógeno del anillo con el  corresponde al carbono al

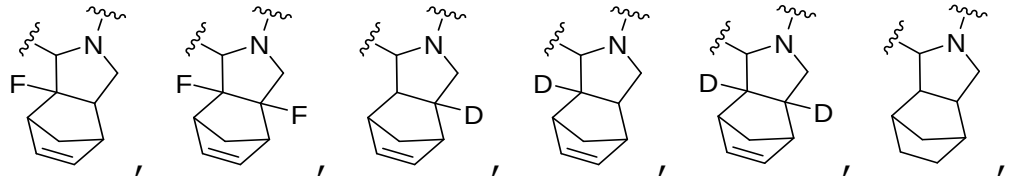
que R^4 se une. Por ejemplo, los expertos en la técnica comprenden que cuando el anillo A^1 es  , después un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede tener la siguiente estructura:



Como se proporciona en la presente descripción, el anillo A^1 puede sustituirse con una o más entidades independientemente seleccionadas de =O, $=CH_2$, deuterio, halógeno, hidroxi, un alquilo C_{1-4} no sustituido, un haloalquilo C_{1-4} no sustituido, un alquenilo C_{2-4} no sustituido y un cicloalquilo monocíclico C_{3-6} no sustituido o uno sustituido. El ejemplo de sustituyentes adecuados que pueden estar presentes en el anillo A^1 incluye halógeno (tal como F o Cl), un alquilo C_{1-4} no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y terc-butilo), un haloalquilo C_{1-4} no sustituido (que incluye $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CHF_2$, $-C(CH_3)F_2$, $-CHCl_2$, $-CH_2F$, $-CH(CH_3)F$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CH_2CH_2F$ y –

$CH_2CH_2CH_2Cl$), un alquenilo C_{2-4} no sustituido (tal como etenilo, propenilo y butenilo) y un cicloalquilo monocíclico C_{3-6} no sustituido o uno sustituido (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo). Cuando el anillo A^1 está sustituido por un cicloalquilo monocíclico C_{3-6} no sustituido o uno sustituido, el cicloalquilo monocíclico C_{3-6} no sustituido o uno sustituido puede sustituir a un hidrógeno. En algunas modalidades, un cicloalquilo monocíclico C_{3-6} no sustituido o uno sustituido puede reemplazar dos hidrógenos del anillo A^1 de tal manera que el cicloalquilo monocíclico C_{3-6} no sustituido o uno sustituido se conecta al anillo A^1 a manera de espiro. Los ejemplos de un cicloalquilo monocíclico C_{3-6} no sustituido o uno sustituido que reemplazan dos hidrógenos del anillo A^1 incluyen lo siguiente:  ,  ,  y  , en donde cada uno puede estar no sustituido o uno sustituido como se describe en la presente descripción. Los ejemplos del anillo A^1 incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:

 ,  ,  ,  ,  ,  ,

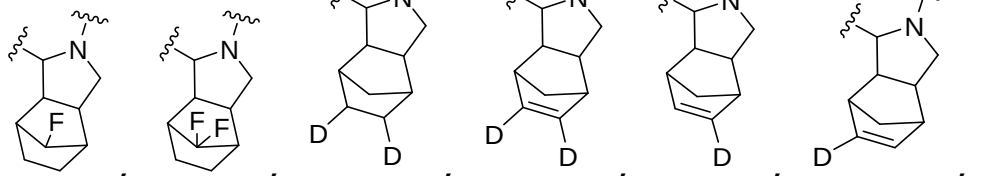

,

,

,

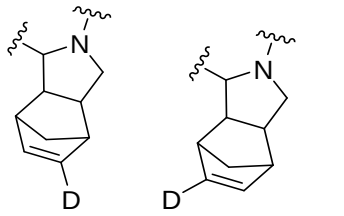
,

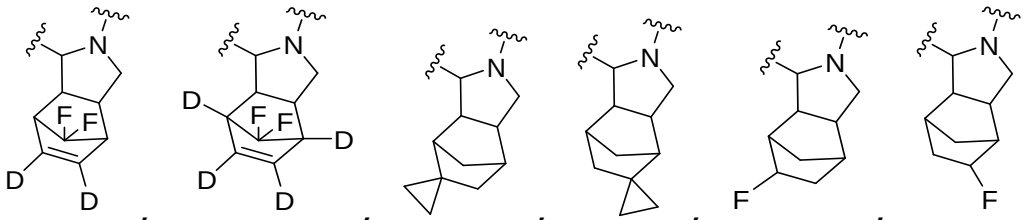
,

,

,

,

,

,

,

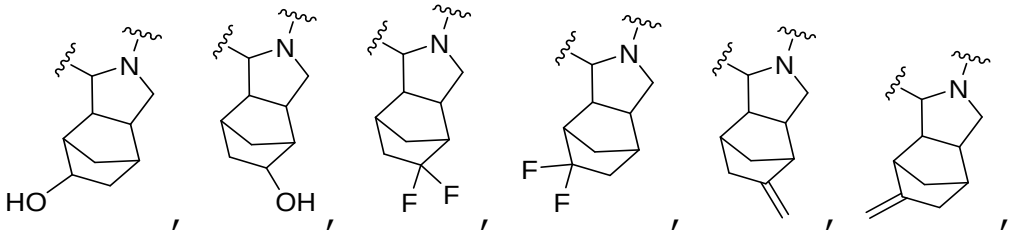
,

,

,

,

,

,

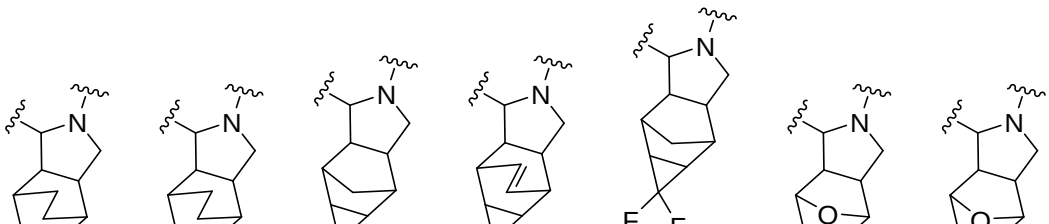
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

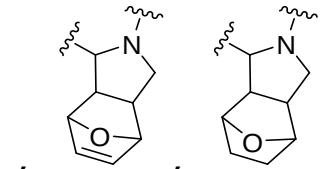
,

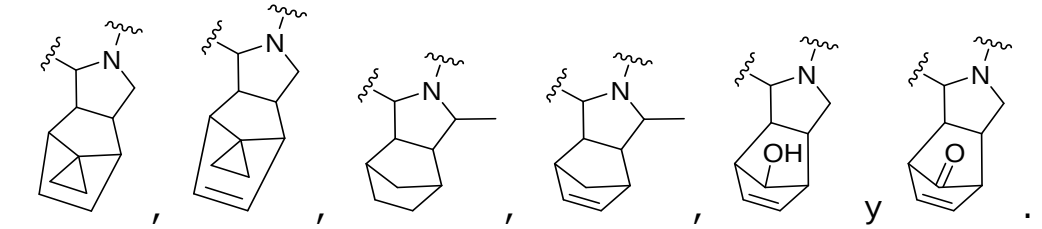
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

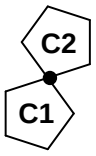
y

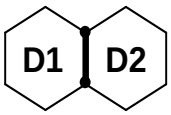
.

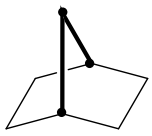
En algunas modalidades, R^4 puede ser hidrógeno. En otras modalidades, R^4 puede ser deuterio. En aun algunas modalidades, R^4 puede ser halógeno (tal como fluoro o cloro).

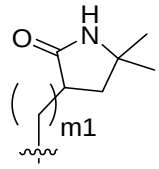
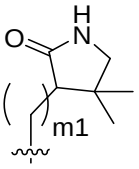
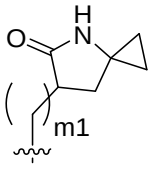
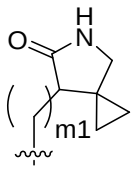
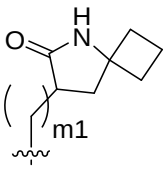
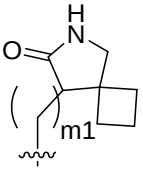
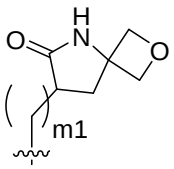
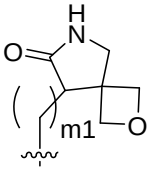
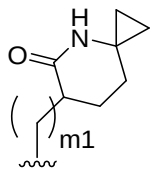
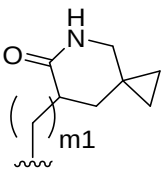
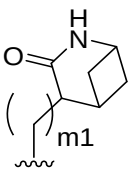
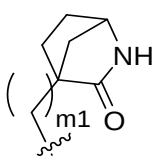
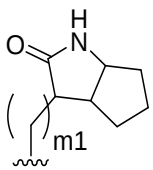
Tal como se proporciona en la presente descripción, R^3 puede ser un sustituyente que no es hidrógeno seleccionado de un heterociclilo(alquilo C1-4) que contiene nitrógeno monocíclico no sustituido o uno sustituido y un heterociclilo(alquilo C1-4) que contiene nitrógeno bicíclico no sustituido o uno sustituido. En algunas modalidades, R^3 puede ser un heteroaril(alquilo C_{1-4}) que contiene nitrógeno monocíclico no sustituido. En otras modalidades, R^3 puede ser un heter(alquilo C_{1-4}) que contiene nitrógeno monocíclico sustituido. En aun otras modalidades, R^3 puede ser un heterociclil(alquilo C_{1-4}) que contiene nitrógeno bicíclico no sustituido. En aun otras modalidades, R^3 puede ser un heterociclil(alquilo C_{1-4}) que contiene nitrógeno bicíclico sustituido. Cuando R^3 es un heterociclil(alquilo C_{1-4}) que contiene nitrógeno bicíclico, los dos anillos del heterociclilo bicíclico pueden conectarse de forma fusionada (que incluye una forma en puente) o una forma espiro. En algunas modalidades, R^3 puede ser un heteroaril(alquilo C_{1-4}) que contiene nitrógeno monocíclico no sustituido. En otras modalidades, R^3 puede ser un heter(alquilo C_{1-4}) que contiene nitrógeno monocíclico sustituido.

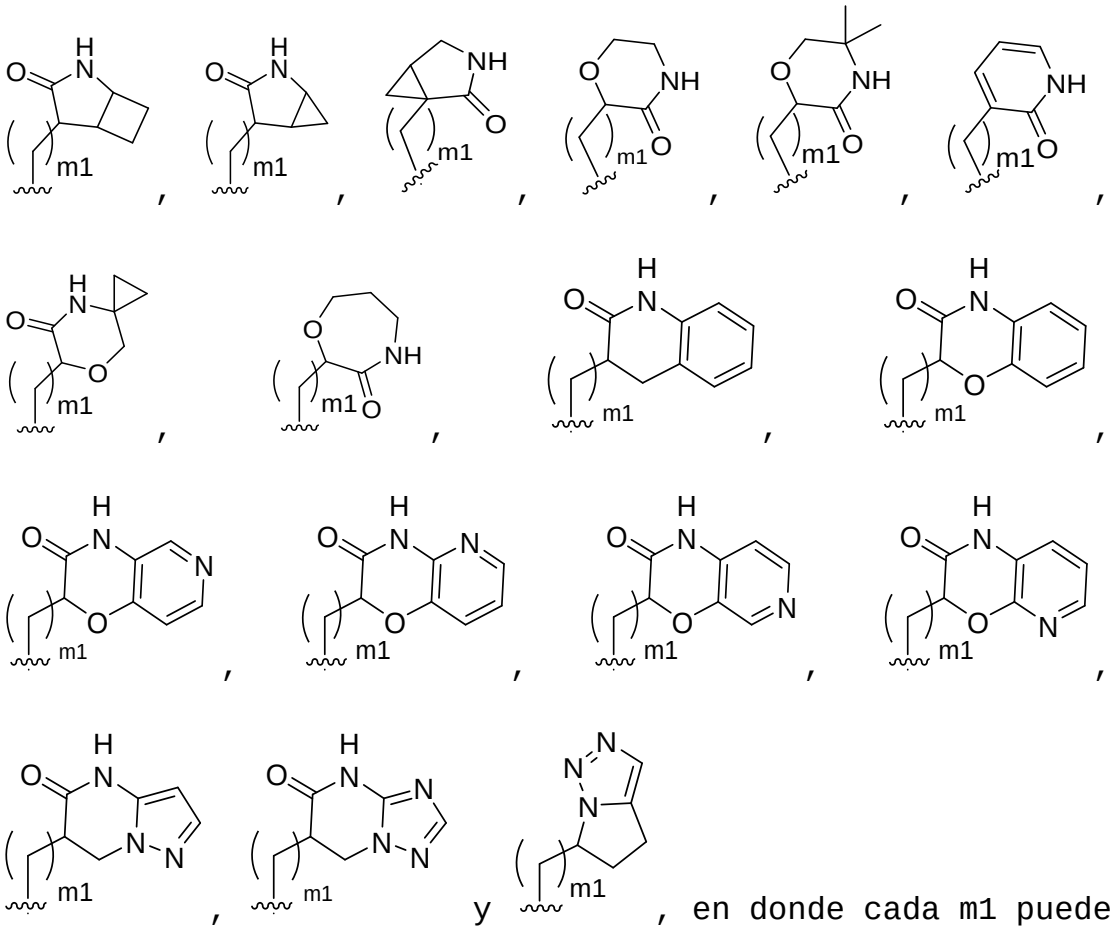
Los expertos en la técnica comprenden que cuando dos anillos están conectados a manera de espiro, los dos anillos se conectan por un único átomo del anillo. Por

ejemplo, en los anillos de estructura 

C1 y C2 se unen en una forma de espiro. Cuando dos anillos descritos en la presente descripción están conectados de manera fusionada, los dos anillos se conectan por dos o más átomos del anillo. En algunos casos, los dos anillos pueden estar conectados por dos átomos del anillo adyacentes. Como ejemplo, los anillos D1 y D1 se conectan de forma fusionada mediante dos átomos de anillo adyacentes 

. En algunos casos, dos anillos descritos en la presente descripción pueden conectarse mediante tres o más átomos se comparten entre dos anillos. La siguiente estructura:  es un ejemplo de dos anillos que se conectan mediante tres o más átomos de anillo. Cuando dos anillos se conectan mediante tres o más átomos de anillo, los tres o más átomos de anillo que conectan los dos anillos serían mencionados por los expertos en la técnica como átomos “en puente”. Además, los expertos en la técnica entenderán basado en la descripción proporcionada en la presente descripción que dos anillos conectados en una forma “en puente” son un ejemplo de dos anillos conectados de forma fusionada.

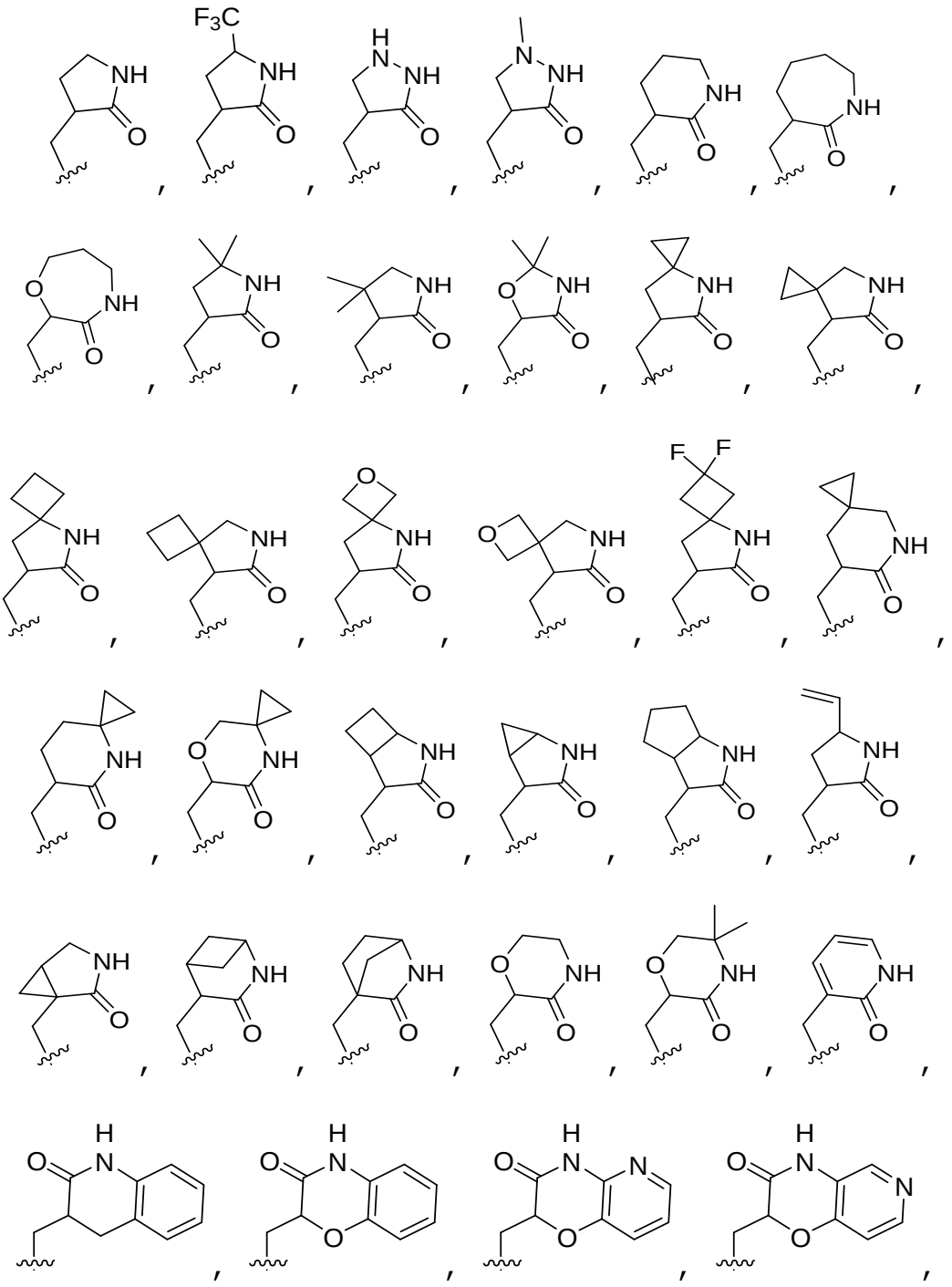
El número de átomos del anillo para un heterociclil(alquilo C_{1-4}) que contiene nitrógeno monocíclico y bicíclico puede variar. Los ejemplos no limitantes incluyen un heterociclil(alquilo C_{1-4}) que contiene nitrógeno monocíclico de 5 miembros, un heterociclil(alquilo C_{1-4}) que contiene nitrógeno monocíclico de 6 miembros, un heterociclil(alquilo C_{1-4}) que contiene nitrógeno bicíclico de 9 miembros no sustituido o uno sustituido y un heterociclil(alquilo C_{1-4}) que contiene nitrógeno bicíclico de 10 miembros no sustituidos o sustituidos. Los ejemplos de grupos R^3 adecuados incluyen los siguientes: azepan-2-ona(alquilo C_{1-4}), imidazolidin-2-ona(alquilo C_{1-4}), tetrahidropirimidin-2-ona(alquilo C_{1-4}), pirrolidin-2-ona(alquilo C_{1-4}), piperidin-2-ona(alquilo C_{1-4}), pirazolidin-3-ona(alquilo C_{1-4}), oxazolidin-4-ona(alquilo C_{1-4}), 1,4-oxazepan-3-ona(alquilo C_{1-4}), morfolin-3-ona(alquilo C_{1-4}),  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

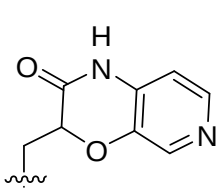
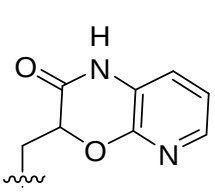
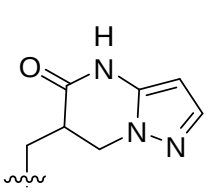
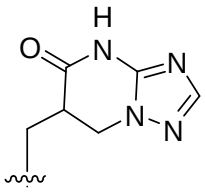


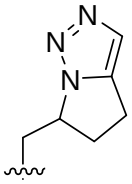
, en donde cada m1 puede ser independientemente 1, 2, 3 o 4, (que incluye versiones sustituidas o no sustituidas de los mencionados anteriormente). Los grupos R^3 proporcionados en la presente descripción pueden sustituirse con una o más entidades seleccionadas independientemente de aquellas enumeradas para “opcionalmente sustituido”. En algunas modalidades, un grupo R^3 proporcionado en la presente descripción puede sustituirse con una o más entidades seleccionadas de deuterio, halógeno, hidroxi, un alquilo C_{1-4}, un alquenilo C_{2-4} no sustituido, un alcoxi C_{1-4} no sustituido, amino, –(un alquilo C_{1-4} no sustituido)-O-P-$(OH)_2$ (tal como –CH_2-O-

P-$(OH)_2$) y –(un alquilo C_{1-4} no sustituido)-O-P-(O(un alquilo C_{1-4} no sustituido))$_2$ (tal como $–CH_2$-O-P-$(OCH_3)_2$).

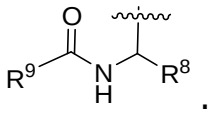
Los ejemplos no limitantes de entidades R^3 incluyen los siguientes:







y


.

En algunas modalidades, R^2 puede ser hidrógeno. En otras modalidades, R^2 puede ser deuterio. En aun otras modalidades, R^2 puede ser halógeno (por ejemplo, fluoro o cloro).

Como se proporciona en la presente descripción, R^5 puede ser  . En algunas modalidades, R^9 puede ser un haloalquilo C_{1-6} no sustituido. Por ejemplo, R^9 puede ser $-CF_3$, $-CClF_2$, $-CCl_3$, $-CHF_2$, $-C(CH_3)F_2$, $-CHCl_2$, $-CH_2F$, $-CH(CH_3)F$, $-CH_2CF_3$, $-CH(CH_3)CF_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CH(CH_3)CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CH_2CH_2F$ y $-CH_2CH_2CH_2Cl$. En algunas modalidades, R^9 puede ser $-CF_3$. En otras modalidades, R^9 puede ser un haloalquilo C_{1-6} sustituido donde el haloalquilo C_{1-6} puede sustituirse 1 o 2 veces con un alcoxi C_{1-4} no sustituido. Cuando el haloalquilo C_{1-6} está sustituido con 1 o 2 alcoxi C_{1-4} no sustituidos, uno o más hidrógenos del haloalquilo C_{1-6} pueden reemplazarse con un alcoxi C_{1-4} no sustituido (tal como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi,

n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi). Los haloalquilos C_{1-6} ilustrativos sustituidos con un alcoxi C_{1-4} no sustituido incluyen $-C(OCH_3)F_2$, $-C(OCH_3)Cl_2$, $-CH(OCH_3)F$, $-C(OCH_3)(CH_3)F$, $-CH(OCH_3)CF_3$, $-C(OCH_3)(CH_3)CF_3$, $-CH_2CH(OCH_3)CF_3$, $-CH_2C(OCH_3)(CH_3)CF_3$, $-CH(OCH_3)Cl$, $-CH_2CH(OCH_3)F$, $-CH_2CH(OCH_3)Cl$, $-CH_2CH_2CH(OCH_3)F$ y $-CH_2CH_2CH(OCH_3)Cl$. Aún en otras modalidades, R^9 puede ser un alquilo C_{1-6} no sustituido, tal como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo (cadena lineal o ramificada) y hexilo (cadena lineal o ramificada). En aun otras modalidades, R^9 puede ser un alquilo C_{1-6} sustituido 1 o 2 veces con un alcoxi C_{1-4} no sustituido. Cuando el alquilo C_{1-6} se sustituye con un alcoxi C_{1-4} no sustituido, un hidrógeno del alquilo C_{1-6} puede reemplazarse con un alcoxi C_{1-4} no sustituido tal como los descritos en la presente descripción. Una lista no limitante de alquilos C_{1-6} sustituidos 1 o 2 veces con un alcoxi C_{1-4} no sustituido incluye $-CH_2(OCH_3)$, $-CH(OCH_3)_2$, $-CH(CH_3)(OCH_3)$ y $-C(CH_3)_2(OCH_3)$. En algunas modalidades, R^9 puede ser un heteroarilo monocíclico no sustituido o uno sustituido. Puede estar presente una variedad de heteroarilos monocíclicos no sustituidos o sustituidos para R^9. Por ejemplo, el heteroarilo puede ser un heteroarilo de 5 o 6 miembros que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno (N), oxígeno (O) y azufre (S). Los heteroarilos ilustrativos para un heteroarilo monocíclico no sustituido o uno sustituido incluyen, pero no

se limitan a, furano, isoxazol, isotiazol piridina, piridazina, pirimidina y pirazina. En aun otras modalidades, R^9 puede ser un heterociclilo monocíclico no sustituido o uno sustituido. Una lista no limitante de heterociclilos monocíclicos para R^9 incluye oxetano, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, pirrolidina, tetrahidropirano, tetrahidrotiopiran, piperidina y morfolina. Varios sustituyentes pueden estar presentes en un heteroarilo sustituido y/o un heterociclilo sustituido de R^9. Por ejemplo, el heteroarilo puede sustituirse 1, 2 o 3 veces con una entidad seleccionada de halógeno, un alquilo C_{1-6} no sustituido, un haloalquilo C_{1-6} no sustituido y un alcoxi C_{1-6} no sustituido. Los halógenos, alquilos C_{1-6} no sustituidos, haloalquilos C_{1-6} no sustituidos y alcoxis C_{1-6} no sustituidos adecuados se describen en la presente descripción.

En algunas modalidades, R^9 puede ser un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En otras modalidades, R^9 puede ser un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico sustituido con halógeno. En aun otras modalidades, R^9 puede ser un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico sustituido con un alquilo C_{1-4} no sustituido. En aun otras modalidades, R^9 puede ser un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico sustituido con un alcoxi C_{1-4} no sustituido. En algunas modalidades, R^9 puede ser un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico sustituido con un alquenilo C_{2-4} no sustituido. En otras modalidades, R^9 puede ser un

cicloalquilo C_{3-6} monocíclico sustituido con un alquilo C_{1-4} no sustituido. En aun otras modalidades, R^9 puede ser un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico sustituido con un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico no sustituido, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En algunas modalidades, R^9 puede ser un cicloalquilo C_{5-6} bicíclico no sustituido. En otras modalidades, R^9 puede ser un cicloalquilo C_{5-6} bicíclico sustituido. Los dos anillos de un cicloalquilo C_{6-5} bicíclico pueden conectarse a manera de espiro o a manera de fusión. En algunas modalidades, R^9 puede ser un cicloalquilo C_{5-6} bicíclico sustituido con halógeno. En aun otras modalidades, R^9 puede ser un cicloalquilo C_{6-5} bicíclico sustituido con un alquilo C_{1-4} no sustituido. En aun otras modalidades, R^9 puede ser un cicloalquilo C_{5-6} bicíclico sustituido con un alcoxi C_{1-4} no sustituido. En algunas modalidades, R^9 puede ser un cicloalquilo C_{5-6} bicíclico sustituido con un alquenilo C_{2-4} no sustituido. En otras modalidades, R^9 puede ser un cicloalquilo C_{5-6} bicíclico sustituido con un alquilo C_{1-4} no sustituido. En aun otras modalidades, R^9 puede ser un cicloalquilo C_{5-6} bicíclico sustituido con un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico no sustituido (que incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo). Una lista no limitante de cicloalquilos C_{5-6} bicíclicos incluye espiro[2.2]pentano, espiro[2.3]hexano, biciclo[1.1.1]pentano y biciclo[2.1.1]hexano.

Los cicloalquilos C_{3-6} monocíclico sustituidos con halógeno adecuado incluyen ciclopropilo sustituido con halógeno, ciclobutilo sustituido con halógeno, ciclopentilo sustituido con halógeno y ciclohexilo sustituido con halógeno. Los cicloalquilos C_{3-6} monocíclicos adicionales incluyen ciclopropilo sustituido con un alquilo C_{1-4} no sustituido, un alcoxi C_{1-4} no sustituido, un alquenilo C_{2-4} no sustituido, un haloalquilo C_{1-4} no sustituido y/o un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico no sustituido, ciclobutilo sustituido con un alquilo C_{1-4} no sustituido, un alcoxi C_{1-4} no sustituido, un alquenilo C_{2-4} no sustituido, un haloalquilo C_{1-4} no sustituido y/o un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico no sustituido, ciclopentilo sustituido con un alquilo C_{1-4} no sustituido, un alcoxi C_{1-4} no sustituido, un alquenilo C_{2-4} no sustituido, un haloalquilo C_{1-4} no sustituido y/o un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico no sustituido y ciclohexilo sustituido con un alquilo C_{1-4} no sustituido, un alcoxi C_{1-4} no sustituido, un alquenilo C_{2-4} no sustituido, un haloalquilo C_{1-4} no sustituido y/o un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico no sustituido. El número de halógenos en un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico y/o un cicloalquilo C_{5-6} bicíclico sustituido con halógeno, el número de alquilos C_{1-4} no sustituidos en un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico y/o un cicloalquilo C_{5-6} bicíclico, el número de alcoxilos C_{1-4} no sustituidos en un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico y/o un cicloalquilo C_{5-6} bicíclico, el

número de alquenilos C_{2-4} no sustituidos en un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico y/o un cicloalquilo C_{5-6} bicíclico, el número de haloalquilos C_{1-4} no sustituidos en un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico y/o un cicloalquilo C_{5-6} bicíclico y el número de cicloalquilos C_{3-6} monocíclicos no sustituidos en un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico y/o un cicloalquilo C_{5-6} bicíclico pueden variar. Por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 halógenos pueden estar presentes en un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico sustituido con halógeno, 1, 2, 3 o 4 alquilos C_{1-4} no sustituidos pueden estar presentes en un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico sustituido con un alquilo C_{1-4} no sustituido, 1, 2, 3 o 4 alcoxis C_{1-4} no sustituidos pueden estar presentes en un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico sustituido con un alcoxi C_{1-4} no sustituido, 1, 2, 3 o 4 alquenilos C_{2-4} no sustituidos pueden estar presentes en un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico sustituido con un alquenilo C_{2-4} no sustituido, 1, 2, 3 o 4 haloalquilos C_{1-4} no sustituidos pueden estar presentes en un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico sustituido con un haloalquilo C_{1-4} no sustituido, 1 o 2 cicloalquilos C_{3-6} pueden estar presentes en un cicloalquiloC_{3-6} monocíclico, 1, 2, 3 o 4 halógenos pueden estar presentes en un cicloalquilo C_{6-5} bicíclico sustituido con halógeno, 1, 2, 3 o 4 alquilos C_{1-4} no sustituidos pueden estar presentes en un cicloalquilo C_{5-6} bicíclico sustituido con un alquilo C_{1-4} no sustituido, 1, 2, 3 o 4 alcoxis C_{1-4} no sustituidos pueden estar presentes

en un cicloalquilo C_{5-6} bicíclico sustituido con un alcoxi C_{2-4} no sustituido, 1, 2, 3 o 4 alquenilos C_{2-4} no sustituidos pueden estar presentes en un cicloalquilo C_{5-6} bicíclico sustituido con un alquenilo C_{2-4} no sustituido, 1, 2, 3 o 4 haloalquilos C_{1-4} no sustituidos pueden estar presentes en un cicloalquilo C_{5-6} bicíclico sustituido con un haloalquilo C_{1-4} no sustituido y 1 o 2 cicloalquilos C_{3-6} monocíclicos no sustituidos pueden estar presentes en un cicloalquilo C_{5-6} bicíclico. En algunas modalidades, un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico puede sustituirse con 1 o más sustituyentes (tales como 1, 2, 3 o 4 sustituyentes) seleccionados de halógeno, un alquilo C_{1-4} no sustituido, un alcoxi C_{1-4} no sustituido, un alquenilo C_{2-4} no sustituido y un haloalquilo C_{1-4} no sustituido. En otras modalidades, un cicloalquilo C_{5-6} bicíclico puede sustituirse con 1 o más sustituyentes (tales como 1, 2, 3 o 4 sustituyentes) seleccionados de halógeno, un alquilo C_{1-4} no sustituido, un alcoxi C_{1-4} no sustituido, un alquenilo C_{2-4} no sustituido y un haloalquilo C_{1-4} no sustituido. Los halógenos adecuados que pueden estar presentes en un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico sustituido incluyen, pero no se limita a, fluoro (F) y cloro (Cl). Los ejemplos de haloalquilos C_{1-4} no sustituidos incluyen, pero no se limitan a, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CHF_2$, $-C(CH_3)F_2$, $-CHCl_2$, $-CH_2F$, $-CH(CH_3)F$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CH_2CH_2F$ y $-CH_2CH_2CH_2Cl$.

En algunas modalidades, R^5 puede ser  , en donde R^{10} puede seleccionarse independientemente de un alquilo C_{2-6} no sustituido o uno sustituido, un alquenilo C_{2-6} no sustituido o uno sustituido, un alquinilo C_{2-6} no sustituido o uno sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico no sustituido o uno sustituido, un cicloalquilo C_{5-8} bicíclico no sustituido o uno sustituido y un heterociclilo de 4 a 6 miembros monocíclico no sustituido o uno sustituido, en donde cuando el alquilo C_{2-6} se sustituye, el alquilo C_{2-6} puede sustituirse 1, 2, 3 o 4 veces con un sustituyente seleccionado independientemente de halógeno y un alcoxi C_{1-4} no sustituido; en donde cuando el alquenilo C_{2-6}, el alquinilo C_{2-6}, el cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, el cicloalquilo C_{5-8} bicíclico y el heterociclilo de 4 a 6 miembros monocíclico están sustituidos, el alquenilo C_{2-6}, el alquinilo C_{2-6}, el cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, el cicloalquilo C_{5-8} bicíclico y el heterociclilo de 4 a 6 miembros monocíclico pueden estar sustituidos 1, 2, 3 o 4 veces con un sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, un alquilo C_{1-4} no sustituido, un alquenilo C_{2-4} no sustituido, un alquinilo C_{2-4} no sustituido, un haloalquilo C_{1-4} no sustituido y un alcoxi C_{1-4} no sustituido; y R^{11} puede ser $-(NH)_m-$un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, en donde m puede ser 0 o 1. En algunas

modalidades, R^{11} puede ser un heterociclilo de 4 a 6 miembros monocíclico opcionalmente sustituido. Los ejemplos de heterociclilos para R^{11} incluyen heterociclilos monocíclicos de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituidos que incluyen 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N (nitrógeno), O (oxígeno) y S (azufre). Una lista no limitante de heterociclilo para R^{11} incluye los siguientes: azetidina, pirrolidina y piperidina. En otras modalidades, m puede ser 0; y R^{11} puede ser un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros no sustituido. En otras modalidades, m puede ser 0; y R^{11} puede ser un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros sustituido. En aun otra modalidad, m puede ser 1; y R^{11} puede ser un –(NH)–heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros no sustituido. En otras modalidades, m puede ser 1; y R^{11} puede ser un –(NH)–heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros sustituido. Un ejemplo de un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que puede estar presente para R^{11} incluye un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N (nitrógeno), O (oxígeno) y S (azufre). Los ejemplos de heteroarilos monocíclicos de 5 a 6 miembros adecuados incluyen, pero no se limitan a, imidazol, pirazol, oxazol, tiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,3,4-oxadiazol y 1,3,4-tiadiazol. En aun otras modalidades, R^{11} puede ser –O– un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En aun otras

modalidades, R^{11} puede ser –O– un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{11} puede ser –O– un cicloalquilo C_{3-8}(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido. El cicloalquilo de –O–un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido y –O–un cicloalquilo C_{3-8}(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido puede ser un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico o cicloalquilo C_{5-8} bicíclico. El alquilo C_{1-4} de -O-un cicloalquil(alquilo C_{1-4}) opcionalmente sustituido puede ser $–CH_2–$, $–CH_2CH_2–$, $–CH_2CH_2CH_2–$ o $–CH_2CH_2CH_2CH_2–$. Como se describe en la presente descripción, R^{11} puede estar sustituido. Los grupos ilustrativos que pueden estar presentes en R^{11} incluyen halógeno, un alquilo C_{1-4} no sustituido, un alcoxi C_{1-4} no sustituido y un haloalquilo C_{1-4} no sustituido.

Las entidades R^8 y/o R^{10} pueden ser una versión sustituida o no sustituida de un alquilo C_{2-6}, un alquenilo C_{2-6}, un alquinilo C_{2-6}, un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, un cicloalquilo C_{5-8} bicíclico o un heterociclilo de 4 a 6 miembros monocíclico. En algunas modalidades, R^8 y/o R^{10} puede ser un alquilo C_{2-6} no sustituido. En otras modalidades, R^8 y/o R^{10} puede ser un alquilo C_{2-6} sustituido. Los alquilos C2-6 ilustrativos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo (de cadena lineal y ramificada) y hexilo (de cadena lineal y ramificada). En algunas modalidades, R^8 y/o R^{10} puede ser un alquenilo C_{2-6} no sustituido. En otras

modalidades, R^8 y/o R^{10} puede ser un alquenilo C_{2-6} sustituido. En aun otras modalidades, R^8 y/o R^{10} puede ser un alquinilo C_{2-6} no sustituido. En aun otras modalidades, R^8 y/o R^{10} puede ser un alquinilo C_{2-6} sustituido.

También pueden estar presentes entidades cíclicas, incluidas las entidades monocíclicas y bicíclicas, R^8 y/o R^{10}. En algunas modalidades, R^8 y/o R^{10} puede ser un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico no sustituido. En algunas modalidades, R^8 y/o R^{10} puede ser un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico sustituido. Por ejemplo, R^8 y/o R^{10} puede ser un ciclopropilo sustituido o uno no sustituido, un ciclobutilo sustituido o no sustituido, un ciclopentilo sustituido o no sustituido o un ciclohexilo sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, R^8 y/o R^{10} puede ser un cicloalquilo C_{5-8} bicíclico no sustituido. En otras modalidades, R^8 y/o R^{10} puede ser un cicloalquilo C_{5-8} bicíclico no sustituido. Los dos anillos del cicloalquilo C5-8 bicíclico pueden unirse en forma de fusión o en espiral. En la presente descripción se proporcionan ejemplos de anillos conectados en fusión y en espiro. En algunas modalidades, R^8 y/o R^{10} puede ser un biciclo[1.1.1]pentilo no sustituido o uno sustituido. En aun otras modalidades, R^8 y/o R^{10} puede ser un heterociclilo 4 a 6 miembros monocíclico no sustituido. En aun otras modalidades, R^8 y/o R^{10} puede ser un heterociclilo 4 a 6 miembros monocíclico no sustituido. El número de

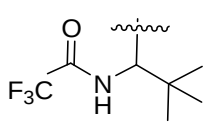
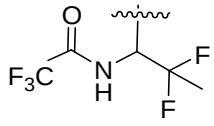
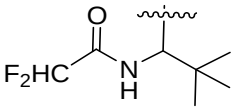
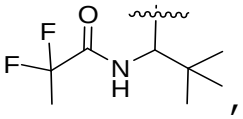
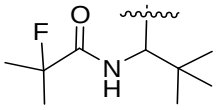
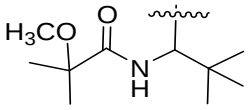
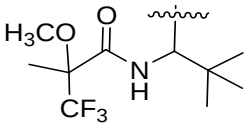
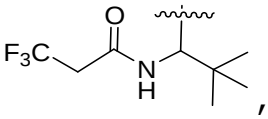
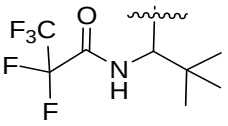
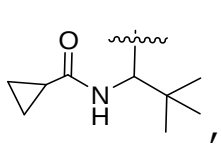
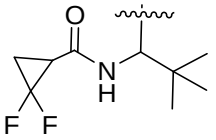
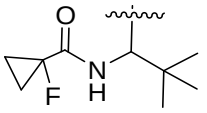
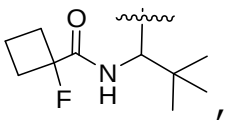
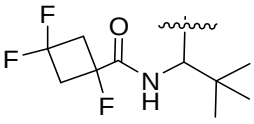
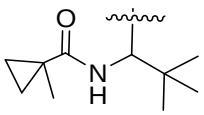
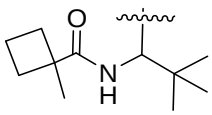
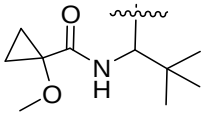
heteroátomos presentes en un heterociclilo de 4 a 6 miembros monocíclico para R^8 y/o R^{10} puede variar. Los heteroátomos adecuados incluyen, pero no se limitan a, O (oxígeno), S (azufre) y N (nitrógeno). Los ejemplos de heterociclilos monocíclicos de 4 a 6 miembros son oxetano, tietano, azetidina, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, tetrahidropirano, tetrahidrotiopiran y piperidina (incluidas las versiones sustituidas o no sustituidas de cada uno de los mencionados anteriormente). En algunas modalidades, R^8 y/o R^{10} puede ser un cicloalquilo $C_{3-6}(CH_2)$– monocíclico no sustituido. En la presente descripción se describen diversos cicloalquilos C_{3-6} monocíclicos. Como ejemplos, R^8 y/o R^{10} puede seleccionarse de ciclopropil(CH_2)–, ciclobutil(CH_2)–, ciclopentil(CH_2)– y ciclohexil(CH_2)–.

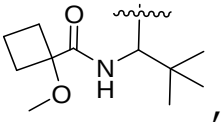
Como se describe en la presente descripción, R^8 y/o R^{10} pueden estar sustituidos. En algunas modalidades, cuando R^8 y/o R^{10} es un alquilo C_{2-6} que está sustituido, el alquilo C_{2-6} puede estar sustituido 1, 2, 3 o 4 veces con un sustituyente seleccionado independientemente de halógeno, ciano, un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico no sustituido o uno sustituido, un alcoxi C_{1-4} no sustituido y un haloalcoxi C_{1-4} no sustituido. En algunas modalidades, R^8 y/o R^{10} puede ser un alquilo C_{2-6} que se sustituye de 1 a 13 veces con deuterio. En algunas modalidades, R^8 y/o R^{10} puede ser un alquilo C_{2-6} que se sustituye de 1 a 9 veces con deuterio, 1 a 6 veces

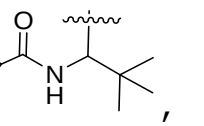
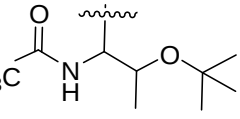
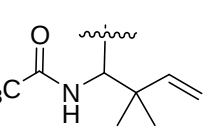
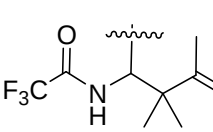
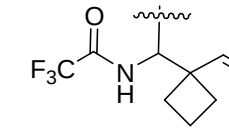
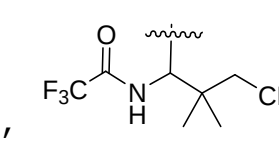
con deuterio, 1 a 5 veces con deuterio o 1 a 3 veces con deuterio. Cada halógeno puede ser independientemente F (fluoro) o Cl (cloro). Los cicloalquilos C_{3-6} monocíclicos no sustituidos y sustituidos ilustrativos que pueden estar presentes en un alquilo C_{2-6} sustituido para R^8 y/o R^{10} incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloalquilos C_{3-6} monocíclicos sustituidos con halógeno. Los alcoxi C_{1-4} no sustituidos adecuados que pueden sustituirse en un alquilo C_{2-6} de R^8 y/o R^{10} incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi. Los ejemplos de un haloalcoxi C_{1-4} no sustituido puede sustituirse en un alquilo C_{2-6} de R^8 y/o R^{10} incluyen $–OCl_3$, $–OCF_3$, $–OCH_2Cl$, $–OCH_2F$, $–OCHCl_2$ y $–OCHF_2$. En algunas modalidades, cuando R^8 y/o R^{10} mes un alquenilo C_{2-6} sustituido, un alquinilo C_{2-6} sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico sustituido, un cicloalquilo C_{5-8} bicíclico sustituido o un heterociclilo de 4 a 6 miembros monocíclico sustituido, cada uno de los mencionados anteriormente puede sustituirse 1, 2, 3 o 4 veces con un sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, un alquilo C_{1-4} no sustituido, un alquenilo C_{2-4} no sustituido, un alquinilo C_{2-4} no sustituido, un haloalquilo C_{1-4} no sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico no sustituido o uno sustituido y un alcoxi C_{1-4} no sustituido. Los ejemplos de alquilos C_{1-4} no sustituidos, un alquenilo C_{2-4} no sustituido y un alquinilo C_{2-4} no sustituido que puede sustituirse en un alquenilo C_{2-6}

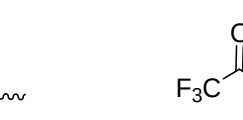
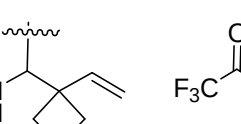
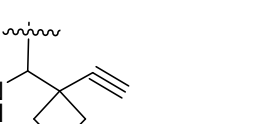
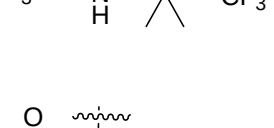
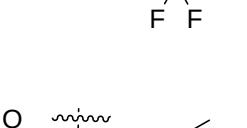
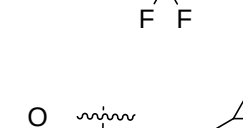
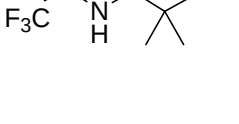
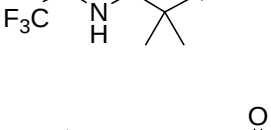
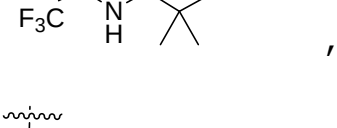
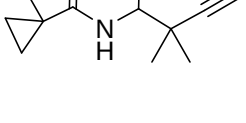
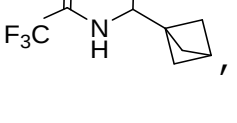
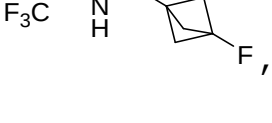
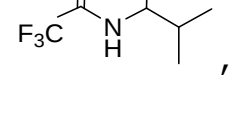
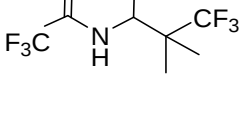
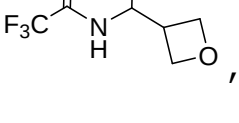
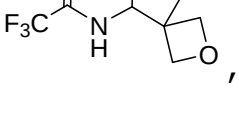
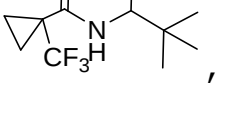
sustituido, un alquinilo C_{2-6} sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico sustituido, un cicloalquilo C_{5-8} bicíclico sustituido o un heterociclilo de 4 a 6 miembros monocíclico sustituido incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, etenilo, propenilo, butenilo, etinilo, propinilo y butinilo. Los halógenos y alcoxis C_{1-4} no sustituidos adecuados que pueden estar presentes en un alquenilo C_{2-6} sustituido, un alquinilo C_{2-6} sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico sustituido, un cicloalquilo C_{5-8} bicíclico sustituido o un heterociclilo de 4 a 6 miembros monocíclico sustituido se describen en la presente descripción, tal como en este párrafo. La lista no limitante de cicloalquilos C_{3-6} monocíclicos no sustituidos y sustituidos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloalquilos C_{3-6} monocíclicos sustituidos con halógeno. Los ejemplos de haloalquilos C_{1-6} no sustituidos que pueden estar presentes en un alquenilo C_{2-6} sustituido, un alquinilo C_{2-6} sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico sustituido, un cicloalquilo C_{5-8} bicíclico sustituido o un heterociclilo de 4 a 6 miembros monocíclico sustituido incluyen, pero no se limitan a, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CHF_2$, $-C(CH_3)F_2$, $-CHCl_2$, $-CH_2F$, $-CH(CH_3)F$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CH_2CH_2F$ y $-CH_2CH_2CH_2Cl$.

Los grupos R^5 ilustrativos incluyen los siguientes:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

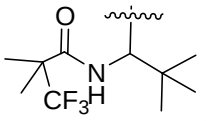
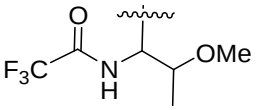
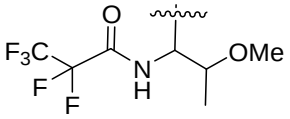
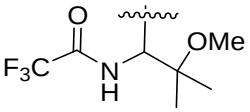
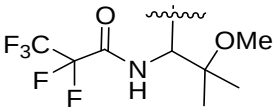
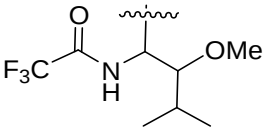
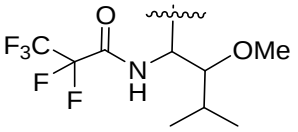
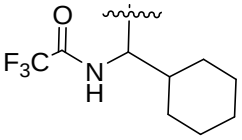
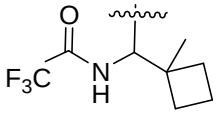
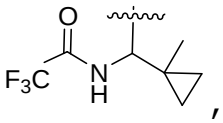
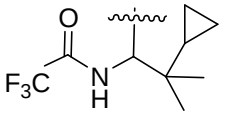
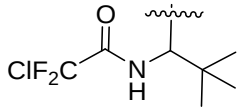
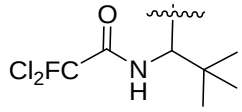
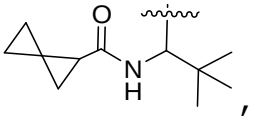
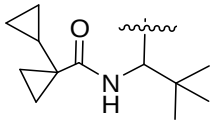
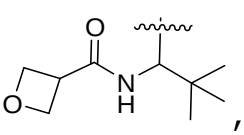
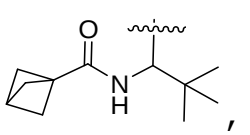
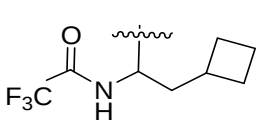
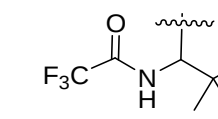
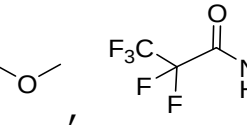
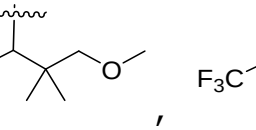
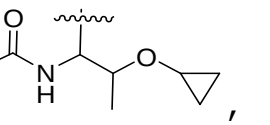
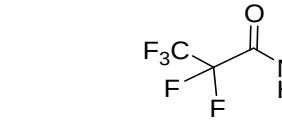
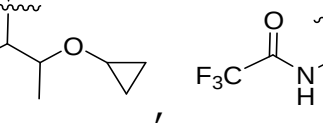
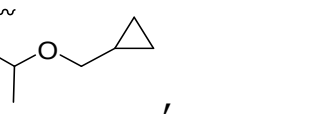
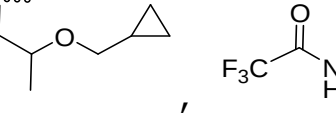
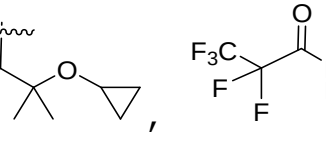
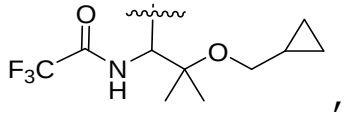
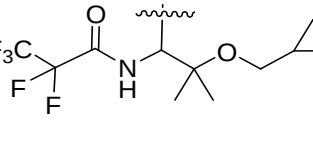
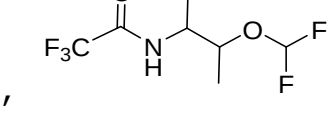
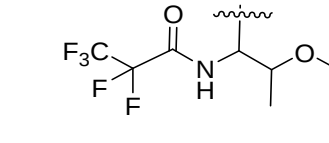
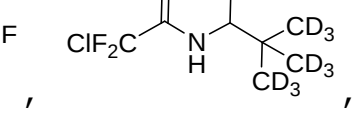
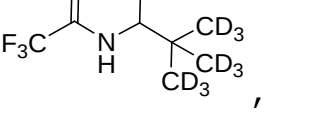
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

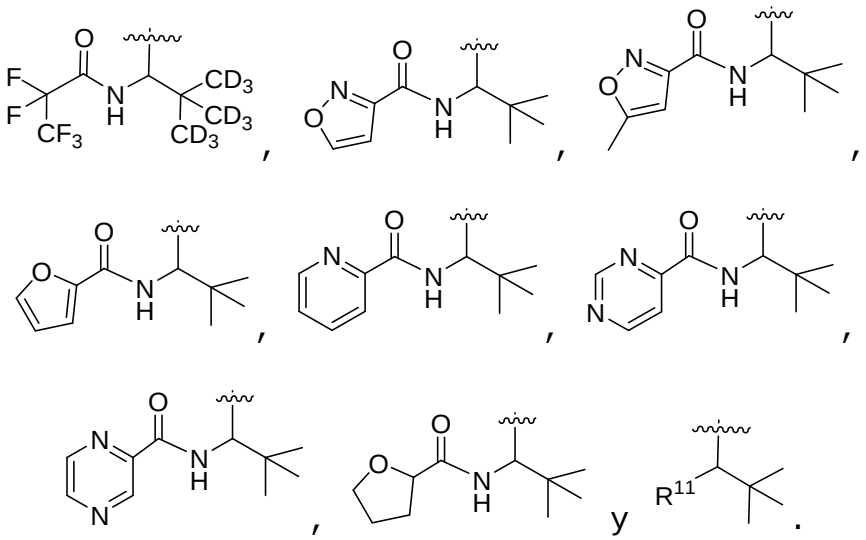
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

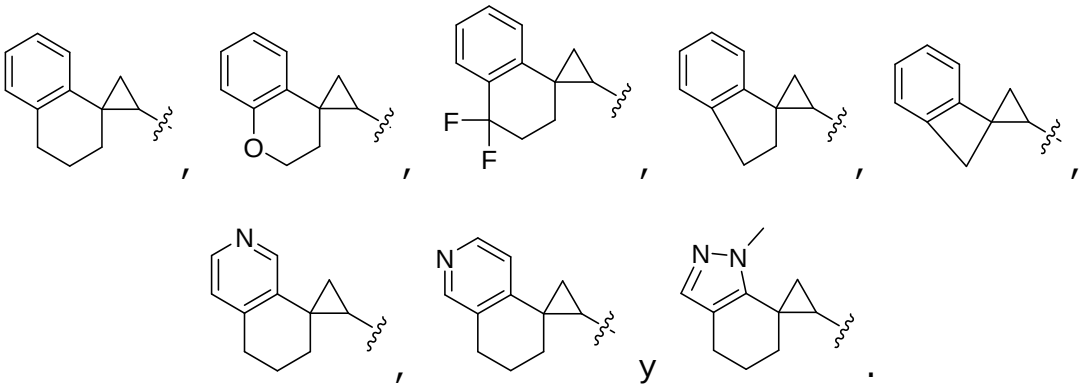
,

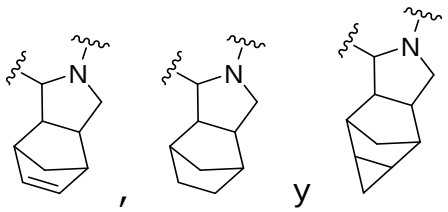


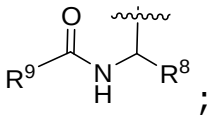
Como se describe en la presente descripción, en algunas modalidades, R^5 puede ser un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico sustituido, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En otras modalidades, R^5 puede ser un heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros sustituido. Por ejemplo, R^5 puede ser un heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros sustituido que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N (nitrógeno), O (oxígeno) y S (azufre). El cicloalquilo C_{3-6} monocíclico sustituido y/o el heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros sustituido puede estar sustituido 1, 2 o 3 veces con una entidad seleccionada de deuterio, halógeno, un alquilo C_{1-6} no sustituido, un haloalquilo C_{1-6} no sustituido y un alcoxi C_{1-6} no sustituido.

Además, cuando R^5 es un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico o un heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros, el cicloalquilo C_{3-6} monocíclico o el heterociclilo

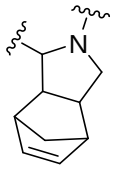
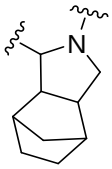
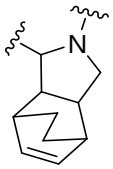
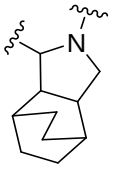
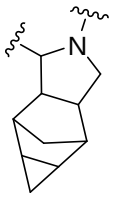
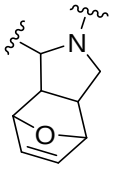
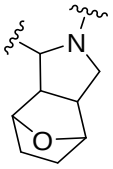
monocíclico de 4 a 6 miembros puede estar sustituido en una forma espiro por un cicloalquenilo bicíclico no sustituido o uno sustituido o un heterociclilo bicíclico no sustituido o uno sustituido. El cicloalquenilo bicíclico puede ser un cicloalquenilo bicíclico de 8 a 10 miembros no sustituido o uno sustituido. Un heterociclilo bicíclico no sustituido o uno sustituido puede ser un heterociclilo bicíclico de 8 a 10 miembros no sustituido o uno sustituido, por ejemplo, un heterociclilo bicíclico de 8 a 10 miembros no sustituido o uno sustituido que incluye 1, 2 o 3 heteroátomos en los anillos seleccionados de N (nitrógeno), O (oxígeno) y S (azufre). En algunas modalidades, el cicloalquenilo bicíclico y/o el heterociclilo bicíclico pueden sustituirse una o más veces (tal como 1, 2, 3 o 4 veces) con una entidad independientemente seleccionada de halógeno, un alquilo C_{1-4} no sustituido, un haloalquilo C_{1-6} no sustituido (tal como $–CF_3$, $–CCl_3$, $–CHF_2$, $–C(CH_3)F_2$, $–CHCl_2$, $–CH_2F$, $–CH(CH_3)F$, $–CH_2CF_3$, $–CH_2Cl$, $–CH_2CH_2F$, $–CH_2CH_2Cl$, $–CH_2CH_2CH_2F$, $–CH_2CH_2CH_2Cl$) y un alcoxi C_{1-4} no sustituido. Los ejemplos de R^5 como un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico o un heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros sustituido de forma espiro por un cicloalquenilo bicíclico no sustituido o uno sustituido o un heterociclilo bicíclico no sustituido o uno sustituido incluye lo siguiente:

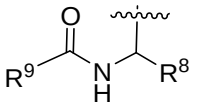


En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser donde: El anillo A^1 puede ser  , y en donde el anillo A^1 puede sustituirse opcionalmente con una o más entidades independientemente seleccionadas de halógeno, un alquilo C_{1-4} no sustituido, un haloalquilo C_{1-4} no sustituido, un alquenilo C_{2-4} no sustituido y un cicloalquilo monocíclico C_{3-6} no sustituido o uno sustituido; R^1 puede seleccionarse de ciano, un alquinilo C_{2-5} no sustituido o uno sustituido, un acilo no sustituido o uno sustituido, una cetoamida no sustituida o sustituida, $-CH(OH)-(S(=O)_2-O^-)$, $-CH(OH)((P=O)(OR^6)_2)$ y $-C(=O)CH_2-O-((P=O)(OR^7)_2)$; cada R^6 y cada R^7 puede ser independientemente hidrógeno, un alquilo C_{1-6} no sustituido, un alquenilo C_{2-6} no sustituido, un haloalquilo C_{1-6} no sustituido, un arilo no sustituido o uno sustituido o aril(alquilo C_{1-4}) no sustituido o uno sustituido. R^2 puede ser hidrógeno, deuterio o halógeno;

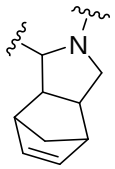
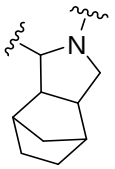
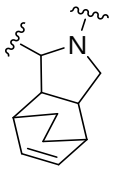
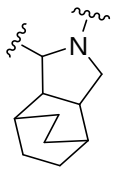
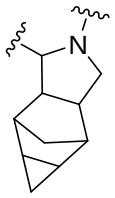
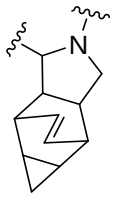
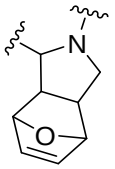
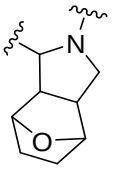
R^3 puede ser un heterociclil(alquilo C_{1-4}) que contiene nitrógeno monocíclico no sustituido o uno sustituido o un heterociclil(alquilo C_{1-4}) que contiene nitrógeno bicíclico no sustituido o uno sustituido; R^4 puede ser hidrógeno, deuterio o halógeno. R^5 puede ser  ; R^8 puede seleccionarse de un alquilo C_{2-6} no sustituido o uno sustituido, un alquenilo C_{2-6} no sustituido o uno sustituido, un alquinilo C_{2-6} no sustituido o uno sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico no sustituido o uno sustituido, un cicloalquilo C_{5-8} bicíclico no sustituido o uno sustituido y un heterociclilo de 4 a 6 miembros monocíclico no sustituido o uno sustituido, en donde cuando el alquilo C_{2-6} se sustituye, el alquilo C_{2-6} puede sustituirse 1, 2, 3 o 4 veces con un sustituyente seleccionado independientemente de halógeno y un alcoxi C_{1-4} no sustituido; en donde cuando el alquenilo C_{2-6}, el alquinilo C_{2-6}, el cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, el cicloalquilo C_{5-8} bicíclico y el heterociclilo de 4 a 6 miembros monocíclico están sustituidos, el alquenilo C_{2-6}, el alquinilo C_{2-6}, el cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, el cicloalquilo C_{5-8} bicíclico y el heterociclilo de 4 a 6 miembros monocíclico pueden estar sustituidos 1, 2, 3 o 4 veces con un sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, un alquilo C_{1-4} no sustituido y un alcoxi C_{1-4} no sustituido; y R^9 puede seleccionarse de un alquilo C_{1-6} no sustituido, un haloalquilo C_{1-6} no sustituido y un

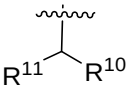
cicloalquilo C_{3-6} monocíclico no sustituido a uno sustituido, en donde el cicloalquilo C_{3-6} monocíclico sustituido se sustituye 1, 2, 3 o 4 veces con un sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, un alquilo C_{1-4} no sustituido y un haloalquilo C_{1-4} no sustituido.

En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser donde: El anillo A^1 puede ser  ,  ,  ,  ,  ,  , y  , y en donde el anillo A^1 puede sustituirse opcionalmente con una o más entidades independientemente seleccionadas de halógeno, un alquilo C_{1-4} no sustituido, un haloalquilo C_{1-4} no sustituido, un alquenilo C_{2-4} no sustituido y un cicloalquilo monocíclico C_{3-6} no sustituido o uno sustituido; R^1 puede seleccionarse de ciano, un alquinilo C_{2-5} no sustituido o uno sustituido, un acilo no sustituido o uno sustituido, una cetoamida no sustituida o sustituida, $–CH(OH)-(S(=O)_2-O^-)$, $–CH(OH)((P=O)(OR^6)_2)$ y $–C(=O)CH_2-O-((P=O)(OR^7)_2)$; cada R^6 y cada R^7 puede ser independientemente hidrógeno, un alquilo C_{1-6} no sustituido, un alquenilo C_{2-6} no sustituido, un haloalquilo C_{1-6} no sustituido, un arilo no sustituido o uno

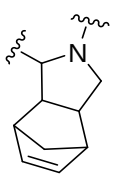
sustituido o aril(alquilo C_{1-4}) no sustituido o uno sustituido. R^2 puede ser hidrógeno, deuterio o halógeno; R^3 puede ser un heterociclil(alquilo C_{1-4}) que contiene nitrógeno monocíclico no sustituido o uno sustituido o un heterociclil(alquilo C_{1-4}) que contiene nitrógeno bicíclico no sustituido o uno sustituido; R^4 puede ser hidrógeno, deuterio o halógeno. R^5 puede ser  , un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico sustituido o un heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros sustituido; R^8 puede seleccionarse de un alquilo C_{2-6} no sustituido o uno sustituido, un alquenilo C_{2-6} no sustituido o uno sustituido, un alquinilo C_{2-6} no sustituido o uno sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico no sustituido o uno sustituido, un cicloalquilo C_{5-8} bicíclico no sustituido o uno sustituido y un heterociclilo de 4 a 6 miembros monocíclico no sustituido o uno sustituido, en donde cuando el alquilo C_{2-6} se sustituye, el alquilo C_{2-6} puede sustituirse 1, 2, 3 o 4 veces con un sustituyente seleccionado independientemente de halógeno y un alcoxi C_{1-4} no sustituido; en donde cuando el alquenilo C_{2-6}, el alquinilo C_{2-6}, el cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, el cicloalquilo C_{5-8} bicíclico y el heterociclilo de 4 a 6 miembros monocíclico están sustituidos, el alquenilo C_{2-6}, el alquinilo C_{2-6}, el cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, el cicloalquilo C_{5-8} bicíclico y el heterociclilo de 4 a 6 miembros monocíclico pueden

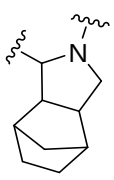
estar sustituidos 1, 2, 3 o 4 veces con un sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, un alquilo C_{1-4} no sustituido, un haloalquilo C_{1-4} no sustituido y un alcoxi C_{1-4} no sustituido; y R^9 se puede seleccionar de un alquilo C_{1-6} no sustituido o uno sustituido, un haloalquilo C_{1-6} no sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico no sustituido o uno sustituido, un heteroarilo monocíclico no sustituido o uno sustituido y un heterociclilo monocíclico no sustituido o uno sustituido, en donde el cicloalquilo C_{3-6} monocíclico sustituido se sustituye 1, 2, 3 o 4 veces con un sustituyente seleccionado independientemente de halógeno, un alquilo C_{1-4} no sustituido y un haloalquilo C_{1-4} no sustituido.

En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser donde: El anillo A^1 puede ser  ,  ,  ,  ,  ,  ,  y  , y en donde el anillo A^1 puede sustituirse opcionalmente con una o más entidades independientemente seleccionadas de deuterio, halógeno, un alquilo C_{1-4} no sustituido, un haloalquilo C_{1-4} no sustituido, un alquenilo C_{2-4} no sustituido y un cicloalquilo monocíclico C_{3-6} no sustituido o uno sustituido;

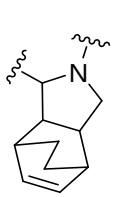
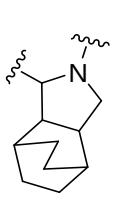
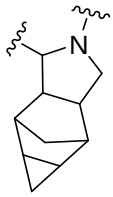
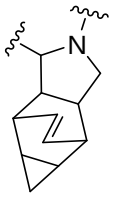
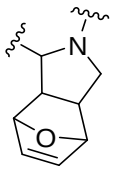
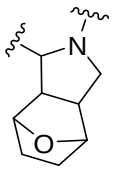
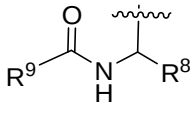
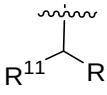
R^1 puede seleccionarse de ciano, un alquinilo C_{2-5} no sustituido o uno sustituido, un acilo no sustituido o uno sustituido, una cetoamida no sustituida o sustituida, –CH(OH)-$(S(=O)_2$-$O^-)$, –CH(OH)$((P=O)(OR^6)_2)$ y –C(=O)CH_2-O-$((P=O)(OR^7)_2)$; cada R^6 y cada R^7 puede ser independientemente hidrógeno, un alquilo C_{1-6} no sustituido, un alquenilo C_{2-6} no sustituido, un haloalquilo C_{1-6} no sustituido, un arilo no sustituido o uno sustituido o aril(alquilo C_{1-4}) no sustituido o uno sustituido. R^2 puede ser hidrógeno, deuterio o halógeno; R^3 puede ser un heterociclil(alquilo C_{1-4}) que contiene nitrógeno monocíclico no sustituido o uno sustituido, un heterociclil(alquilo C_{1-4}) que contiene nitrógeno bicíclico no sustituido o uno sustituido, un heteroaril(alquilo C_{1-4}) que contiene nitrógeno monocíclico no sustituido o uno sustituido; R^4 puede ser hidrógeno, deuterio o halógeno. y R^5 puede ser  ; R^{10} puede seleccionarse de un alquilo C_{2-6} no sustituido o uno sustituido, un alquenilo C_{2-6} no sustituido o uno sustituido, un alquinilo C_{2-6} no sustituido o uno sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico no sustituido o uno sustituido, un cicloalquilo C_{5-8} bicíclico no sustituido o uno sustituido y un heterociclilo de 4 a 6 miembros monocíclico no sustituido o uno sustituido, en donde cuando el alquilo C_{2-6} se sustituye, el alquilo C_{2-6} puede sustituirse 1, 2, 3 o 4 veces con un sustituyente seleccionado independientemente

de halógeno y un alcoxi C_{1-4} no sustituido; en donde cuando el alquenilo C_{2-6}, el alquinilo C_{2-6}, el cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, el cicloalquilo C_{5-8} bicíclico y el heterociclilo de 4 a 6 miembros monocíclico están sustituidos, el alquenilo C_{2-6}, el alquinilo C_{2-6}, el cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, el cicloalquilo C_{5-8} bicíclico y el heterociclilo de 4 a 6 miembros monocíclico pueden estar sustituidos 1, 2, 3 o 4 veces con un sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, un alquilo C_{1-4} no sustituido, un alquenilo C_{2-4} no sustituido, un alquinilo C_{2-4} no sustituido, un haloalquilo C_{1-4} no sustituido y un alcoxi C_{1-4} no sustituido; y R^{11} puede ser un heterociclilo de 4 a 6 miembros monocíclico opcionalmente sustituido, –$(NH)_m$–un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, –O–un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, –O–un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido y –O–un cicloalquilo C_{3-8} (C_{1-4} alquilo) opcionalmente sustituido, en donde m puede ser 0 o 1.

En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser donde: El anillo A^1 puede ser 

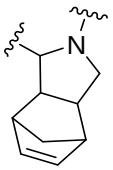
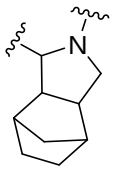
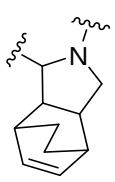
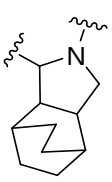
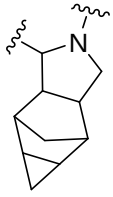
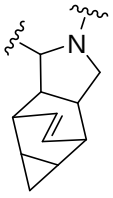
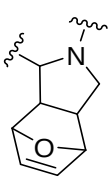
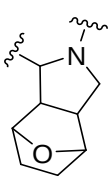
, 

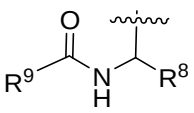
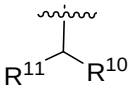
,






y  , y en donde el anillo A^1 puede sustituirse opcionalmente con una o más entidades independientemente seleccionadas de deuterio, halógeno, un alquilo C_{1-4} no sustituido, un haloalquilo C_{1-4} no sustituido, un alquenilo C_{2-4} no sustituido y un cicloalquilo monocíclico C_{3-6} no sustituido o uno sustituido; R^1 puede seleccionarse de ciano, un alquinilo C_{2-5} no sustituido o uno sustituido, un acilo no sustituido o uno sustituido, una cetoamida no sustituida o sustituida, $-CH(OH)-(S(=O)_2-O^-)$, $-CH(OH)((P=O)(OR^6)_2)$ y $-C(=O)CH_2-O-((P=O)(OR^7)_2)$; cada R^6 y cada R^7 puede ser independientemente hidrógeno, un alquilo C_{1-6} no sustituido, un alquenilo C_{2-6} no sustituido, un haloalquilo C_{1-6} no sustituido, un arilo no sustituido o uno sustituido o aril(alquilo C_{1-4}) no sustituido o uno sustituido. R^2 puede ser hidrógeno, deuterio o halógeno; R^3 puede ser un heterociclil(alquilo C_{1-4}) que contiene nitrógeno monocíclico no sustituido o uno sustituido, un heterociclil(alquilo C_{1-4}) que contiene nitrógeno bicíclico no sustituido o uno sustituido o un heteroaril(alquilo C_{1-4}) que contiene nitrógeno monocíclico no sustituido o uno sustituido; R^4 puede ser hidrógeno, deuterio o halógeno. R^5 puede ser  ,  , un

cicloalquilo C_{3-6} monocíclico sustituido o un heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros sustituido; R^8 y R^{10} se pueden seleccionar independientemente de un alquilo C_{2-6} no sustituido o uno sustituido, un alquenilo C_{2-6} no sustituido o uno sustituido, un alquinilo C_{2-6} no sustituido o uno sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico no sustituido o uno sustituido, un cicloalquilo C_{5-8} bicíclico no sustituido o uno sustituido y un heterociclilo de 4 a 6 miembros monocíclico no sustituido o uno sustituido, en donde cuando el alquilo C_{2-6} se sustituye, el alquilo C_{2-6} puede sustituirse 1, 2, 3 o 4 veces con un sustituyente seleccionado independientemente de halógeno, ciano, un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico no sustituido o uno sustituido y un alcoxi C_{1-4} no sustituido; en donde cuando el alquenilo C_{2-6}, el alquinilo C_{2-6}, el cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, el cicloalquilo C_{5-8} bicíclico y el heterociclilo de 4 a 6 miembros monocíclico están sustituidos, el alquenilo C_{2-6}, el alquinilo C_{2-6}, el cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, el cicloalquilo C_{5-8} bicíclico y el heterociclilo de 4 a 6 miembros monocíclico pueden estar sustituidos 1, 2, 3 o 4 veces con un sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, un alquilo C_{1-4} no sustituido, un alquenilo C_{2-4} no sustituido, un alquinilo C_{2-4} no sustituido, un haloalquilo C_{1-4} no sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico no sustituido o uno sustituido y un alcoxi C_{1-4} no sustituido; R^9 se puede seleccionar de un alquilo C_{1-6} no

sustituido, un haloalquilo C_{1-6} no sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico no sustituido o uno sustituido, un cicloalquilo C_{6-5} bicíclico no sustituido o uno sustituido, un heteroarilo monocíclico no sustituido o uno sustituido y un heterociclilo monocíclico no sustituido o uno sustituido, en donde el cicloalquilo C_{3-6} monocíclico sustituido se sustituye 1, 2, 3 o 4 veces con un sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, un alquilo C_{1-4} no sustituido, un haloalquilo C_{1-4} no sustituido y un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico no sustituido; y R^{11} puede ser un heterociclilo de 4 a 6 miembros monocíclico opcionalmente sustituido, $-(NH)_m-$un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, –O–un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, –O–un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido y –O–un cicloalquilo C_{3-8} (C_{1-4} alquilo) opcionalmente sustituido, en donde m puede ser 0 o 1.

En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser donde: El anillo A^1 puede ser  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  , y en donde

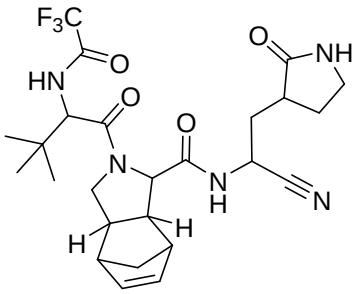
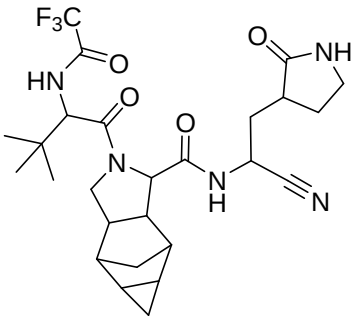
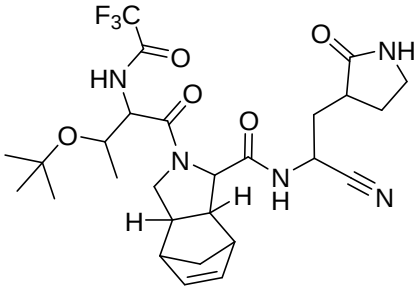
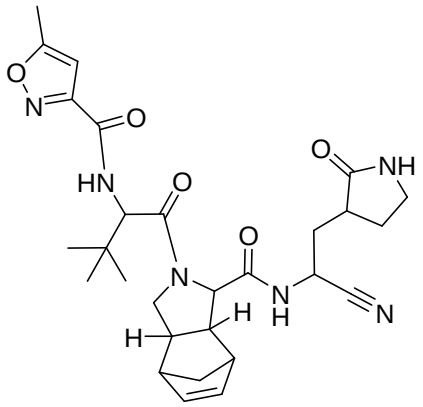
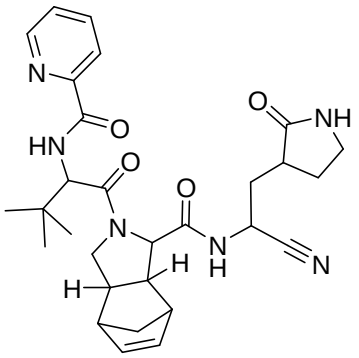
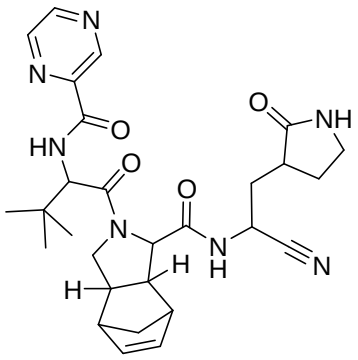
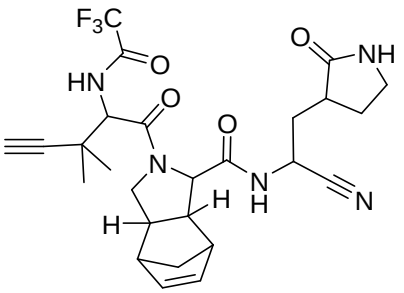
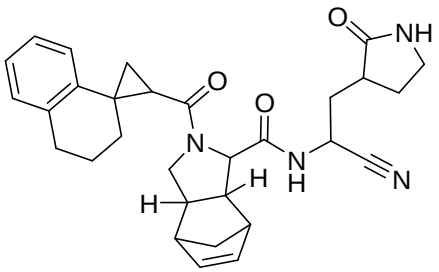
el anillo A^1 puede sustituirse opcionalmente con una o más entidades independientemente seleccionadas de deuterio, halógeno, un alquilo C_{1-4} no sustituido, un haloalquilo C_{1-4} no sustituido, un alquenilo C_{2-4} no sustituido y un cicloalquilo monocíclico C_{3-6} no sustituido o uno sustituido; R^1 puede seleccionarse de ciano, un alquinilo C_{2-5} no sustituido o uno sustituido, un acilo no sustituido o uno sustituido, una cetoamida no sustituida o sustituida, $-CH(OH)-(S(=O)_2-O^-)$, $-CH(OH)((P=O)(OR^6)_2)$ y $-C(=O)CH_2-O-((P=O)(OR^7)_2)$; cada R^6 y cada R^7 puede ser independientemente hidrógeno, un alquilo C_{1-6} no sustituido, un alquenilo C_{2-6} no sustituido, un haloalquilo C_{1-6} no sustituido, un arilo no sustituido o uno sustituido o aril(alquilo C_{1-4}) no sustituido o uno sustituido. R^2 puede ser hidrógeno, deuterio o halógeno; R^3 puede ser un heterociclil(alquilo C_{1-4}) que contiene nitrógeno monocíclico no sustituido o uno sustituido, un heterociclil(alquilo C_{1-4}) que contiene nitrógeno bicíclico no sustituido o uno sustituido o un heteroaril(alquilo C_{1-4}) que contiene nitrógeno monocíclico no sustituido o uno sustituido; R^4 puede ser hidrógeno, deuterio o halógeno. R^5 puede ser  ,  , un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico sustituido o un heterociclilo monocíclico de 4 a 6 miembros sustituido; R^8 y R^{10} pueden seleccionarse independientemente de un alquilo C_{2-6} no sustituido o uno

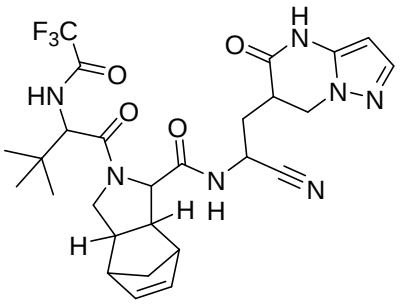
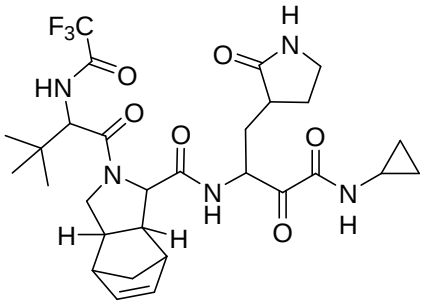
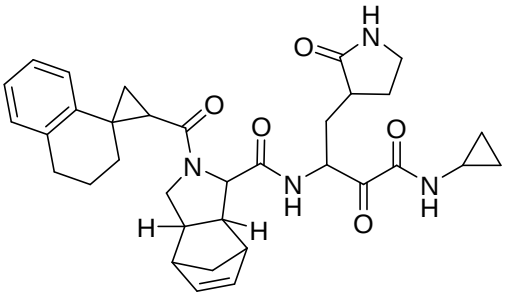
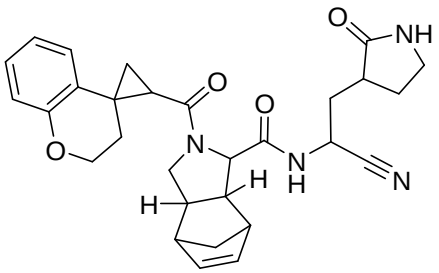
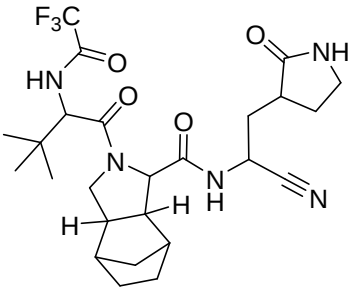
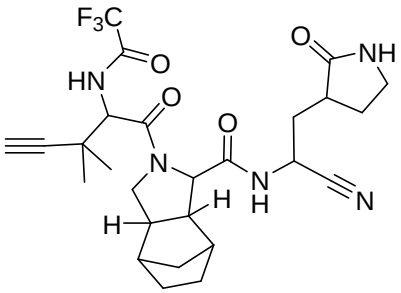
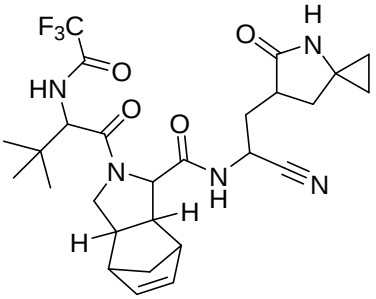
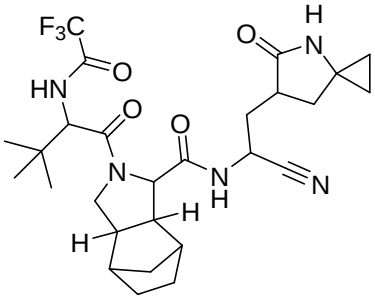
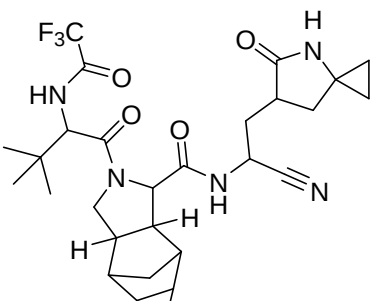
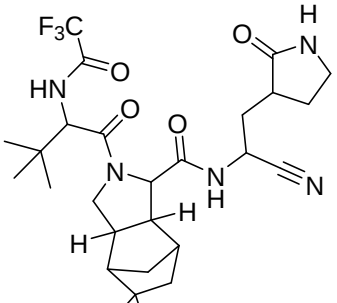
sustituido, un alquenilo C_{2-6} no sustituido o uno sustituido, un alquinilo C_{2-6} no sustituido o uno sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico no sustituido o uno sustituido, un cicloalquilo C_{5-8} bicíclico no sustituido o uno sustituido, un heterociclilo de 4 a 6 miembros monocíclico no sustituido o uno sustituido y un cicloalquilo C_{3-6}(CH2)– monocíclico no sustituido, en donde cuando el alquilo C_{2-6} está sustituido, el alquilo C_{2-6} puede estar sustituido 1, 2, 3 o 4 veces con un sustituyente seleccionado independientemente entre halógeno, ciano, un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico no sustituido o uno sustituido, un alcoxi C_{1-4} no sustituido; en donde cuando el alquenilo C_{2-6}, el alquinilo C_{2-6}, el cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, el cicloalquilo C_{5-8} bicíclico y el heterociclilo de 4 a 6 miembros monocíclico están sustituidos, el alquenilo C_{2-6}, el alquinilo C_{2-6}, el cicloalquilo C_{3-6} monocíclico, el cicloalquilo C_{5-8} bicíclico y el heterociclilo de 4 a 6 miembros monocíclico pueden estar sustituidos 1, 2, 3 o 4 veces con un sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, un alquilo C_{1-4} no sustituido, un alquenilo C_{2-4} no sustituido, un alquinilo C_{2-4} no sustituido, un haloalquilo C_{1-4} no sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico no sustituido o uno sustituido y un alcoxi C_{1-4} no sustituido;

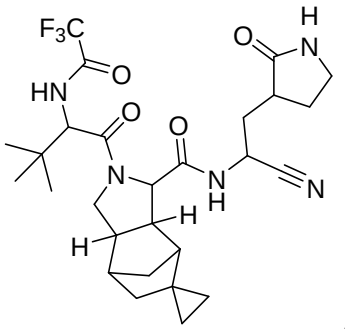
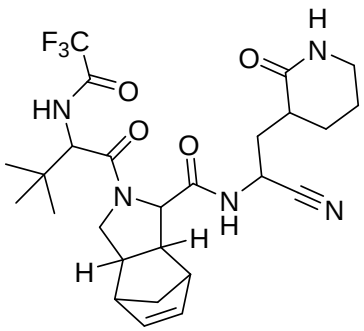
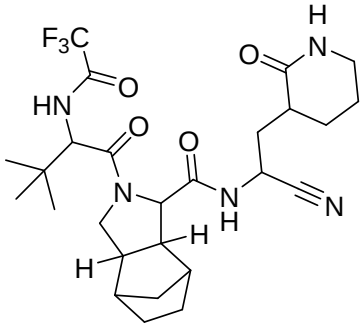
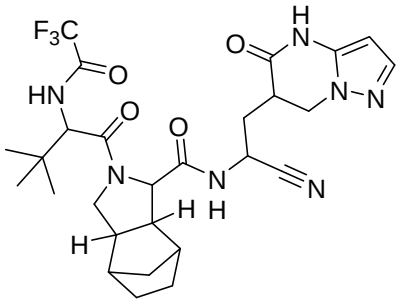
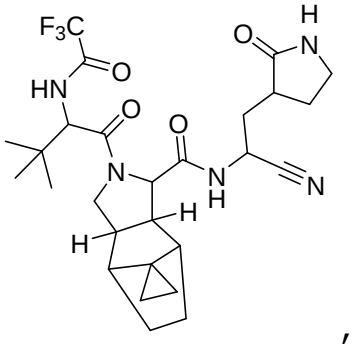
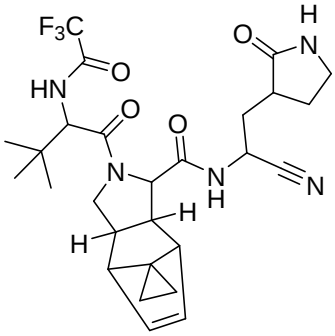
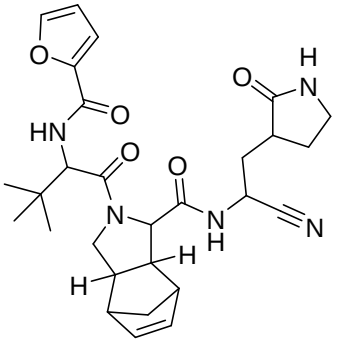
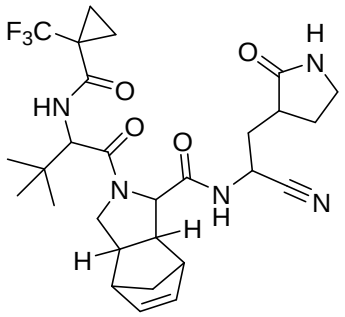
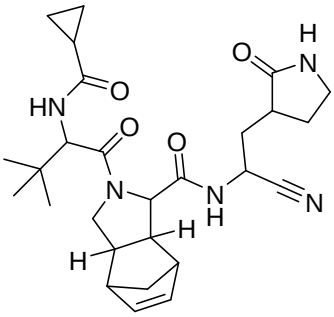
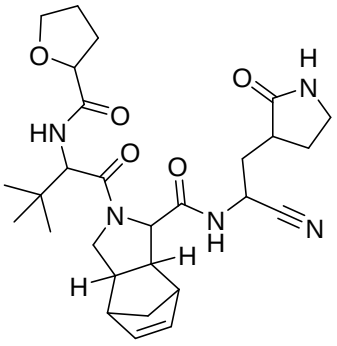
R^9 puede seleccionarse de un alquilo C_{1-6} no sustituido o uno sustituido, un haloalquilo C_{1-6} no sustituido o uno

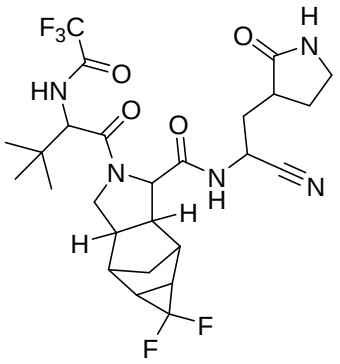
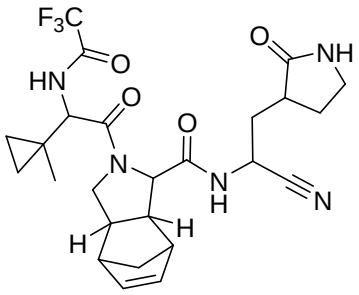
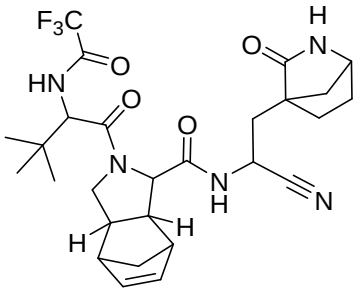
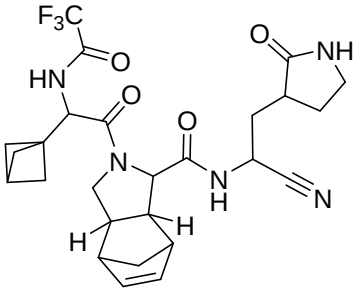
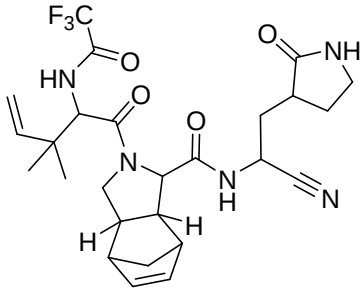
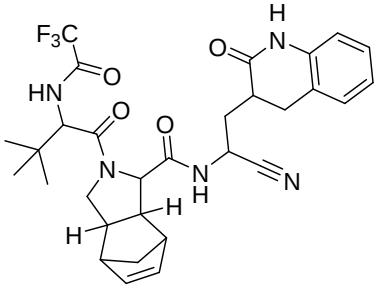
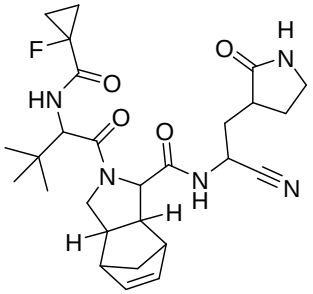
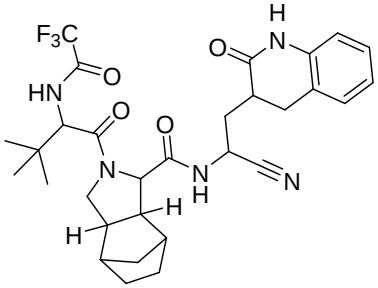
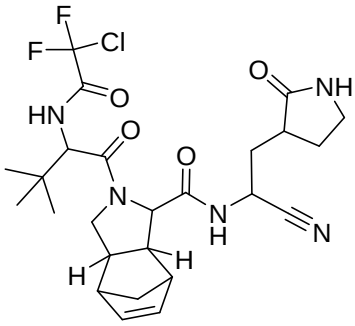
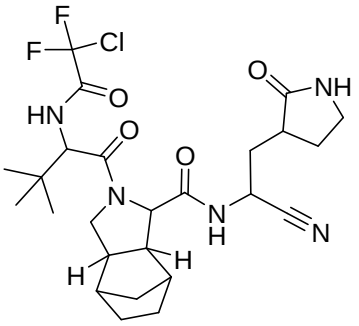
sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico no sustituido o uno sustituido, un cicloalquilo C_{6-5} bicíclico no sustituido o uno sustituido, un heteroarilo monocíclico no sustituido o uno sustituido y un heterociclilo monocíclico no sustituido o uno sustituido, en donde el C_{1-6} alquilo sustituido se sustituye 1 o 2 veces con un alcoxi C_{1-4} no sustituido, en donde el cicloalquilo C_{3-6} monocíclico sustituido se sustituye 1, 2, 3 o 4 veces con un sustituyente independientemente seleccionado de halógeno, un alquilo C_{1-4} no sustituido, un haloalquilo C_{1-4} no sustituido y un cicloalquilo C_{3-6} monocíclico no sustituido, y en donde el haloalquilo C_{1-6} sustituido se sustituye 1 o 2 veces con un alcoxi C_{1-4} no sustituido; y R^{11} puede ser un heterociclilo de 4 a 6 miembros monocíclico opcionalmente sustituido, $-(NH)_m-$un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, –O–un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, –O–un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido y –O–un cicloalquilo C_{3-8} (C_{1-4} alquilo) opcionalmente sustituido, en donde m puede ser 0 o 1.

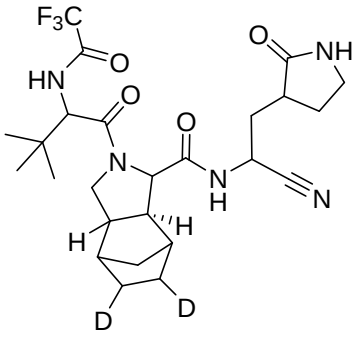
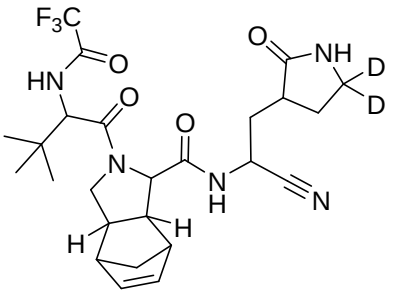
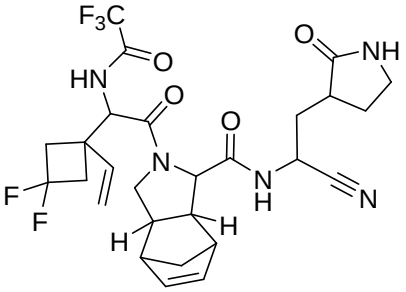
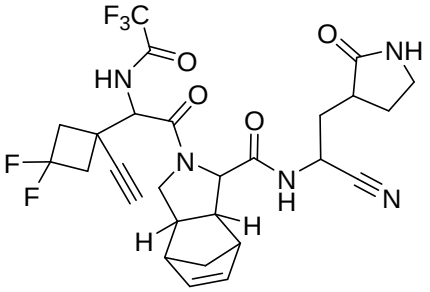
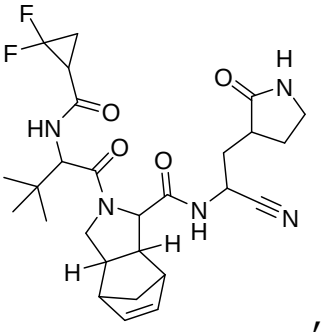
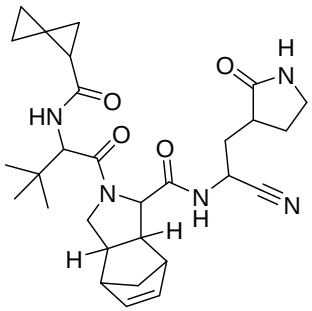
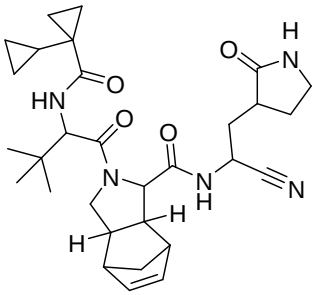
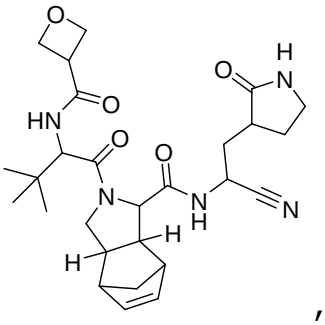
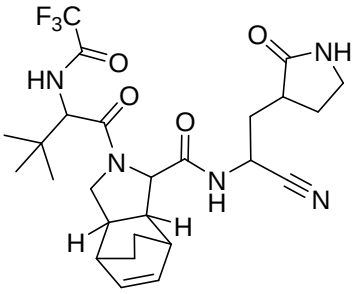
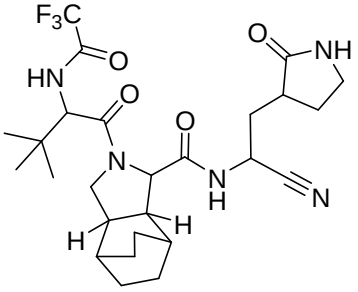
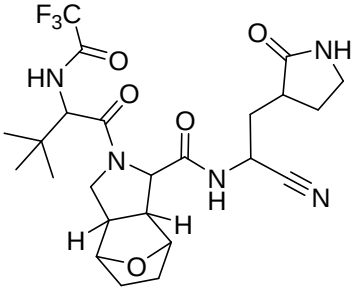
Los ejemplos de compuestos de la Fórmula (I) incluyen lo siguiente:

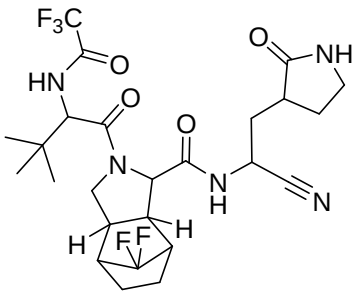
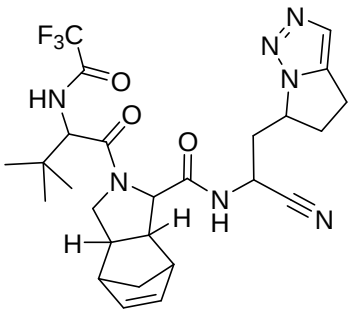
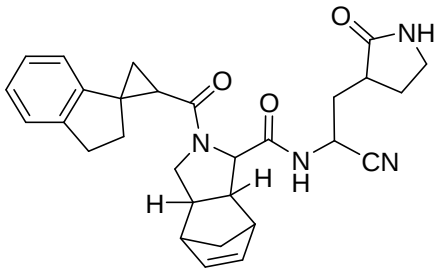
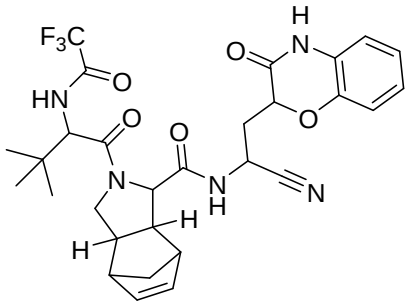
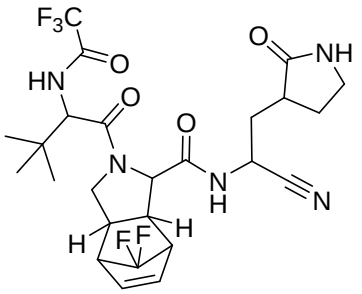
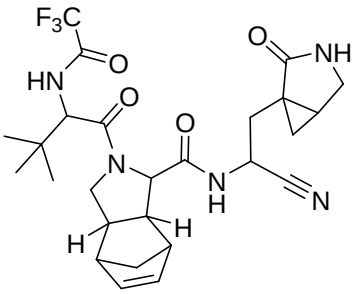
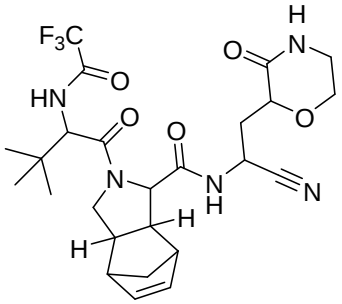
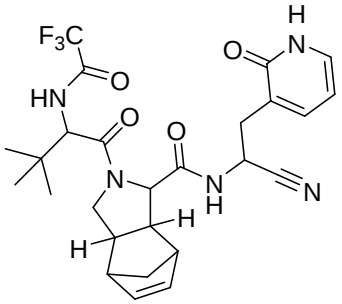
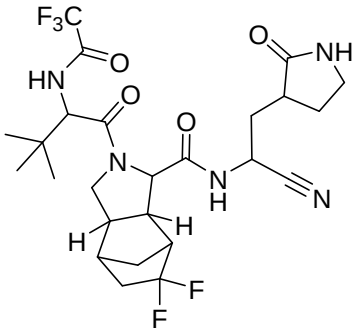
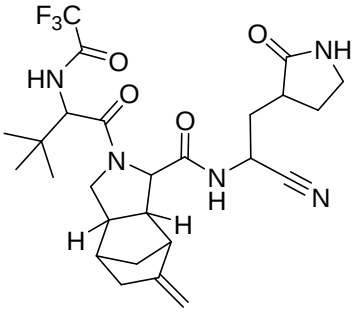

,

,

,

,

,

,

,

,

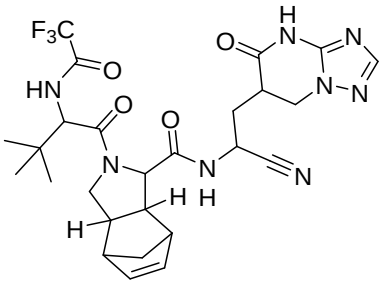
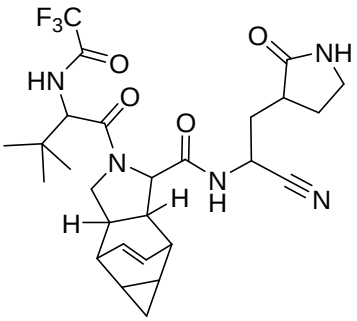
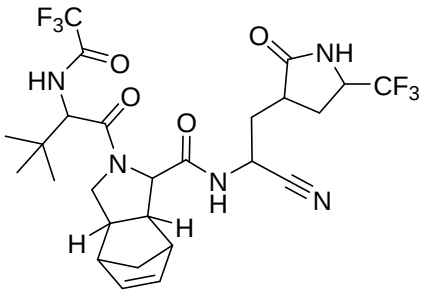
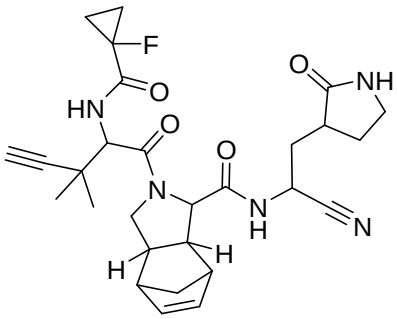
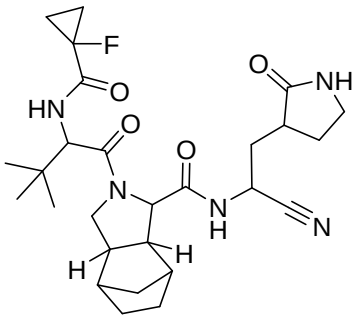
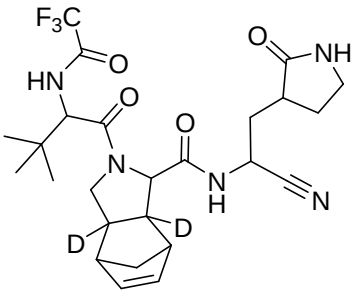
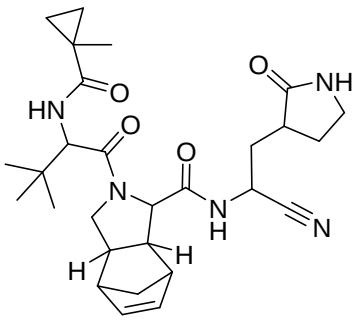
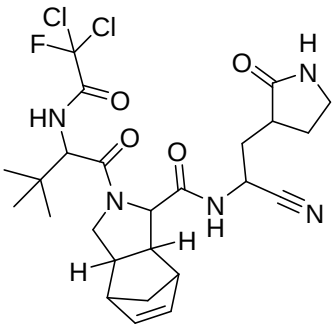
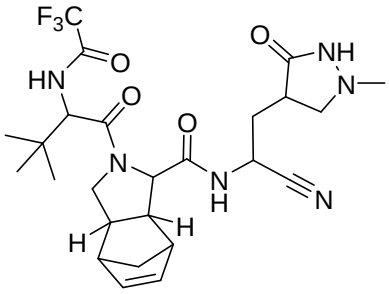
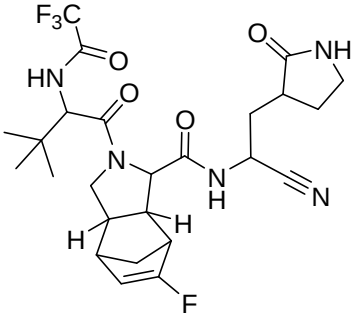

,

,

,

,

,

,

,

,

5
,

,

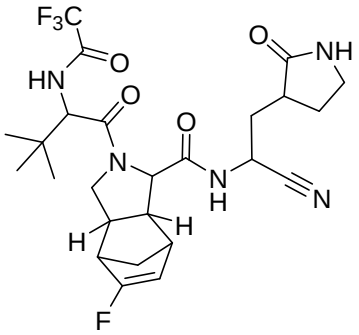
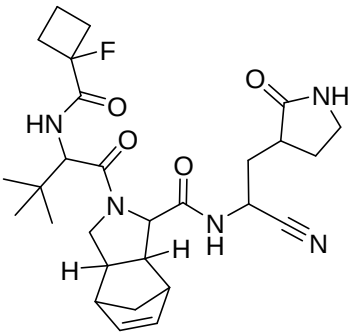
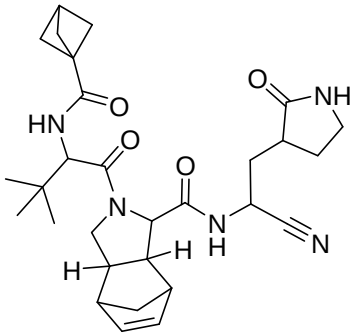
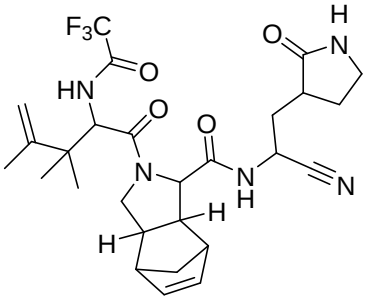
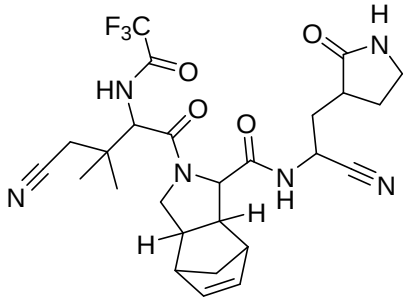
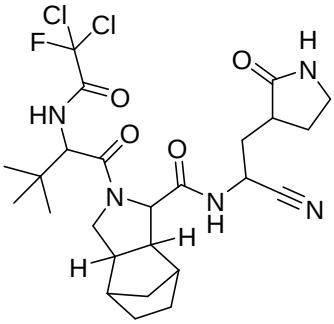
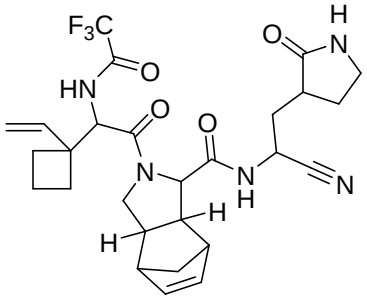
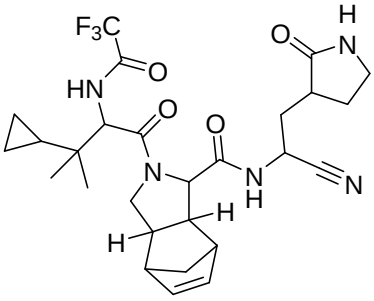
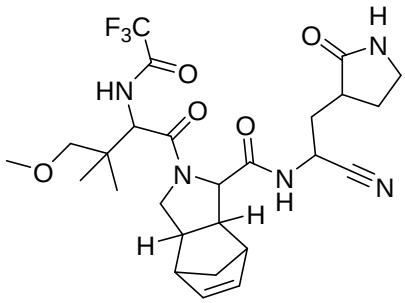
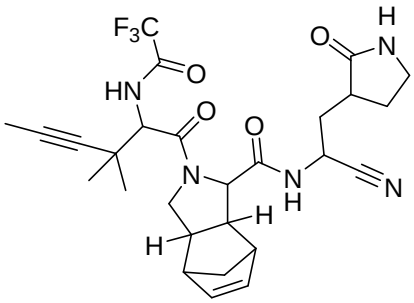

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

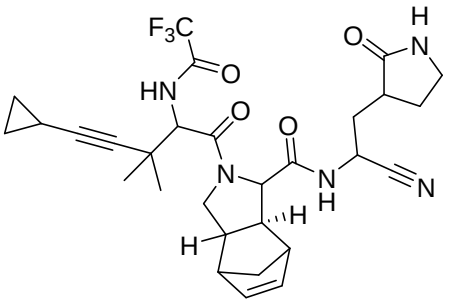
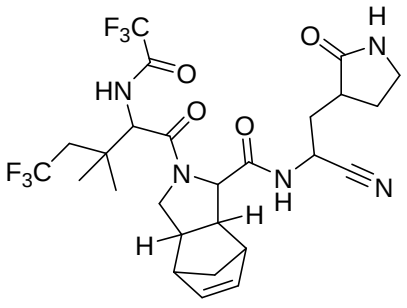
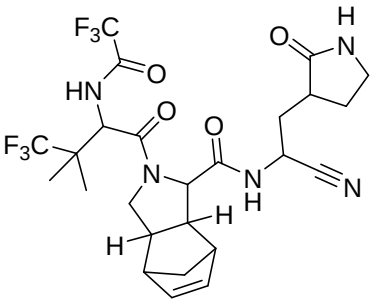
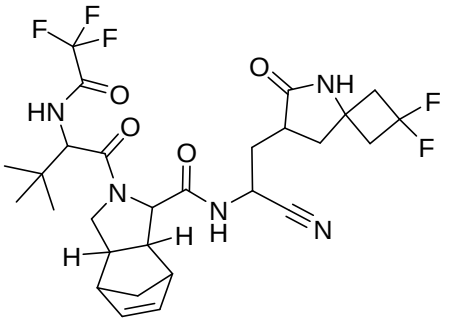
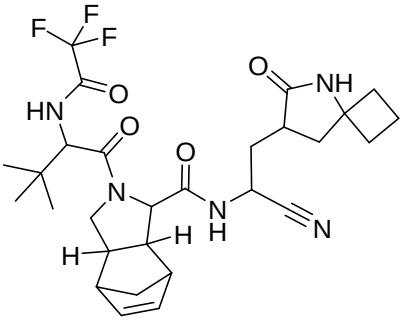
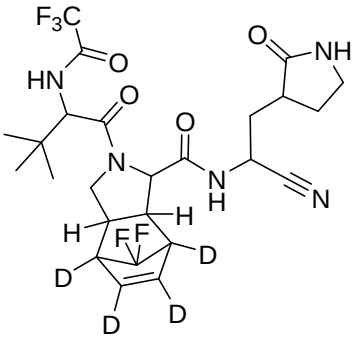
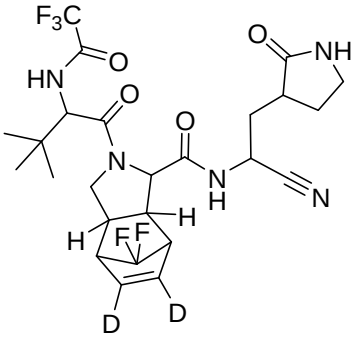
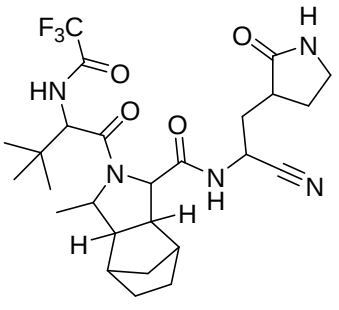

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

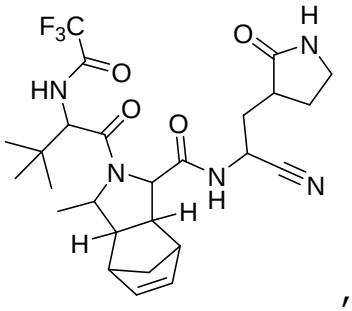
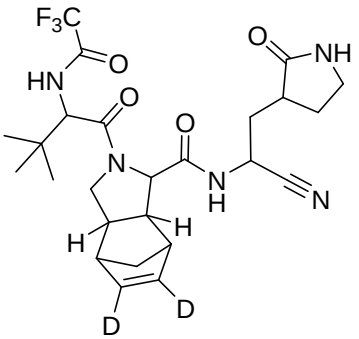
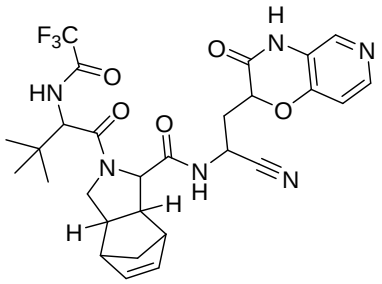
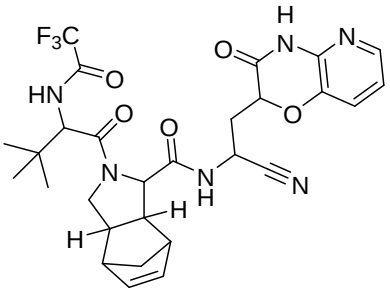
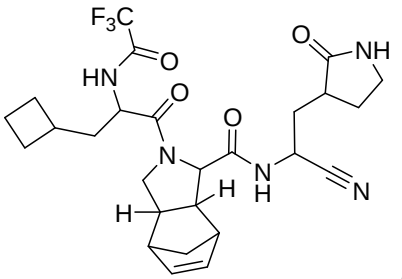
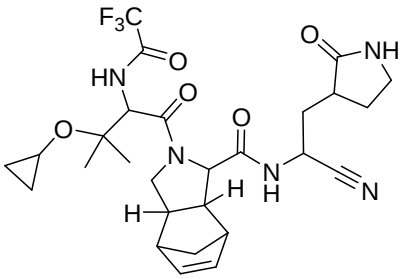
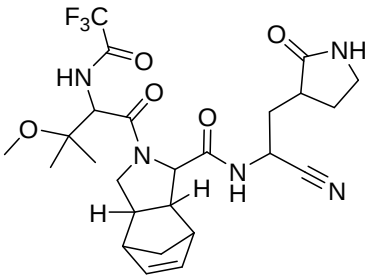
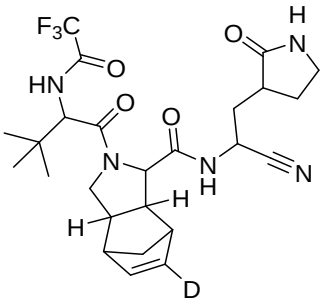
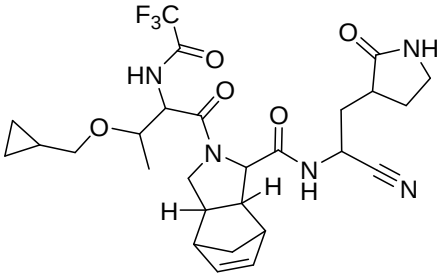
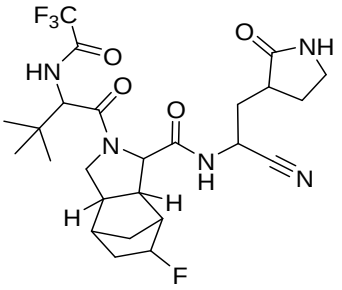

,

,

,

,

,

,

,

,

,

5 ,

,

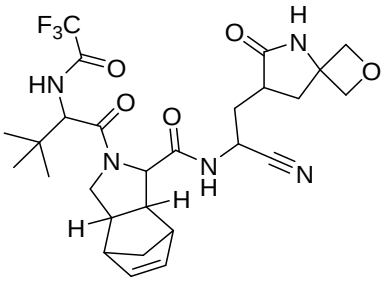
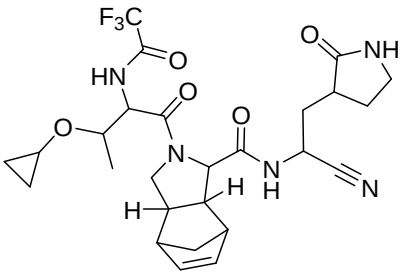
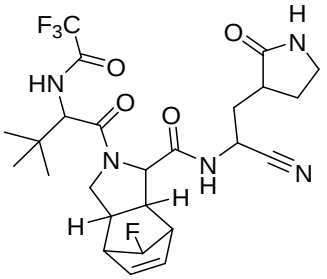
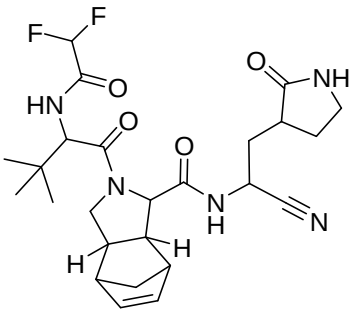
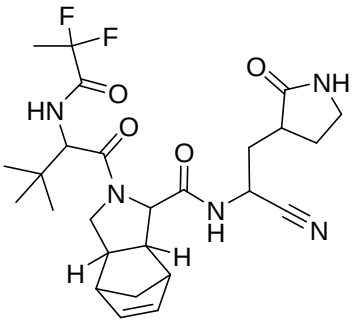
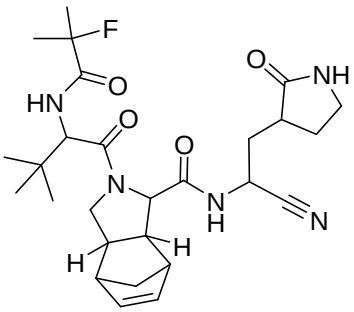
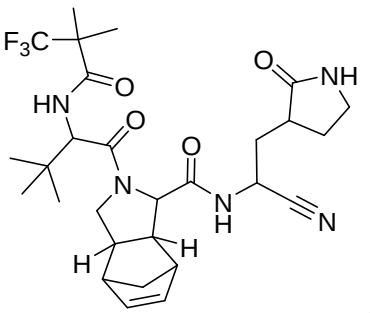
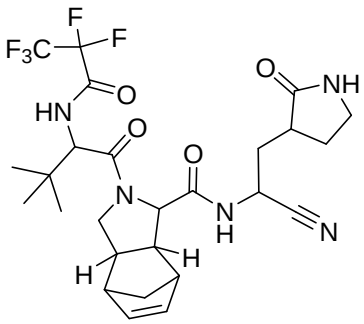
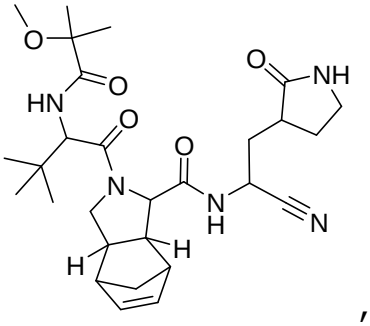
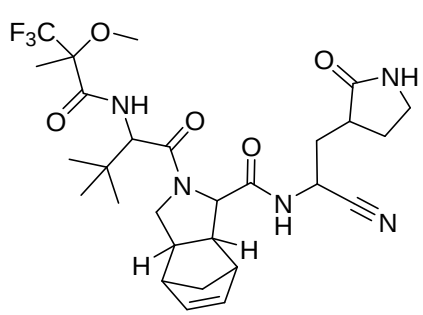

,

,

,

,

,

,

.

,

5 ,

,

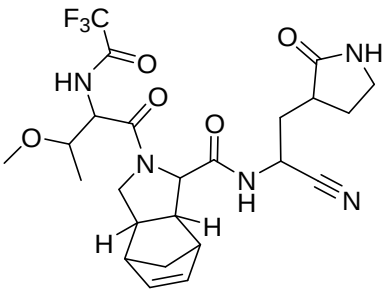
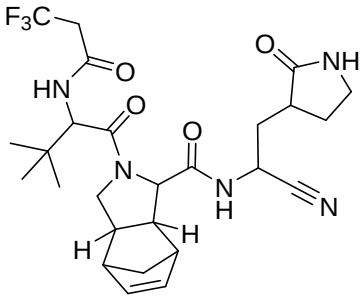
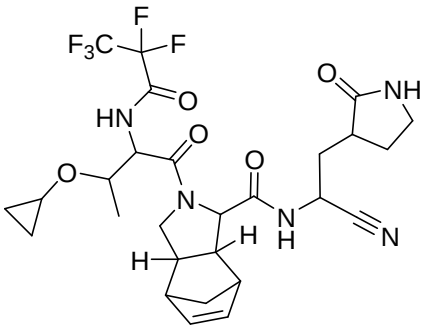
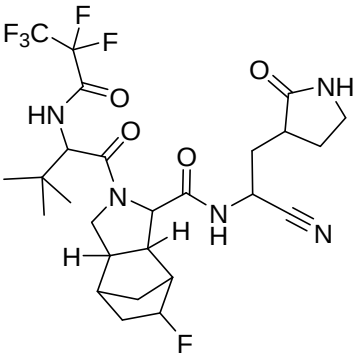
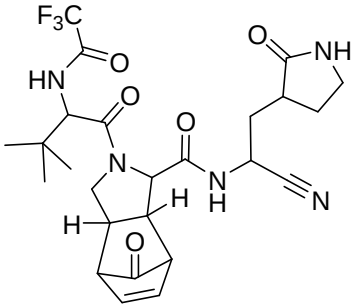
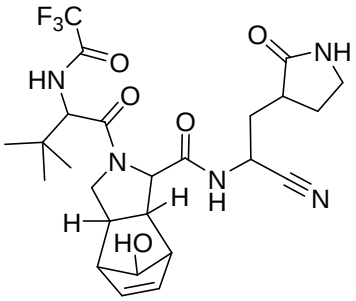
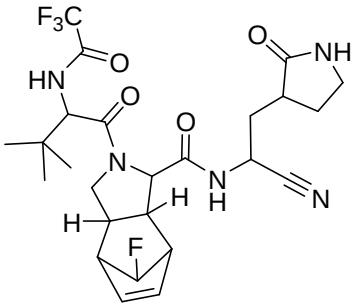
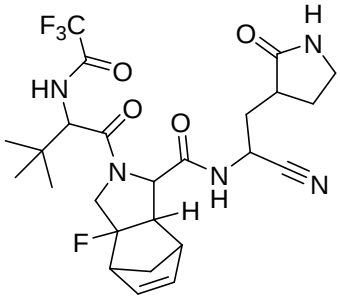
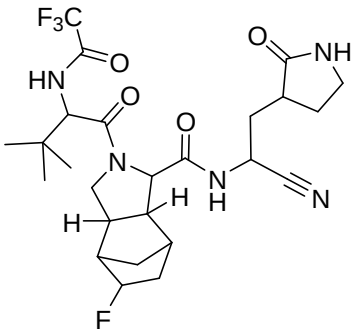
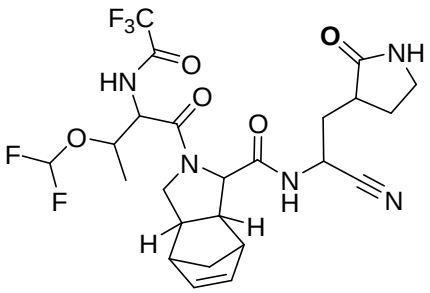

,

,

,

,

,

,

,

,

5 ,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

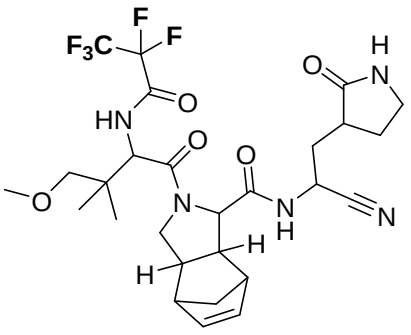
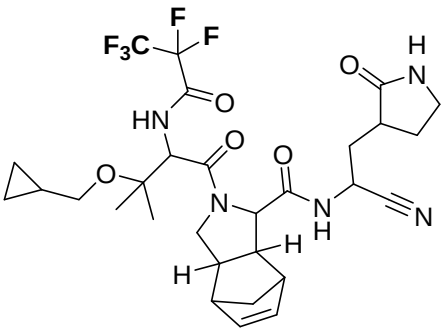
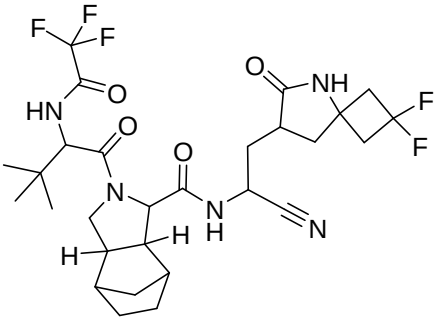
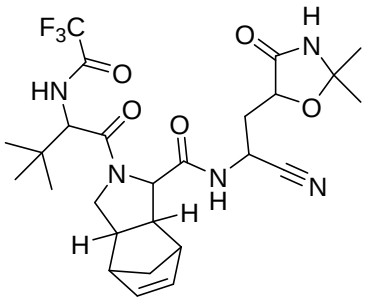
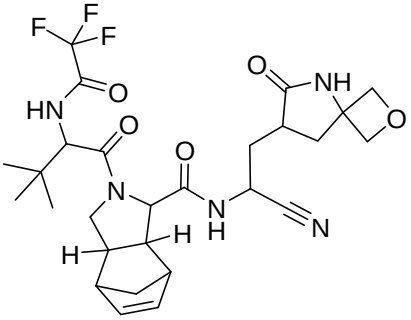
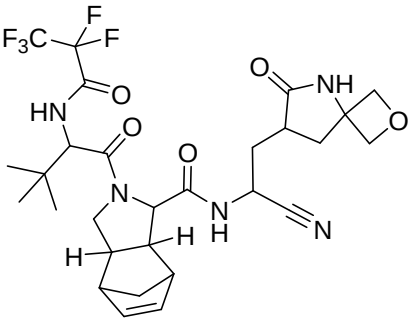
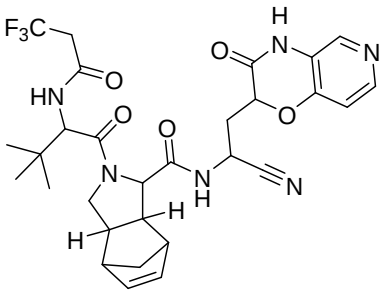
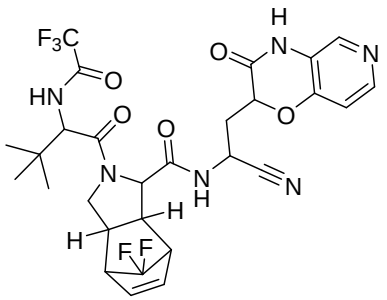
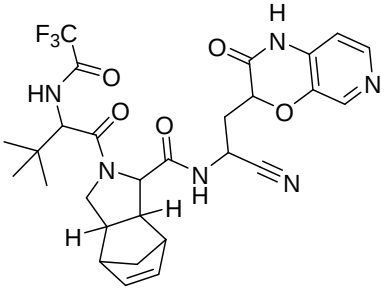
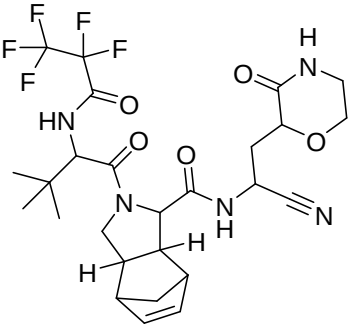

,

,

,

,

,

,

,

,

5
,

,

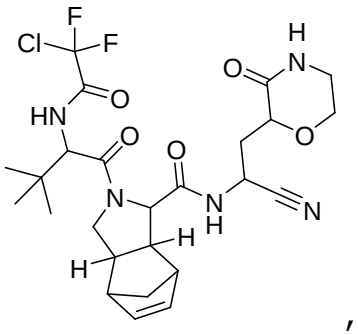
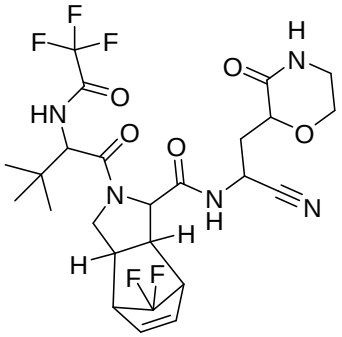
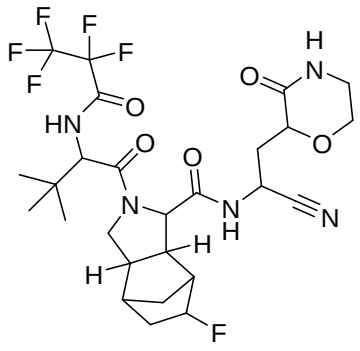
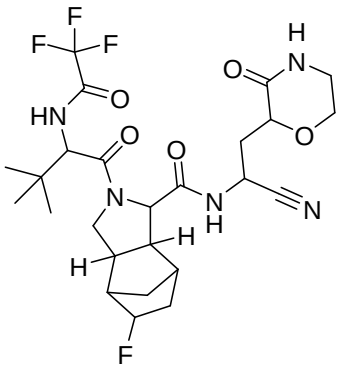
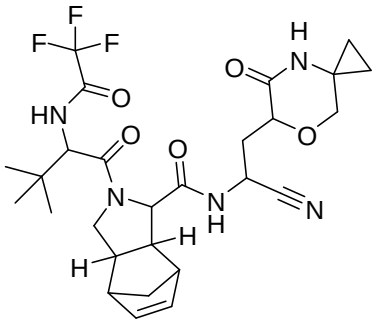
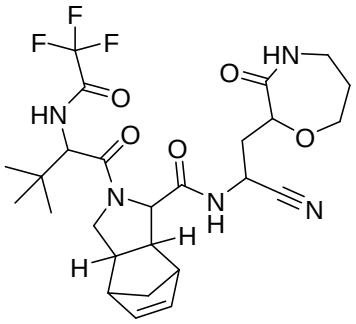
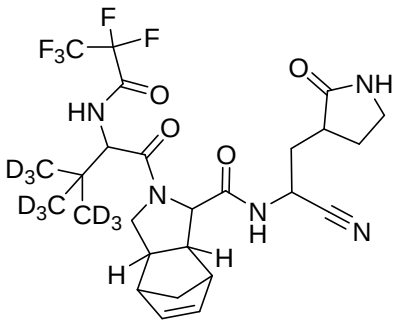
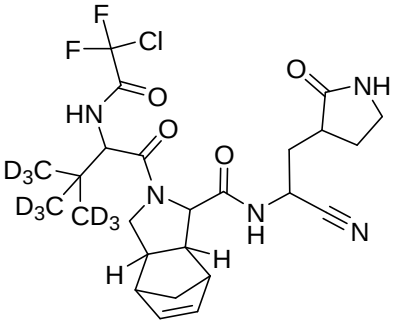

,

,

,

,

,

,

,

,

5
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
5

,

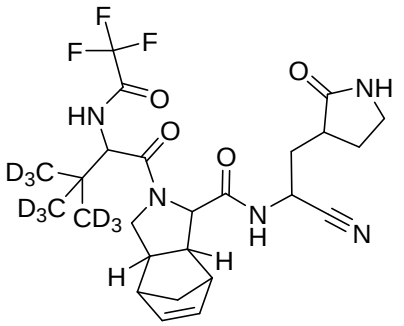
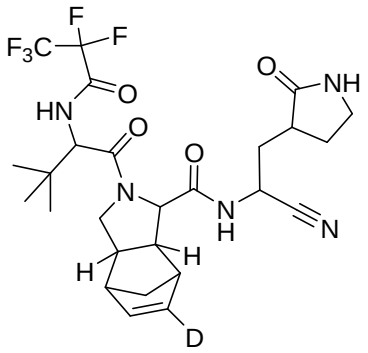
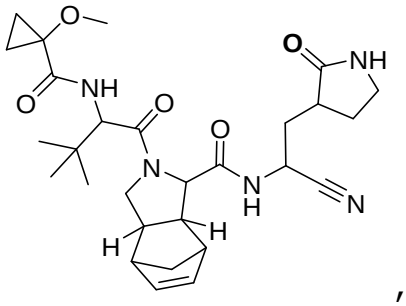
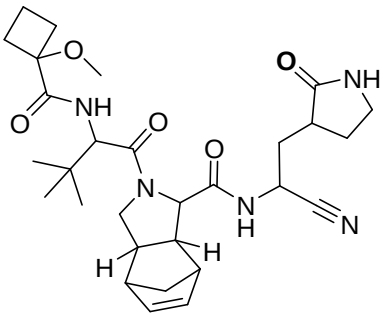
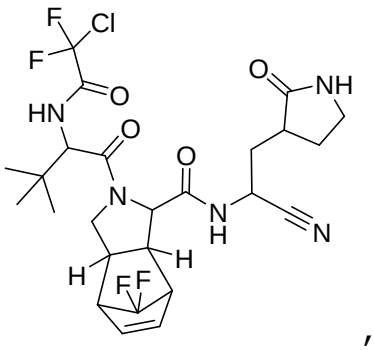
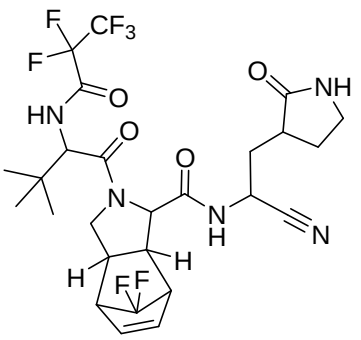
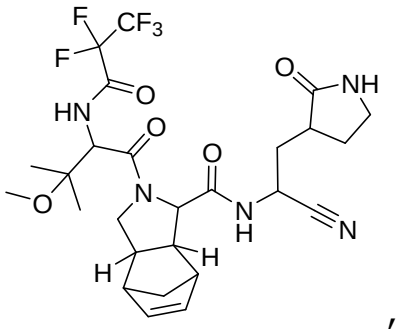
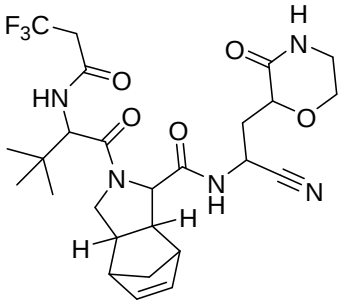
,

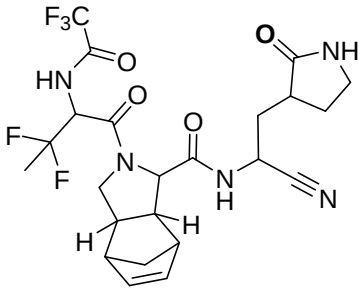
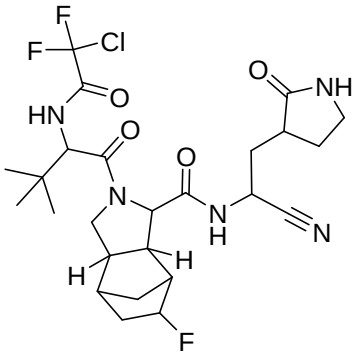
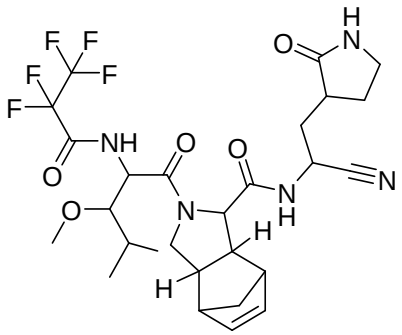

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

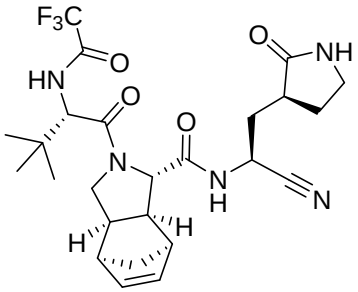
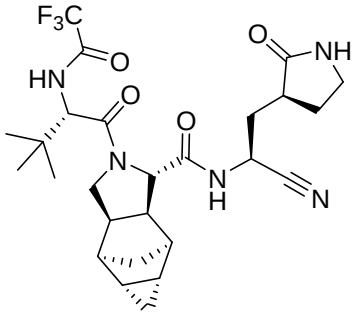
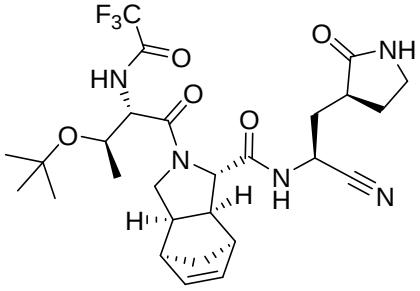
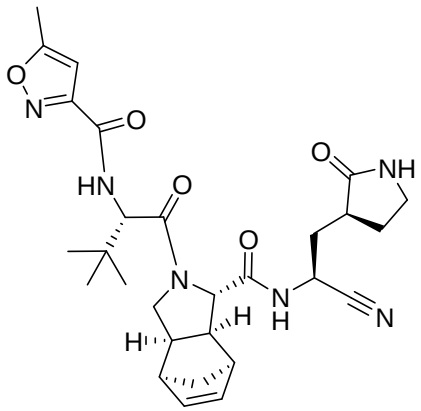
,

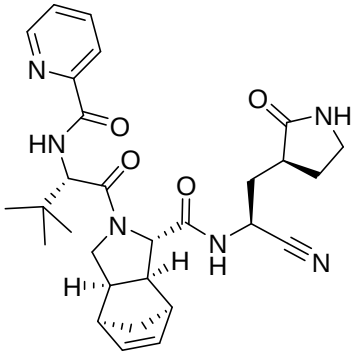
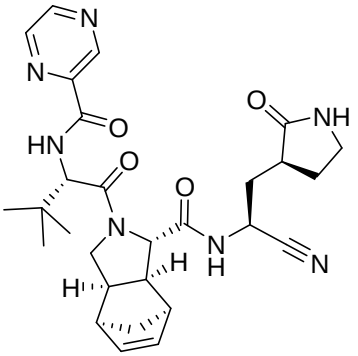
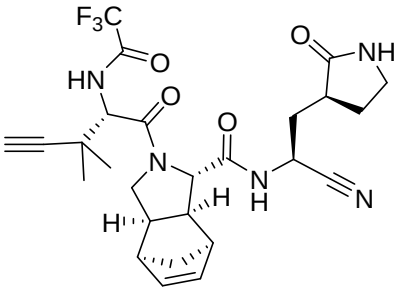
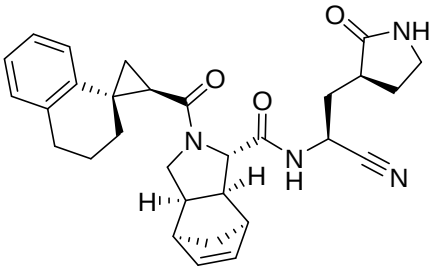
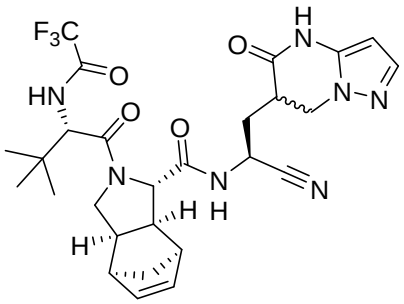
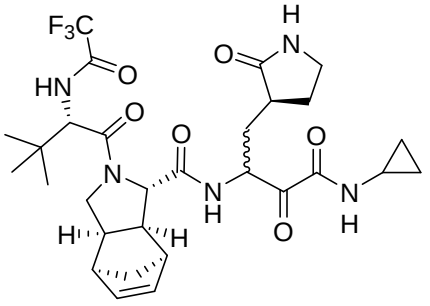
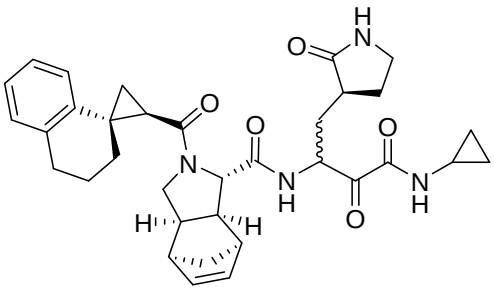
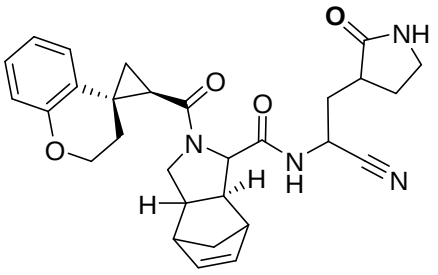
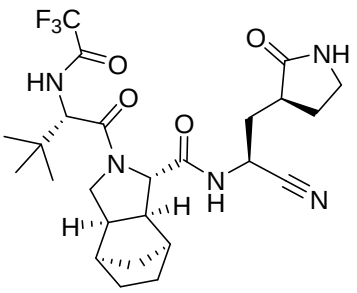
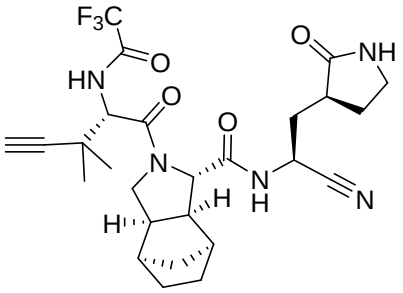
,

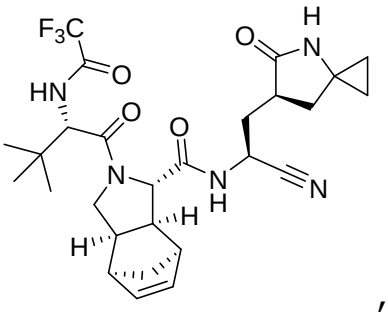
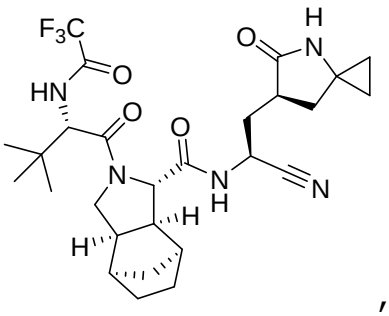
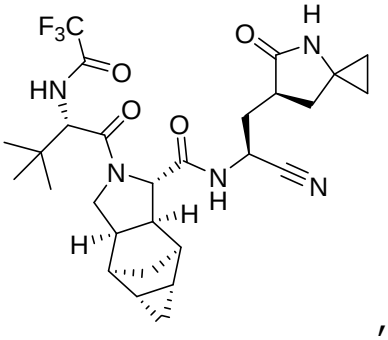
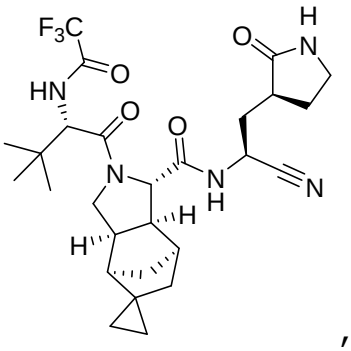
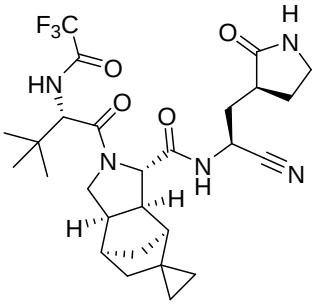
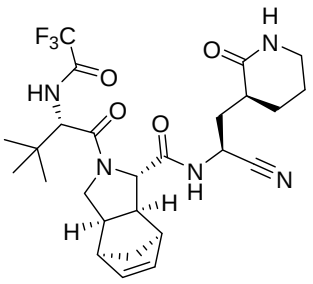
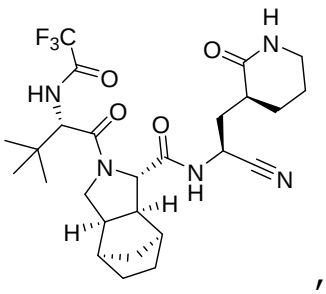
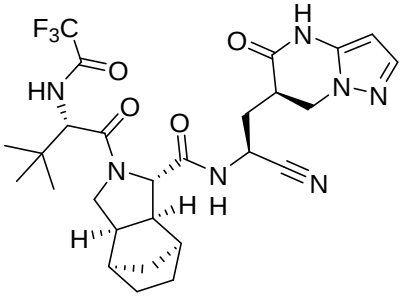
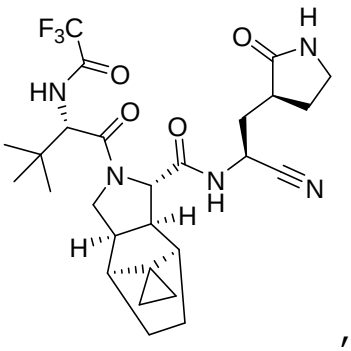
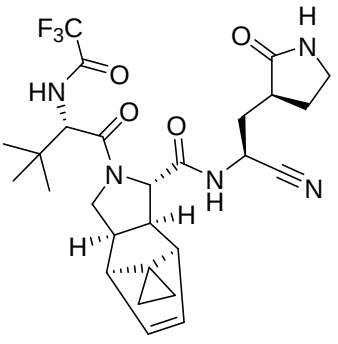
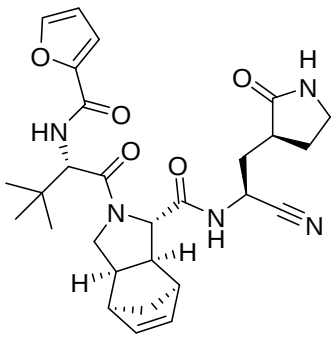
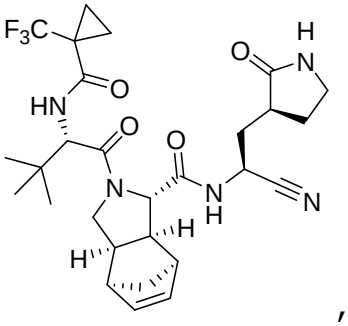

,

,

,

,

,

,

,

,

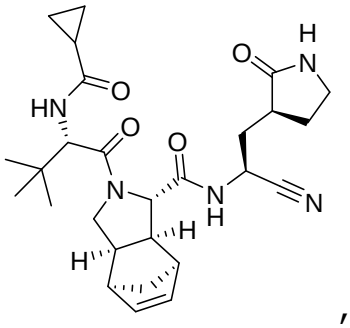
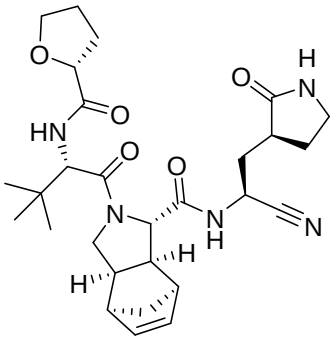
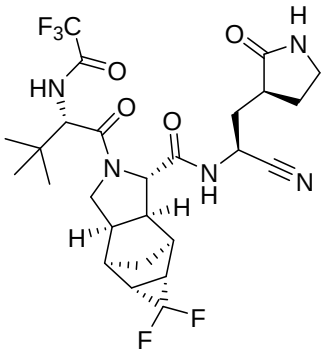
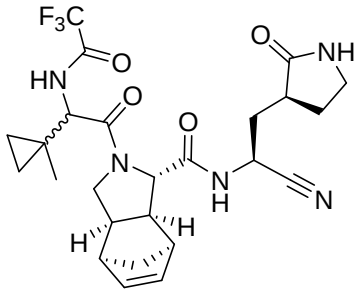
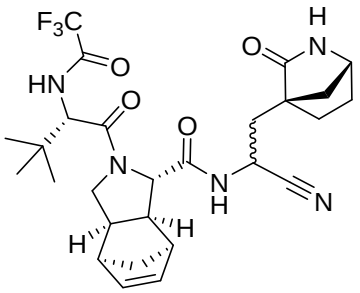
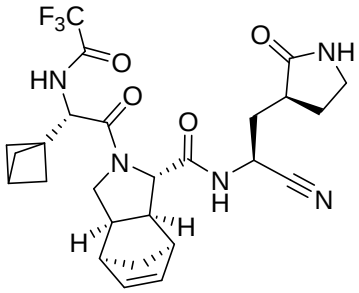
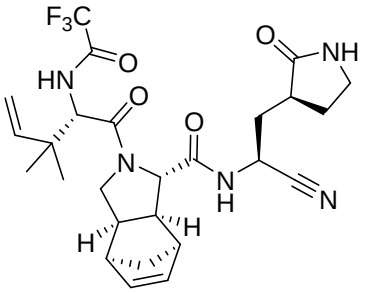
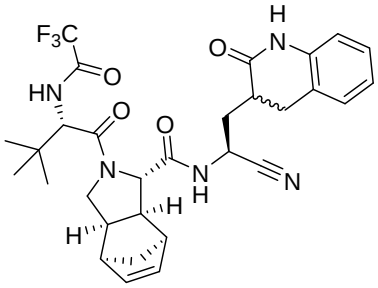
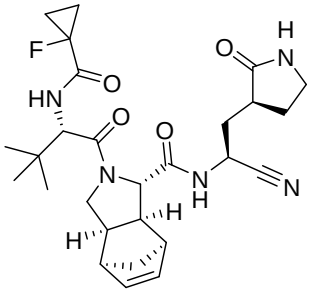
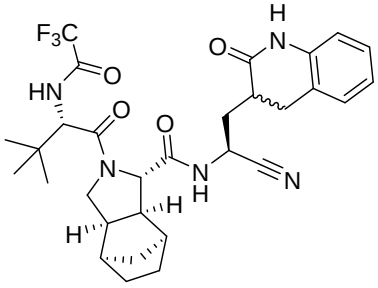
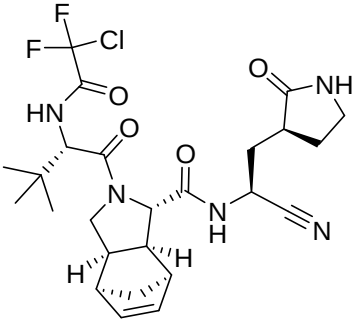

,

y

, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

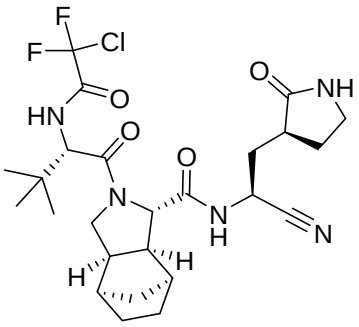
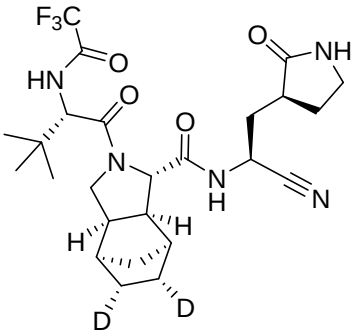
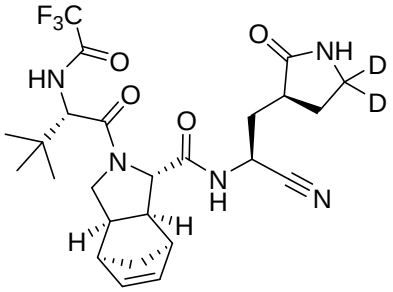
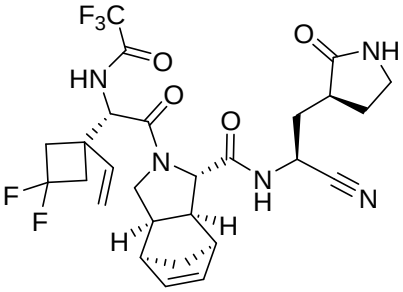
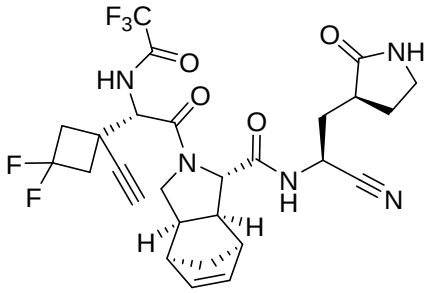
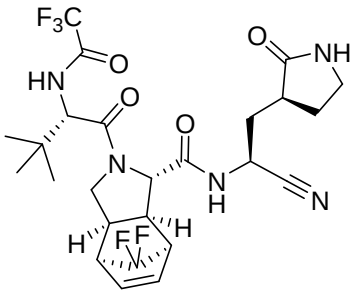
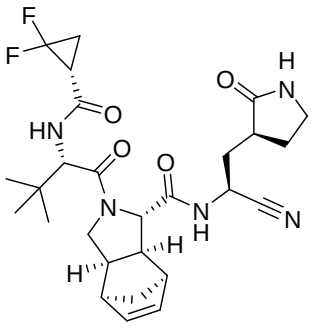
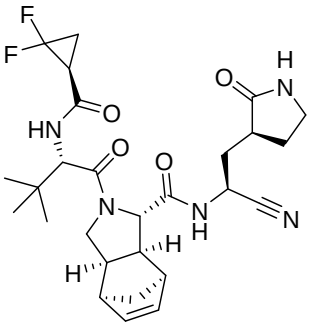
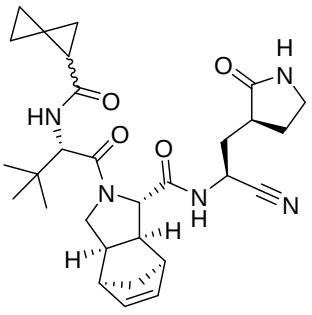
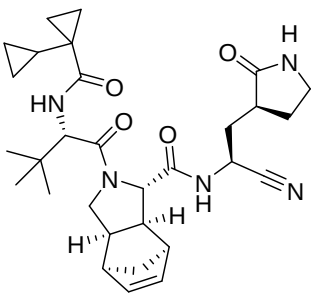
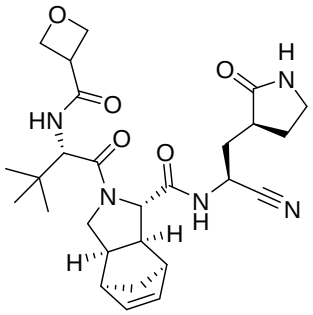
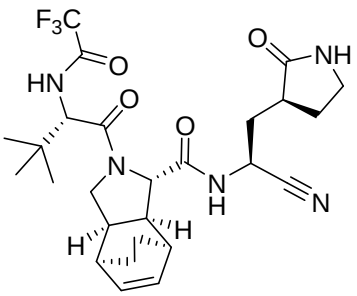
Los ejemplos adicionales de compuestos de la Fórmula (I), incluyen los siguientes:

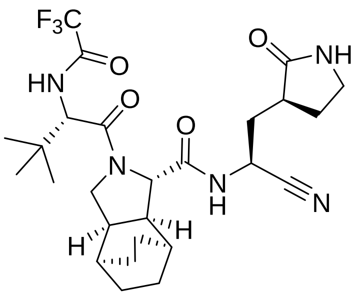

,

,

,

,

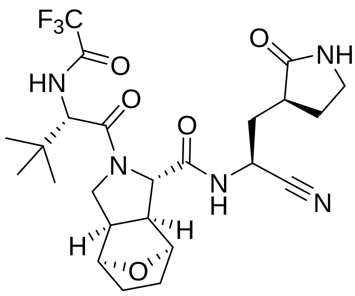

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

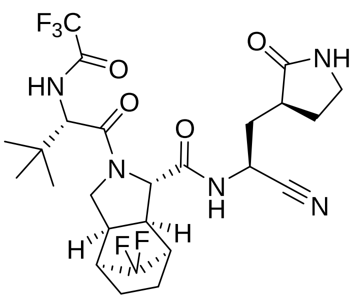

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

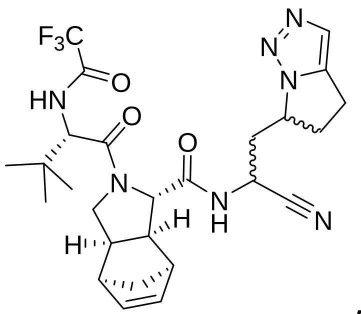

,

,

,

,

,

,

,

,

,

5 ,

,

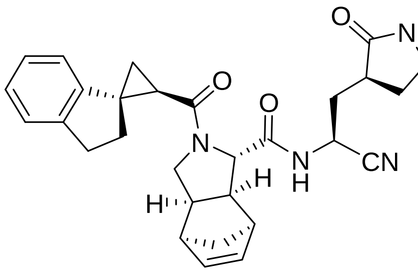

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

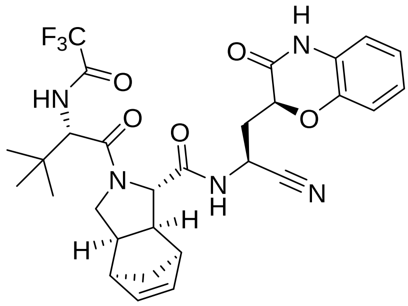

,

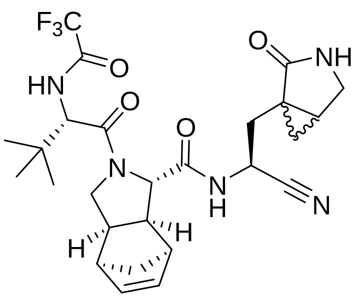

,

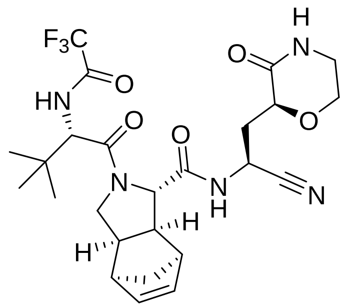

,

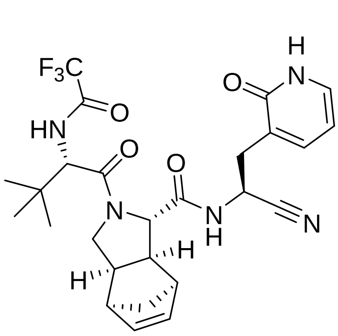

,

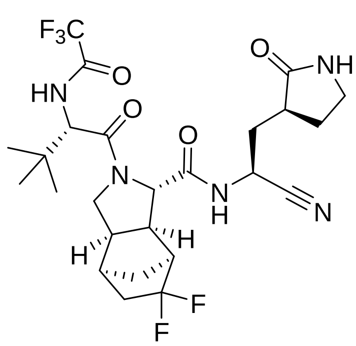

,

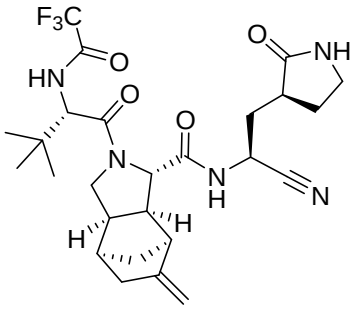
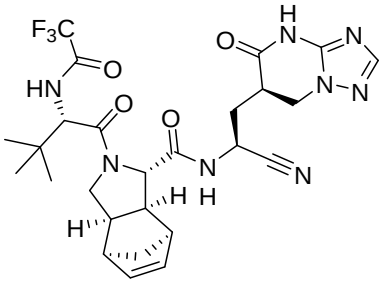
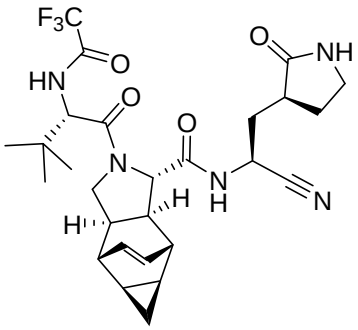
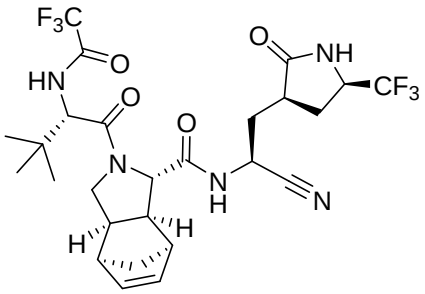
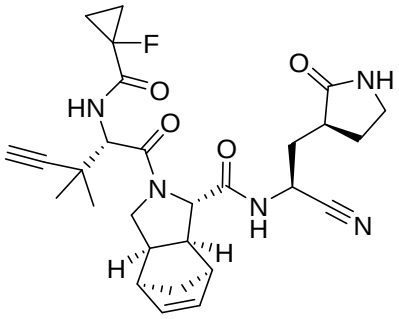
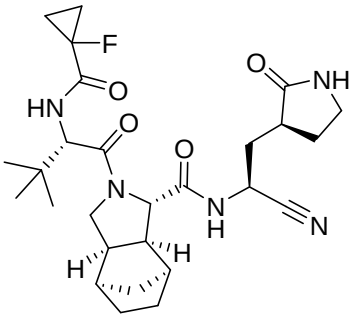
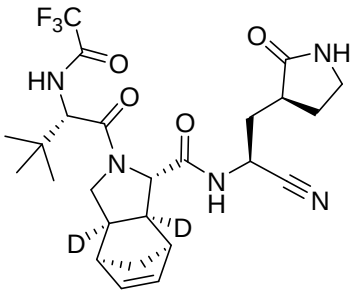
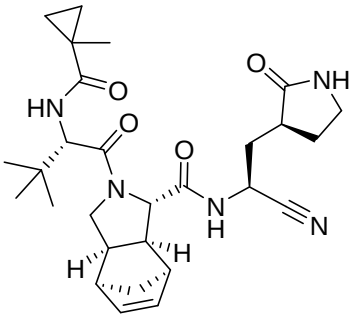
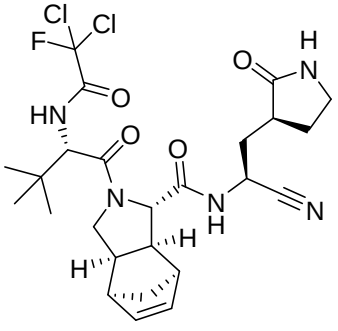
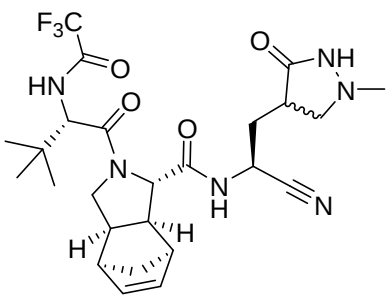

,

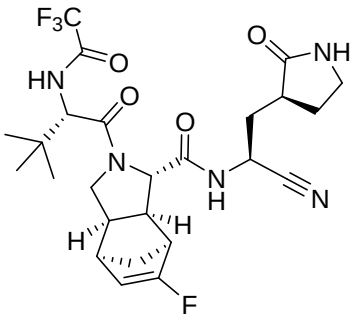
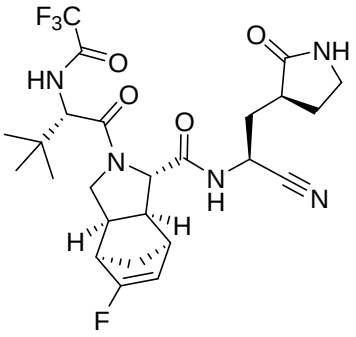
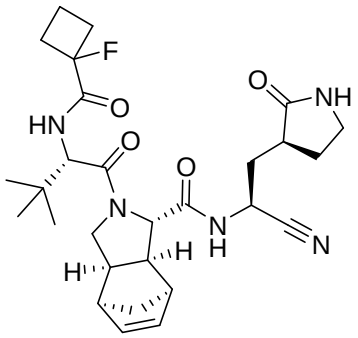
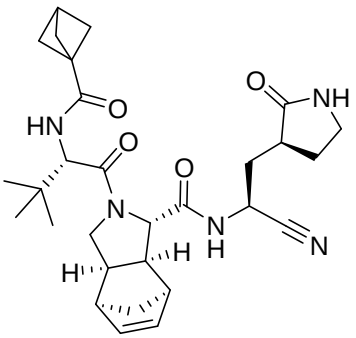
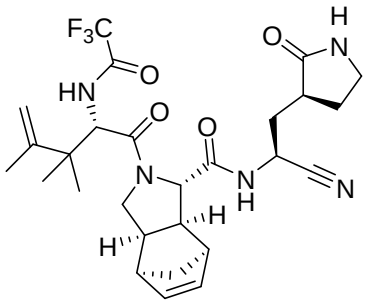
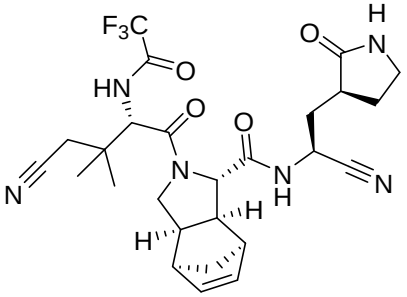
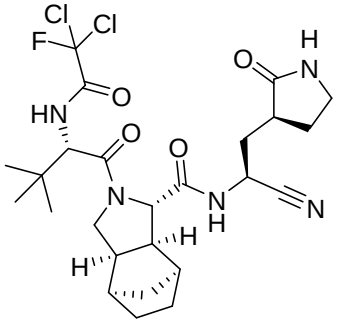
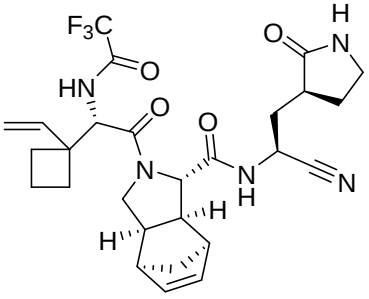
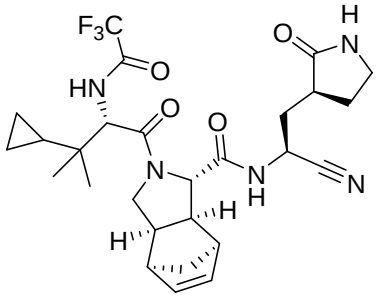
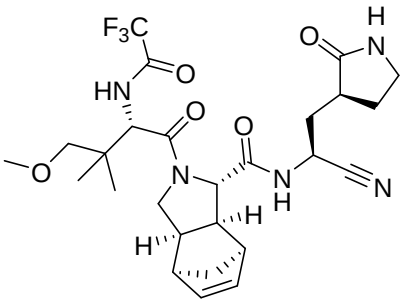

,

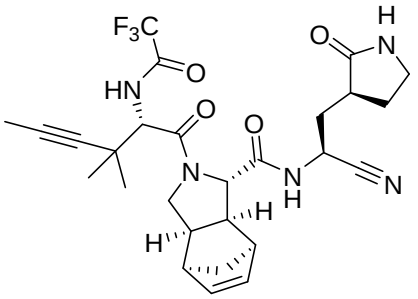
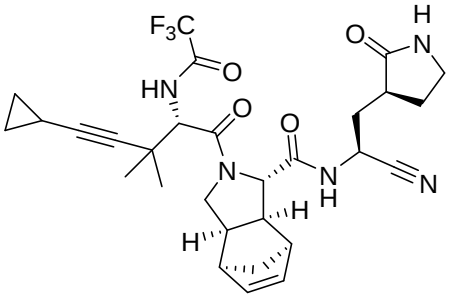
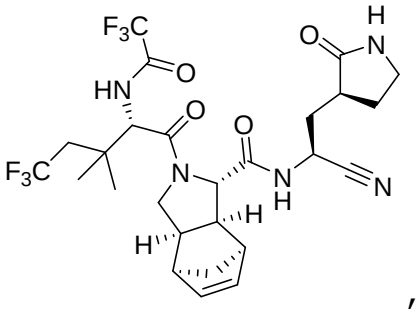
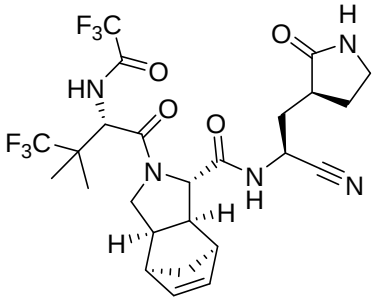
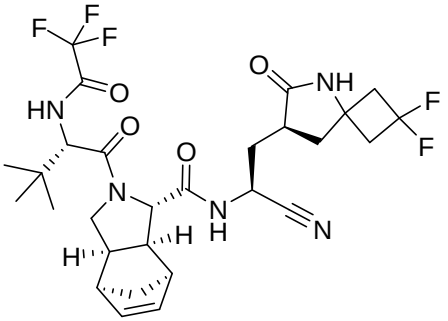
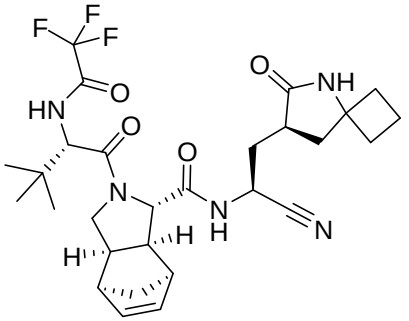
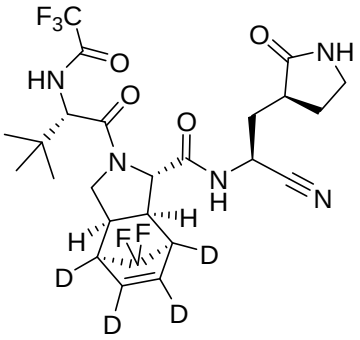
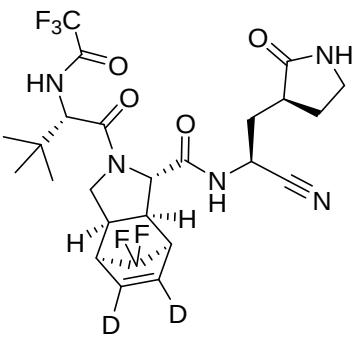
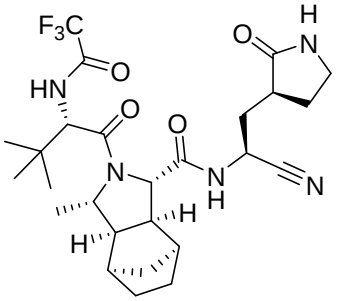
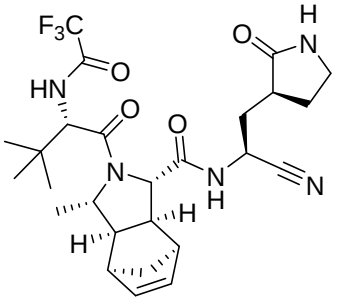

,

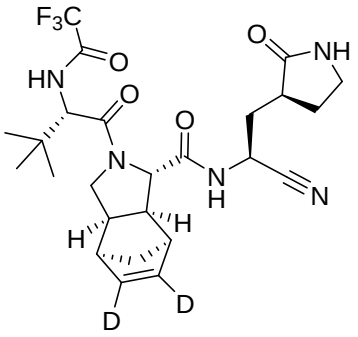
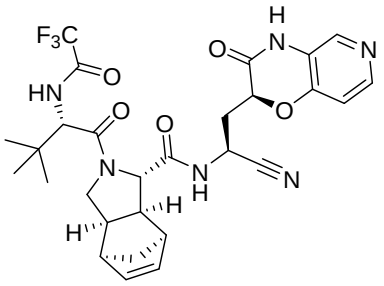
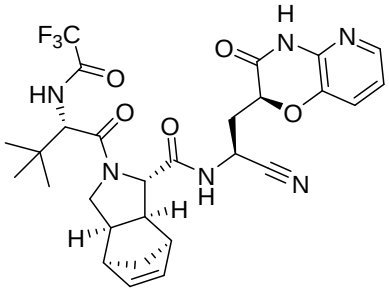
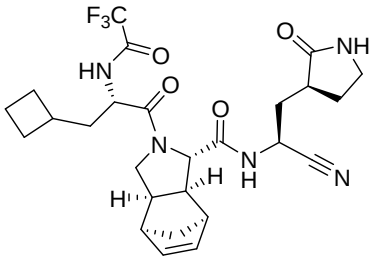
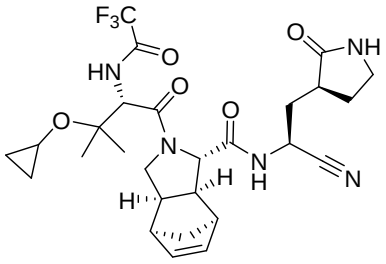
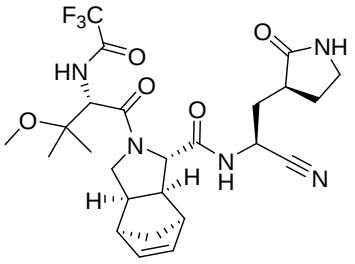
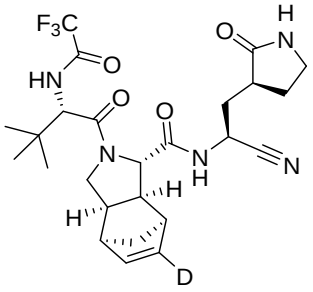
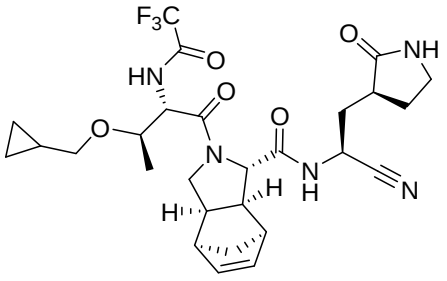
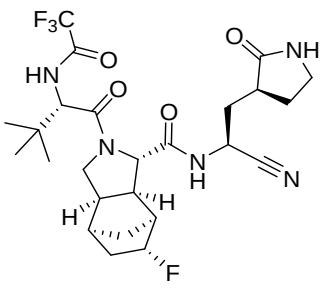
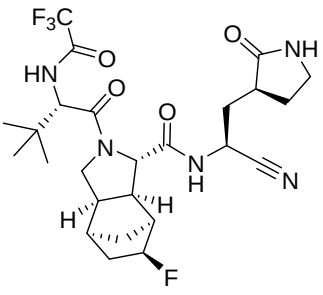
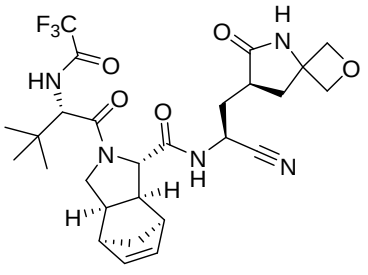

,

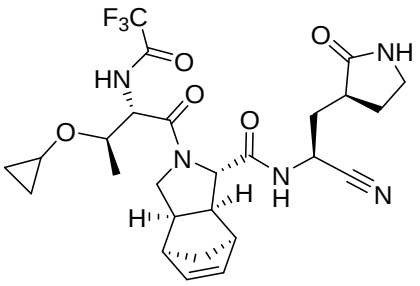
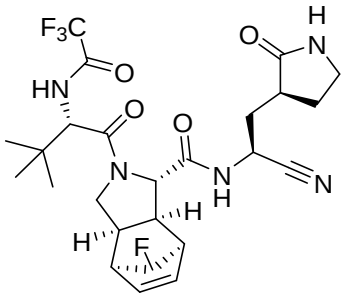
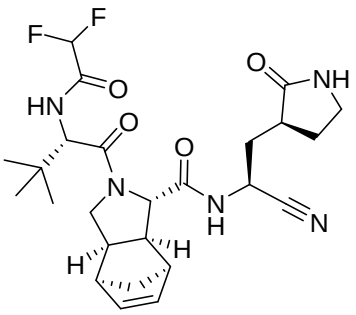
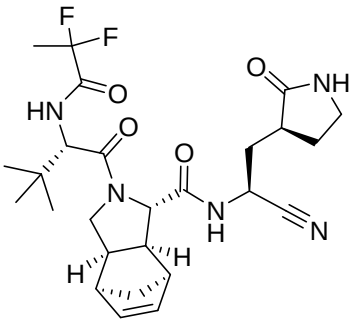
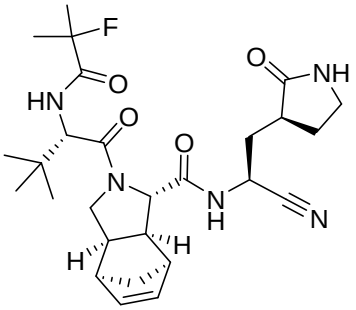
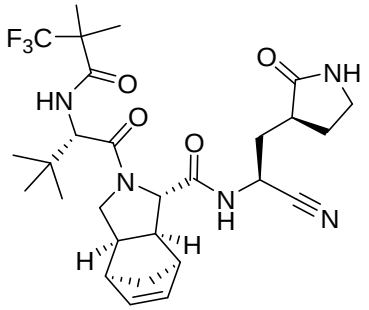
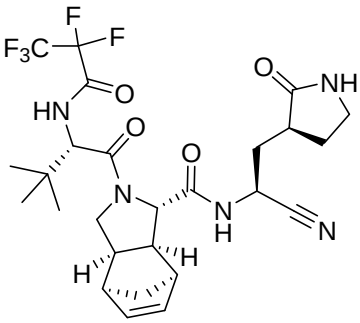
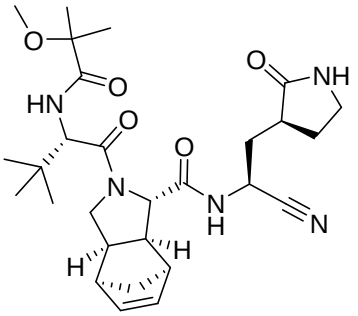
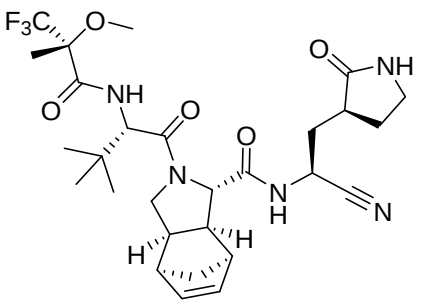
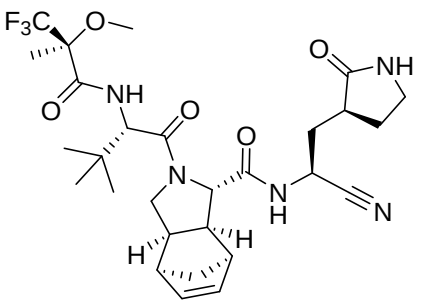

,

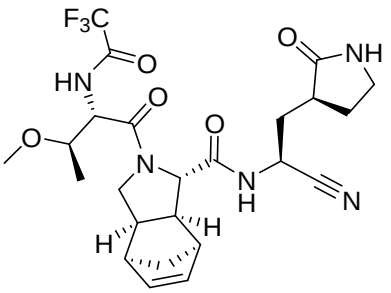

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

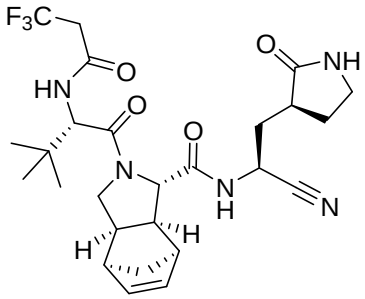

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

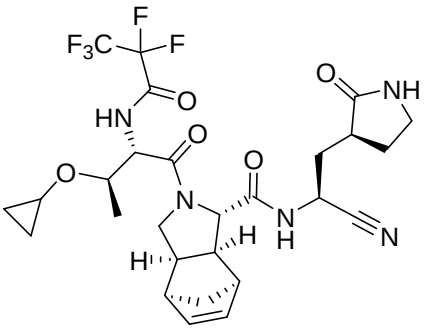

,

,

,

,

,

,

,

,

5 ,

,

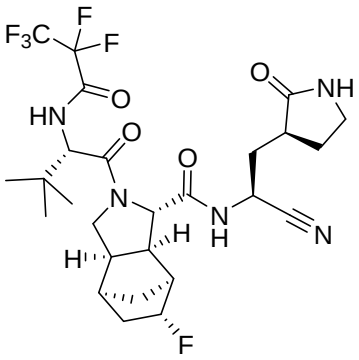

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

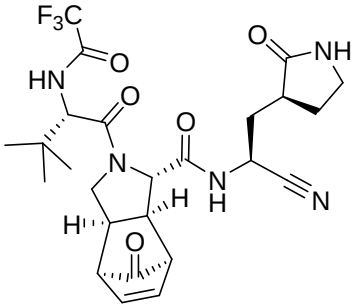

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

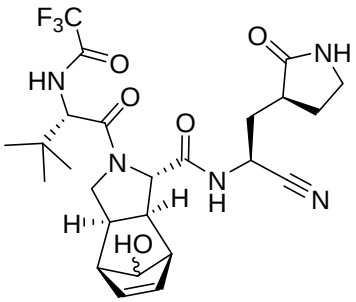

.

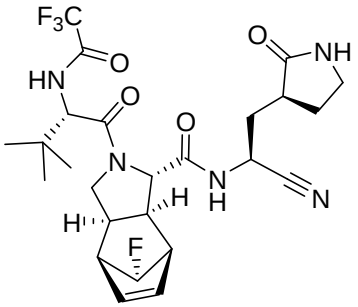

,

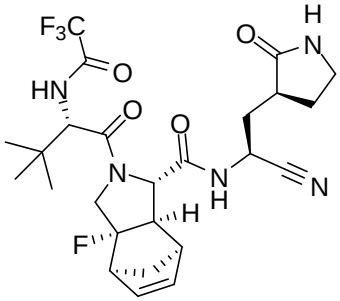

,

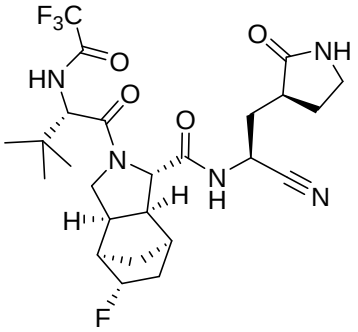

,

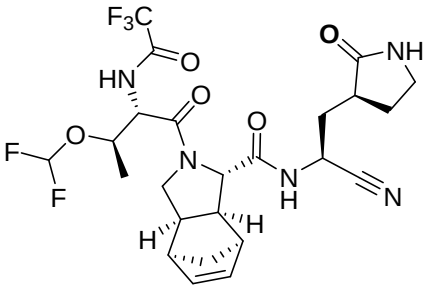

,

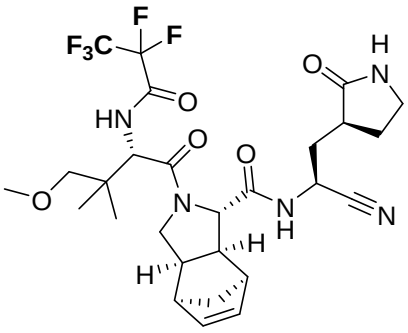
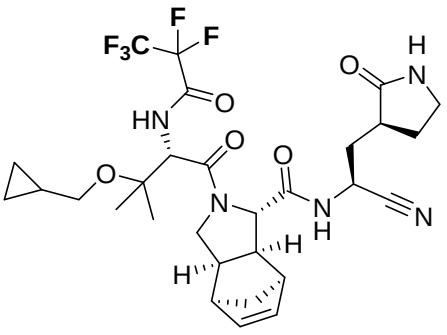
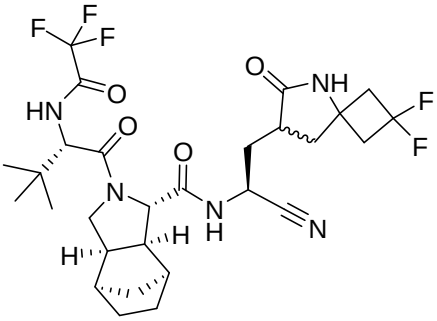
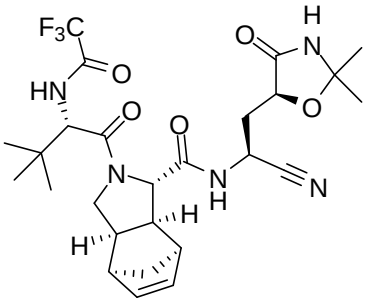
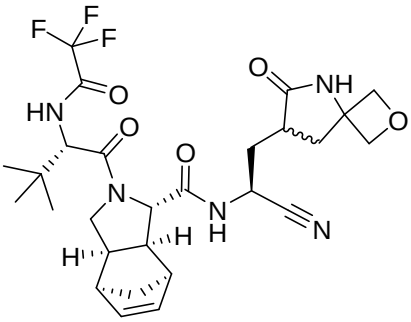
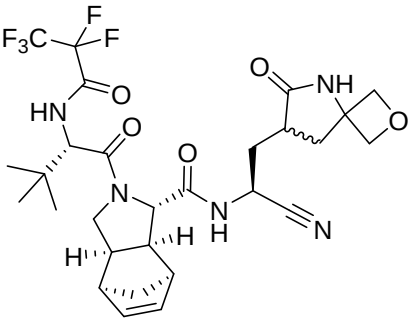
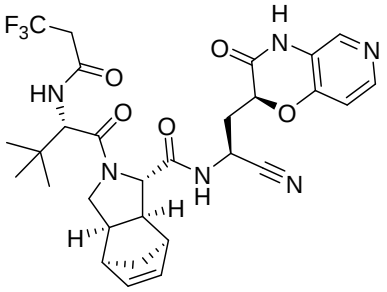
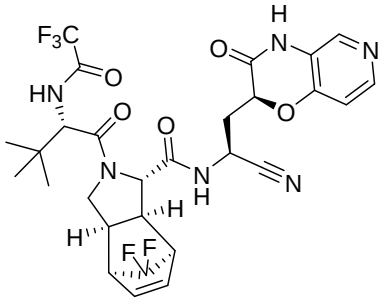
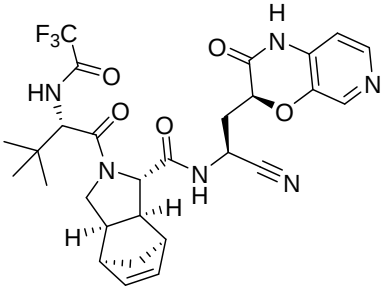
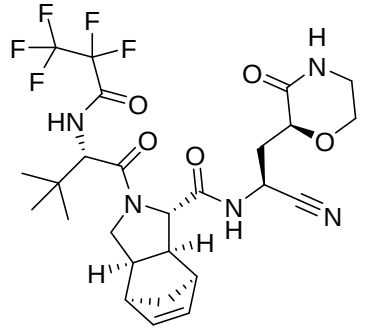

,

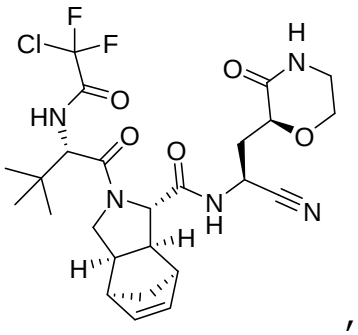
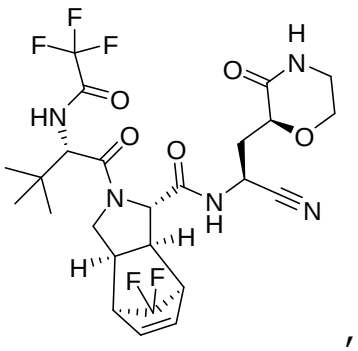
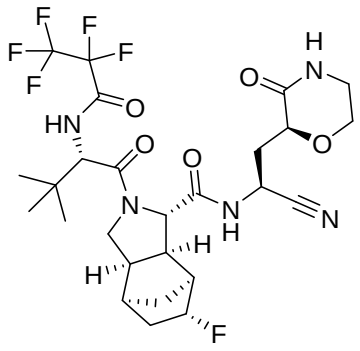
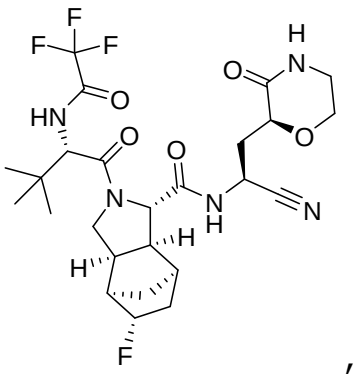
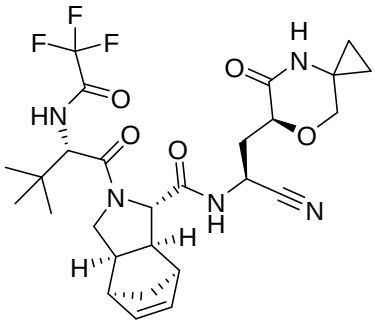
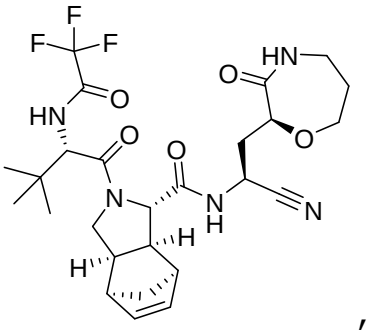
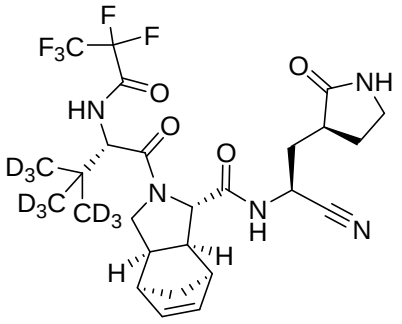
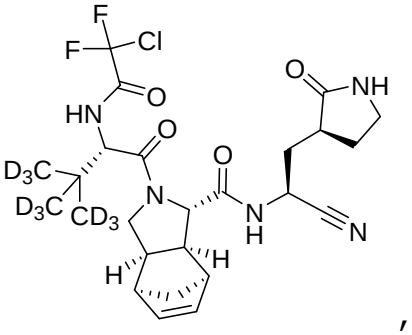

,


,


5 ,

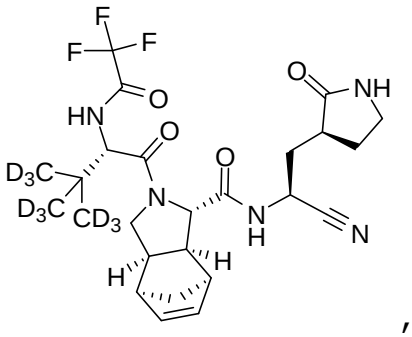
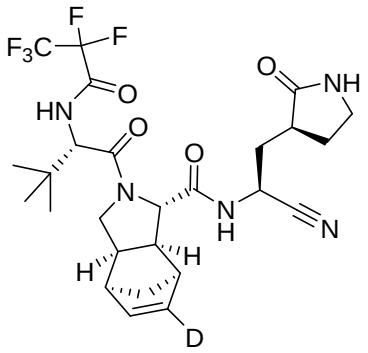
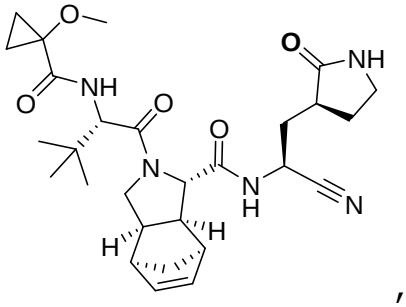
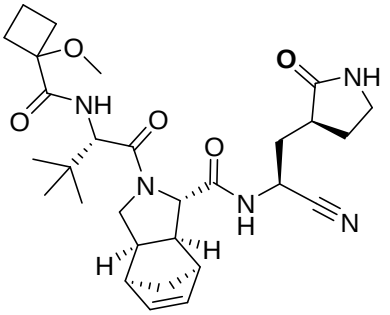
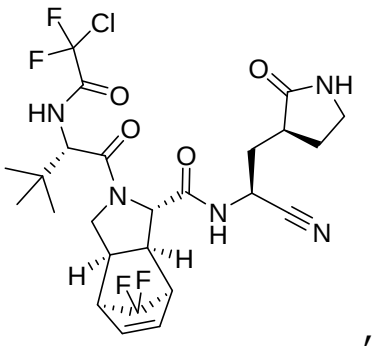
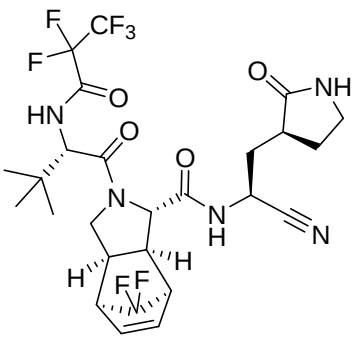
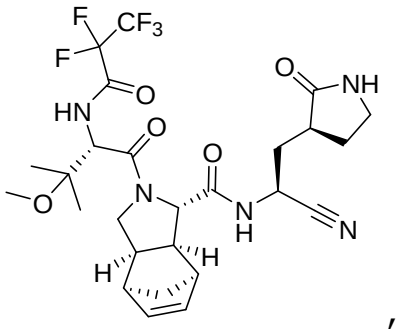
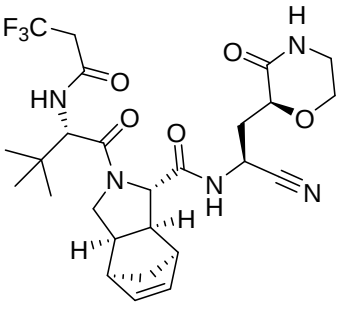

,

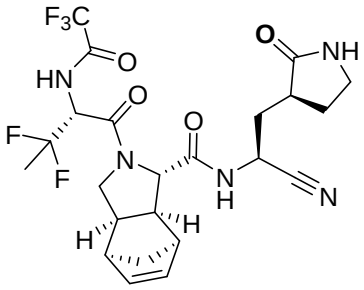
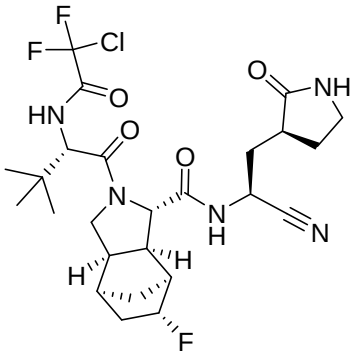

,

,

,

,

,

,

,

,

5 ,

,

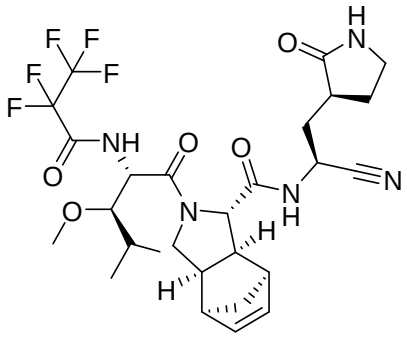

,

,

,

,

,

,

,

,

,

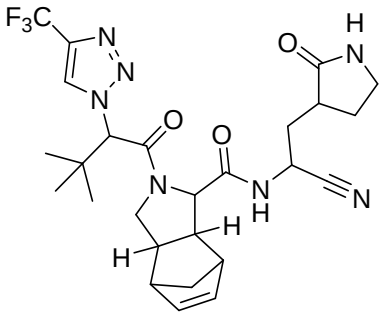
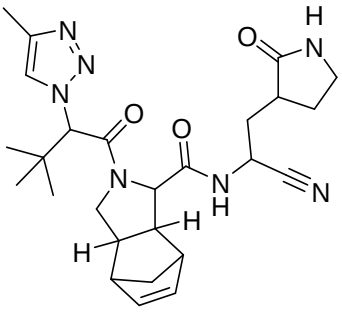
,

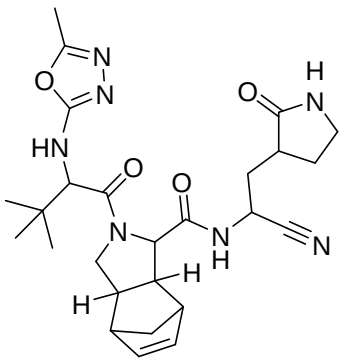
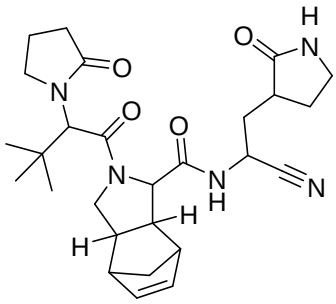
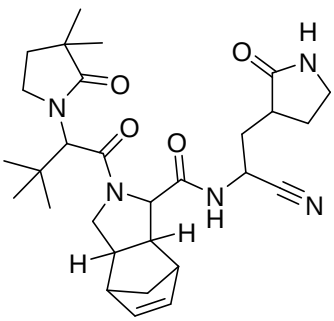

,

,

,

,

,

,

,

,

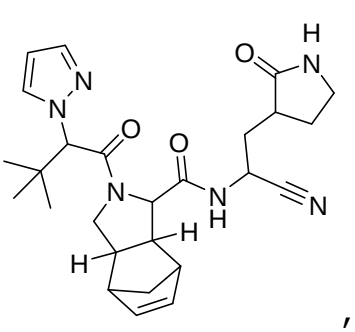
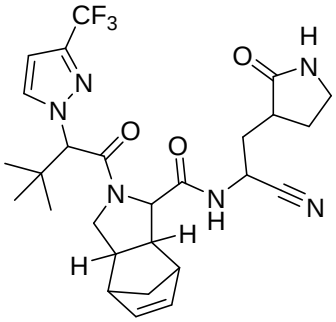
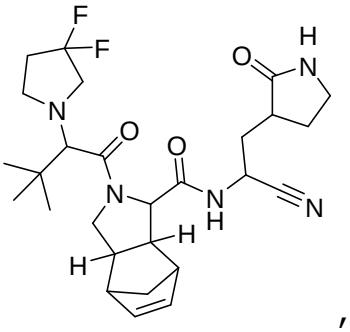
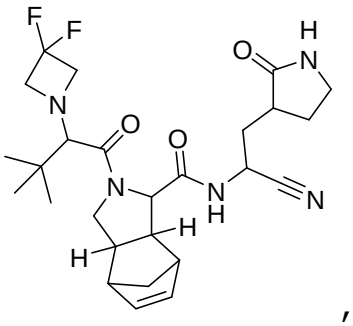
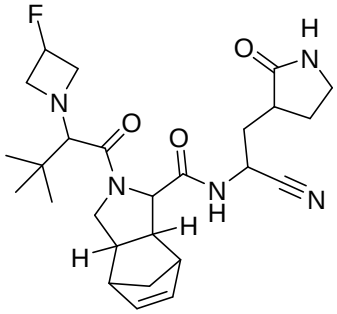
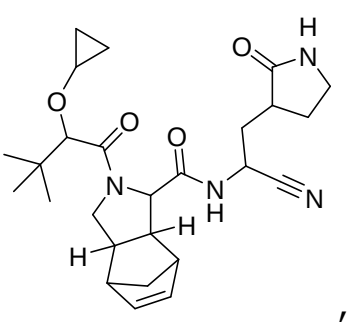
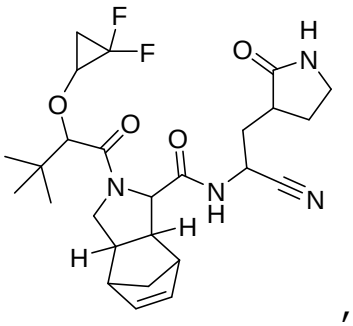
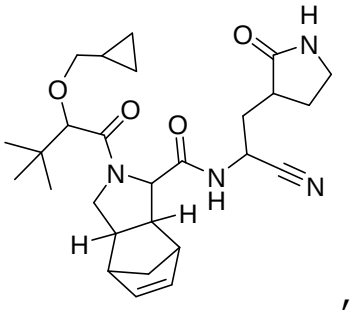
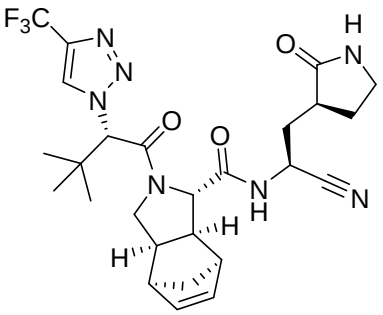
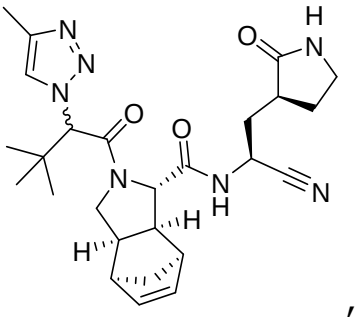
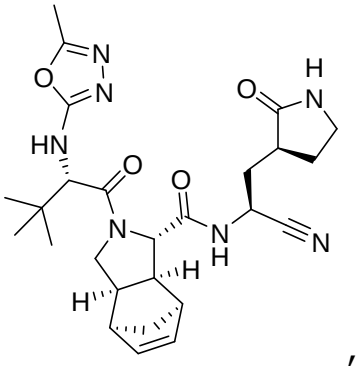
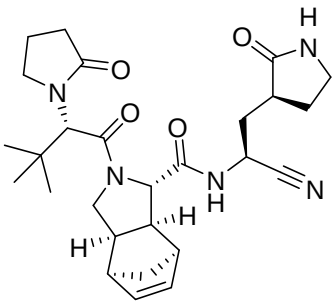
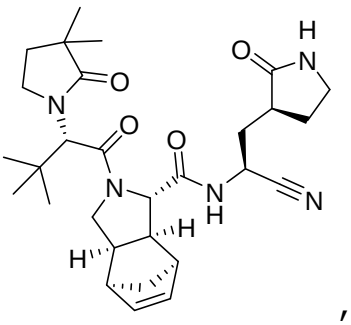


y

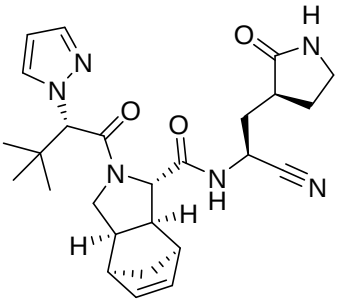
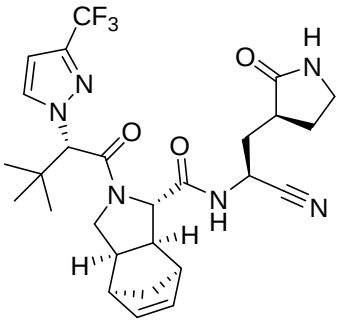
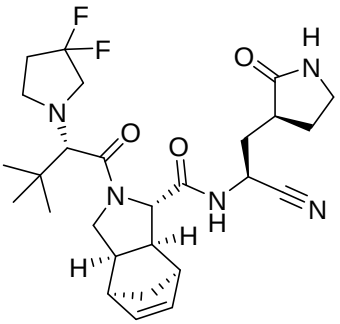
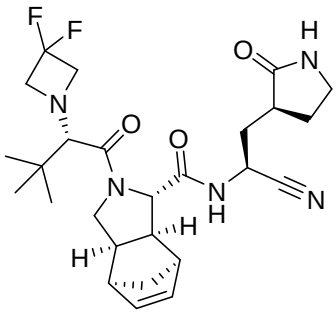
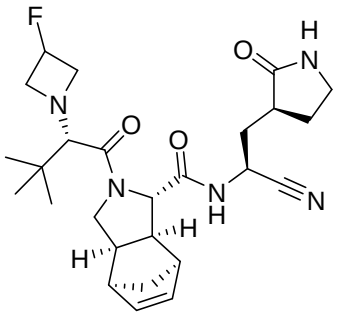
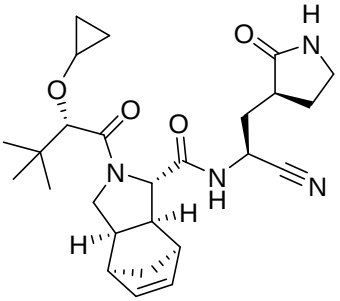
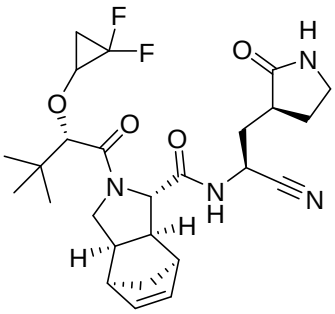
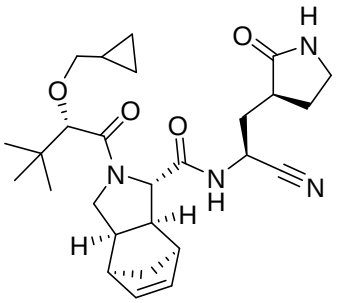

, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

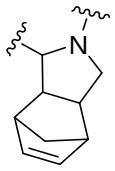
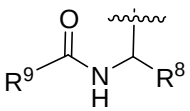
Los ejemplos adicionales de compuestos de la Fórmula (I), incluyen los siguientes:

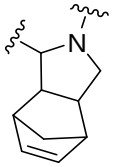
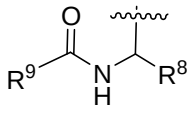
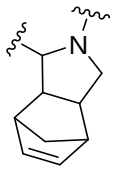
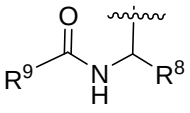
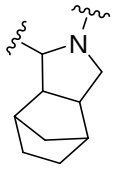
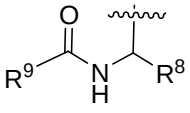
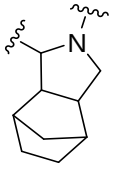

,

,

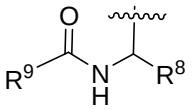
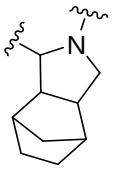
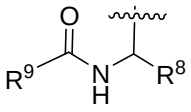
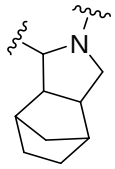
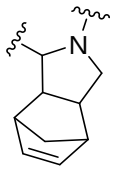

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

y

, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

En algunas modalidades, el anillo A^1 puede ser  ; y R^5 puede ser  . En algunas modalidades,

el anillo A^1 puede ser  ; R^1 puede ser ciano; R^2 puede ser hidrógeno; R^3 puede ser un heterociclil(alquilo C_{1-4}) que contiene nitrógeno monocíclico no sustituido o uno sustituido; R^4 puede ser hidrógeno; y R^5 puede ser  . En algunas modalidades, el anillo A^1 puede ser  ; R^1 puede ser ciano; R^2 puede ser hidrógeno; R^3 puede ser un heterociclil(alquilo C_{1-4}) que contiene nitrógeno monocíclico no sustituido o uno sustituido; R^4 puede ser hidrógeno; R^5 puede ser  ; R^8 puede ser un alquilo C_{2-6} no sustituido; y R^9 puede ser, un haloalquilo C_{1-6} no sustituido. En algunas modalidades, el anillo A^1 puede ser  ; y R^5 puede ser  . En algunas modalidades, el anillo A^1 puede ser  ; R^1 puede ser ciano; R^2 puede ser hidrógeno; R^3 puede ser un heterociclil(alquilo C_{1-4}) que contiene nitrógeno monocíclico no sustituido o uno

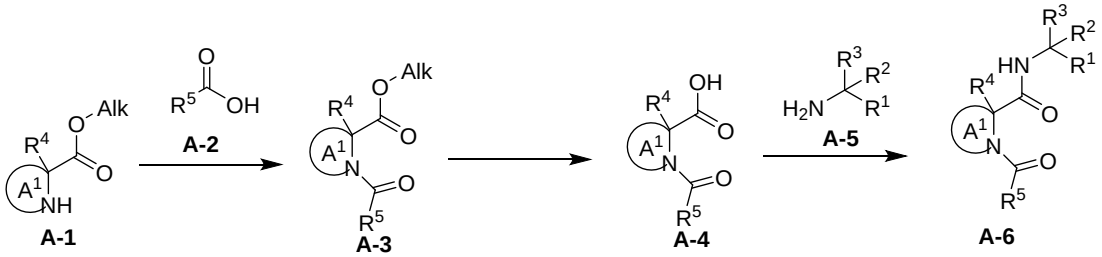
sustituido; R^4 puede ser hidrógeno; y R^5 puede ser  . En algunas modalidades, el anillo A^1 puede ser  ; R^1 puede ser ciano; R^2 puede ser hidrógeno; R^3 puede ser un heterociclil(alquilo C_{1-4}) que contiene nitrógeno monocíclico no sustituido o uno sustituido; R^4 puede ser hidrógeno; R^5 puede ser  ; R^8 puede ser un alquilo C_{2-6} no sustituido; y R^9 puede ser un haloalquilo C_{1-6} no sustituido. En algunas modalidades, el anillo A^1 no puede ser  . En algunas modalidades, el anillo A^1 no puede ser  .

Síntesis

Los compuestos de la Fórmula (I) junto con los descritos en la presente descripción pueden prepararse de varias maneras. Las rutas de síntesis generales para preparar los compuestos de la Fórmula (I) se muestran y describen en la presente descripción junto con algunos ejemplos de

materiales de partida usados para sintetizar los compuestos descritos en la presente descripción. Adicionalmente, para el propósito de las rutas sintéticas generales, las estructuras representadas están adecuadamente protegidas, como sabe un experto en la técnica y las estructuras genéricas pretenden incluir estos grupos protectores. Las rutas mostradas y descritas en la presente descripción son ilustrativas y no pretenden limitar, ni deben interpretarse como limitantes de, el alcance de las reivindicaciones en cualquier manera. Los expertos en la técnica podrán reconocer las modificaciones de las síntesis descritas e idear vías alternativas basadas en las descripciones de la presente descripción; todas esas modificaciones y vías alternativas están dentro del alcance de las reivindicaciones.

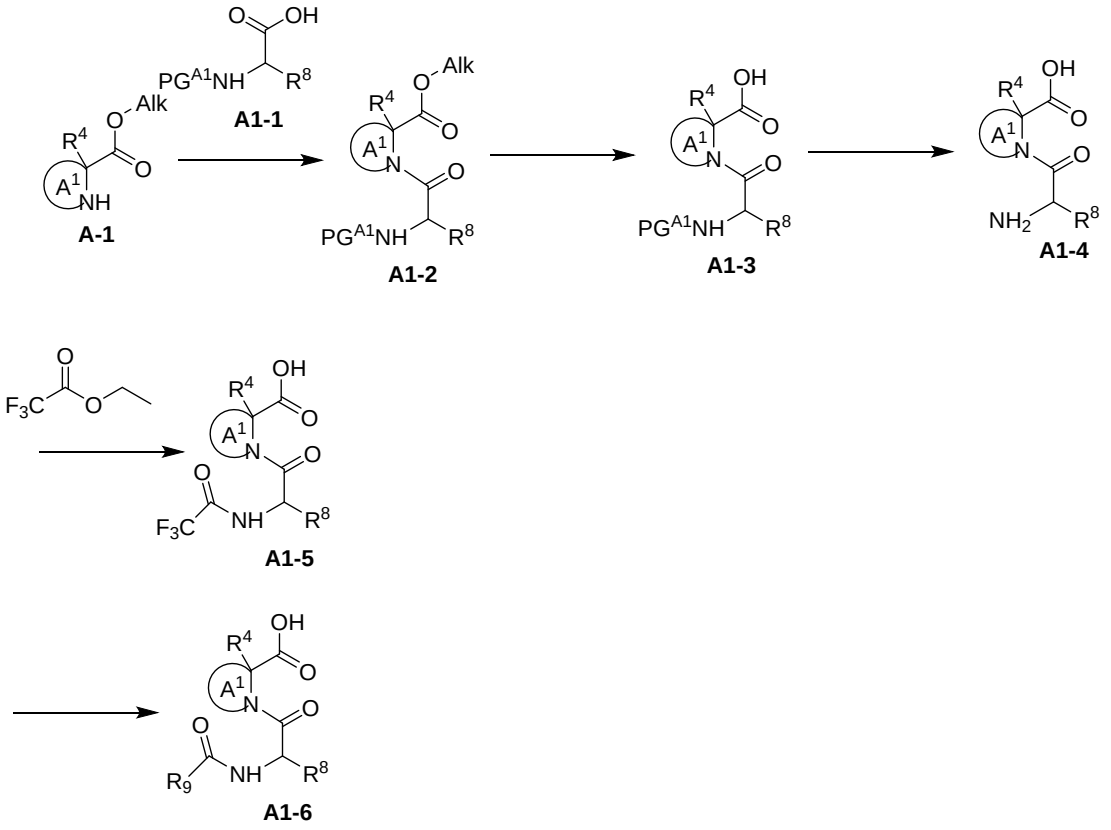
Esquema A



El Esquema A describe la síntesis de compuestos de la fórmula general (A-6). Un aminoéster de la fórmula general (A-1) (Alk representa alquilo) con un ácido la fórmula general (A-2), ya sea activando el ácido carboxílico convirtiéndolo en un cloruro de ácido, seguido de la reacción

con el aminoácido en presencia de una base, o por activación del ácido con un reactivo de acoplamiento (tal como HATU) seguido de acoplamiento con el aminoéster en presencia de una base (tal como DIPEA), lo que resulta un compuesto de la fórmula general (A-3). La funcionalidad éster de la fórmula general (A-3) puede hidrolizarse, por ejemplo, en condiciones básicas de -OAlk es -OMe, usando LiOH en MeOH, proporcionando un compuesto de la fórmula general (A-4). El acoplamiento adicional del ácido carboxílico de la fórmula general (A-4) con una amina de la fórmula general (A-5) puede proporcionar un compuesto de la fórmula general (A-6). A efectos de la síntesis genérica, R^1 puede ser una funcionalidad latente, convertida en una funcionalidad como se describe en la presente descripción para R^1.

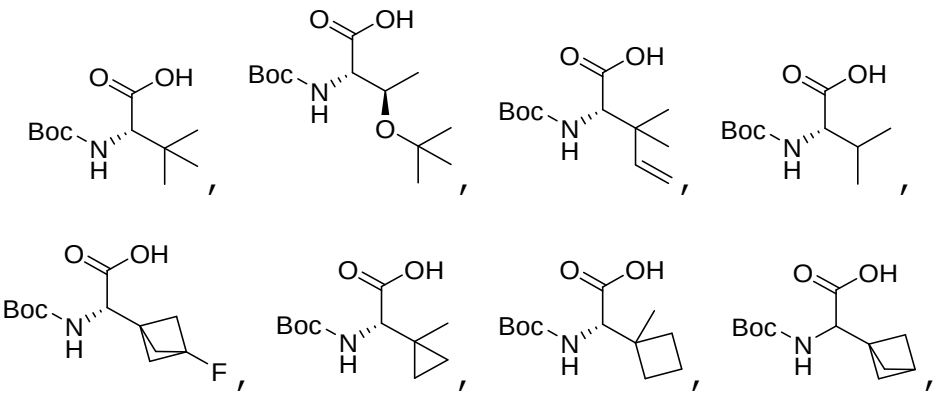
Esquema A1

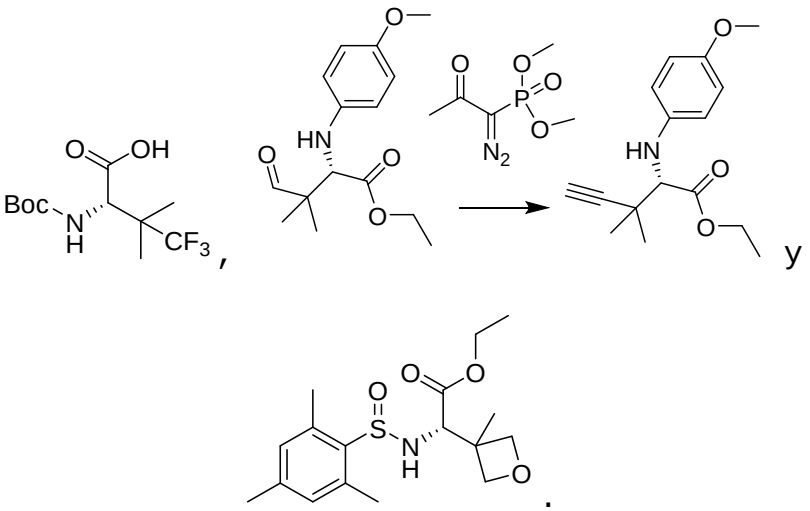


Alternativamente, como se describe en el Esquema A1, un subgrupo de aminoácidos de la fórmula general (A1-5) se puede preparar como se describe en el Esquema A1. Un aminoácido protegido (PG^{A1}) de la fórmula general (A1-1) puede acoplarse con un aminoéster de la fórmula general (A-1) en condiciones de formación de amida conocidas, por ejemplo, HATU e iPr_2NEt. El éster de un compuesto de la Fórmula (A1-2) puede desprotegerse, por ejemplo, usando LiOH en THF/H_2O, lo que da como resultado el ácido de la fórmula general (A1-3). El grupo protector PG^{A1} puede eliminarse, por ejemplo, mediante el tratamiento con TFA en el caso de que PG^{A1} sea Boc, lo que resulta en un compuesto de la fórmula general (A1-4). Este compuesto se

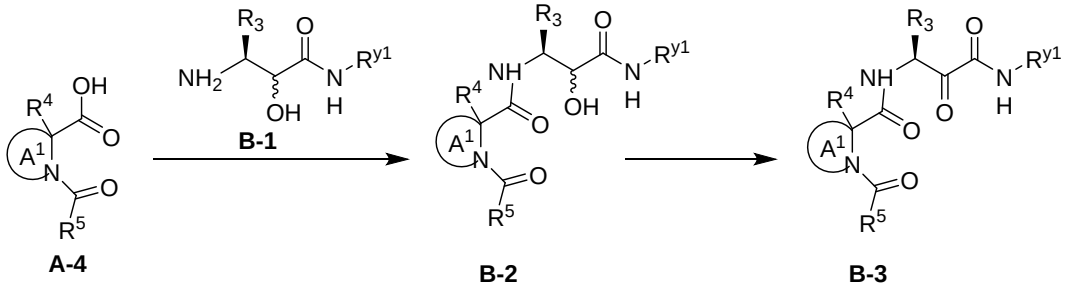
puede convertir a un compuesto de la fórmula general (A1-5) (por ejemplo, mediante tratamiento con 2,2,2-trifluoroacetato de etilo en presencia de trietilamina) o alternativamente, un compuesto de la fórmula general (A1-6) (por ejemplo, mediante el tratamiento de un compuesto de la fórmula general (A1-4) con un trihaloacetato de alquilo, (tal como 2,2-dicloro-2-fluoroacetato de etilo, 2-cloro-2,2-difluoroacetato de metilo o 2-cloro-2,2-difluoroacetato de etilo) en presencia de una base como trietilamina (y opcionalmente un análogo de aditivo y N-metilimidazol), o un 2,2,3,3,3-pentafluoropropanoato de alquilo (tal como 2,2,3,3,3-pentafluoropropanoato de metilo o etilo) en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina y un aditivo, por ejemplo, N-metilimidazol)).

La metodología general para la síntesis de aminoácidos de la fórmula general (A1-1) o precursores que podrían convertirse en un aminoácido de la fórmula general (A1-1) gracias a un experto en la técnica, se describen en la literatura y se incluyen los siguientes ejemplos:



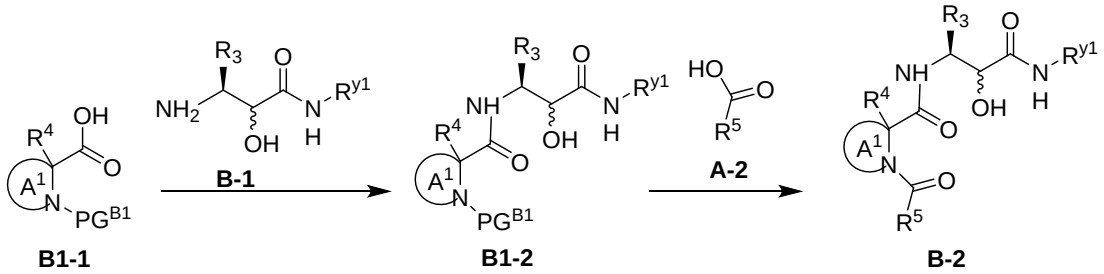


Esquema B



En el Esquema B, un ácido carboxílico de la fórmula general (A-4) puede acoplarse con un aminoácido de la fórmula general (B-1), por ejemplo, bajo la influencia de un reactivo de acoplamiento (tal como T3P) y un base (por ejemplo, DIPEA). El compuesto de la fórmula general (B-2) obtenido puede oxidarse, proporcionando un compuesto de la fórmula general (B-3). En el Esquema B, R^{y1} puede ser parte de la cetoamida descrita en la presente descripción con respecto a R^1.

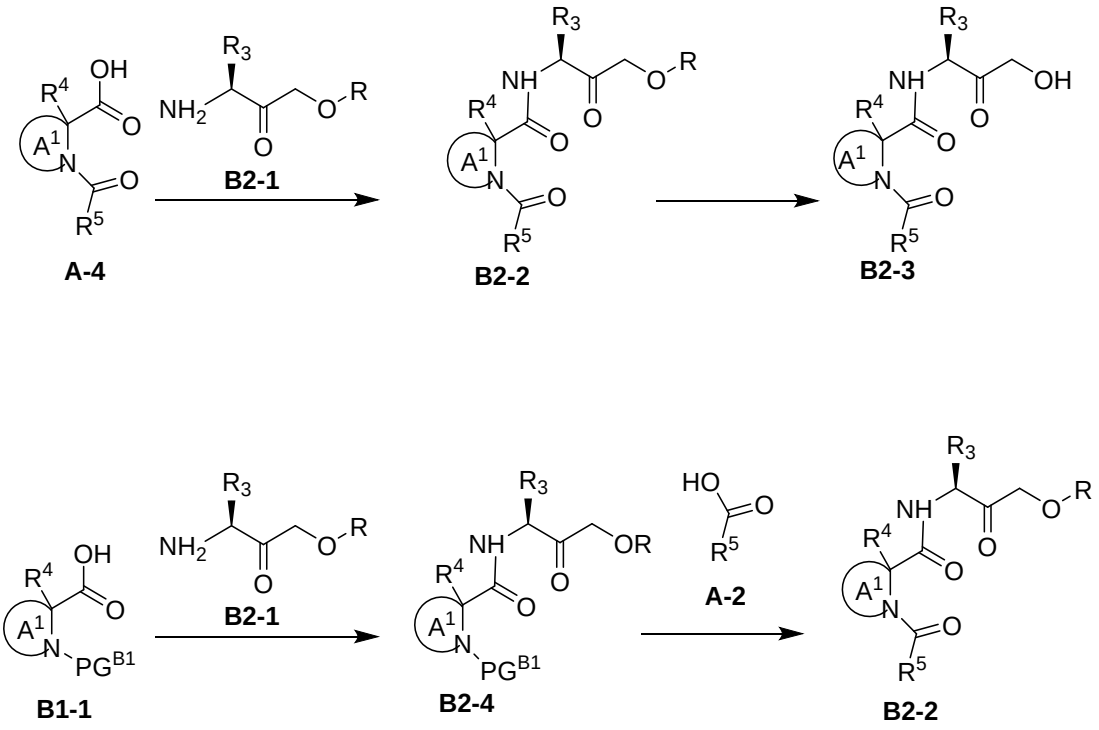
Esquema B1



B1-1 B1-2 B-2

Alternativamente, como se muestra en el esquema B1, un aminoácido de la fórmula general (B1-1) (con un grupo protector PG^{B1} del nitrógeno, por ejemplo, -Boc) puede acoplarse con un compuesto de la fórmula general (B-1), similar como se describe para la conversión de un compuesto de la fórmula general (A-4) en un compuesto de la fórmula general (B-2). El grupo protector puede eliminarse, por ejemplo, mediante tratamiento con ácido en el caso de que PG^{B1} sea Boc, seguido del acoplamiento con un compuesto de la fórmula general (A-2), que resulta en la formación de un compuesto de la fórmula general (B-2).

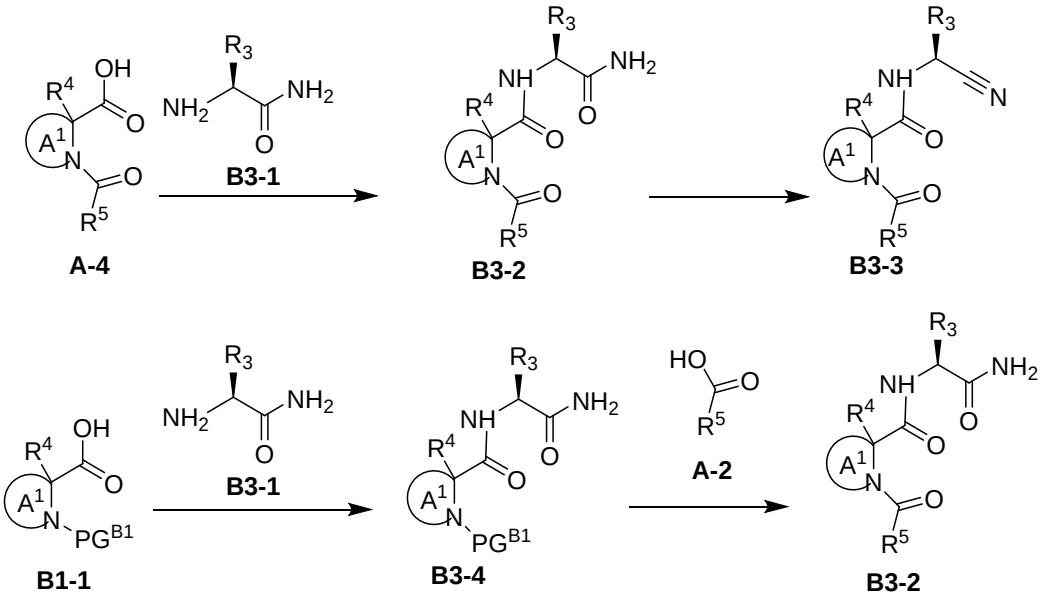
Esquema B2



Como se describe en la presente descripción, R^1 puede ser un acilo sustituido, donde los posibles grupos que pueden estar presentes en el acilo incluyen hidroxi, un alcoxi sustituido o no sustituido (por ejemplo, –O–(un alquilo C_{1-4} no sustituido) y –O–(un cicloalquilo C_{3-6} no sustituido)), un alquilo C_{1-4} no sustituido (tal como un heteroarilo sustituido con un alquilo C_{1-4} no sustituido), un fenoxi sustituido o no sustituido o un benciloxi sustituido o no sustituido). En el Esquema B2, R puede representar cualquiera de las entidades mencionadas anteriormente que pueden estar presentes en un acilo sustituido para R^1. Los compuestos de las fórmulas generales (B2-2) y (B2-3) pueden prepararse como se describe en el Esquema B2. Un compuesto

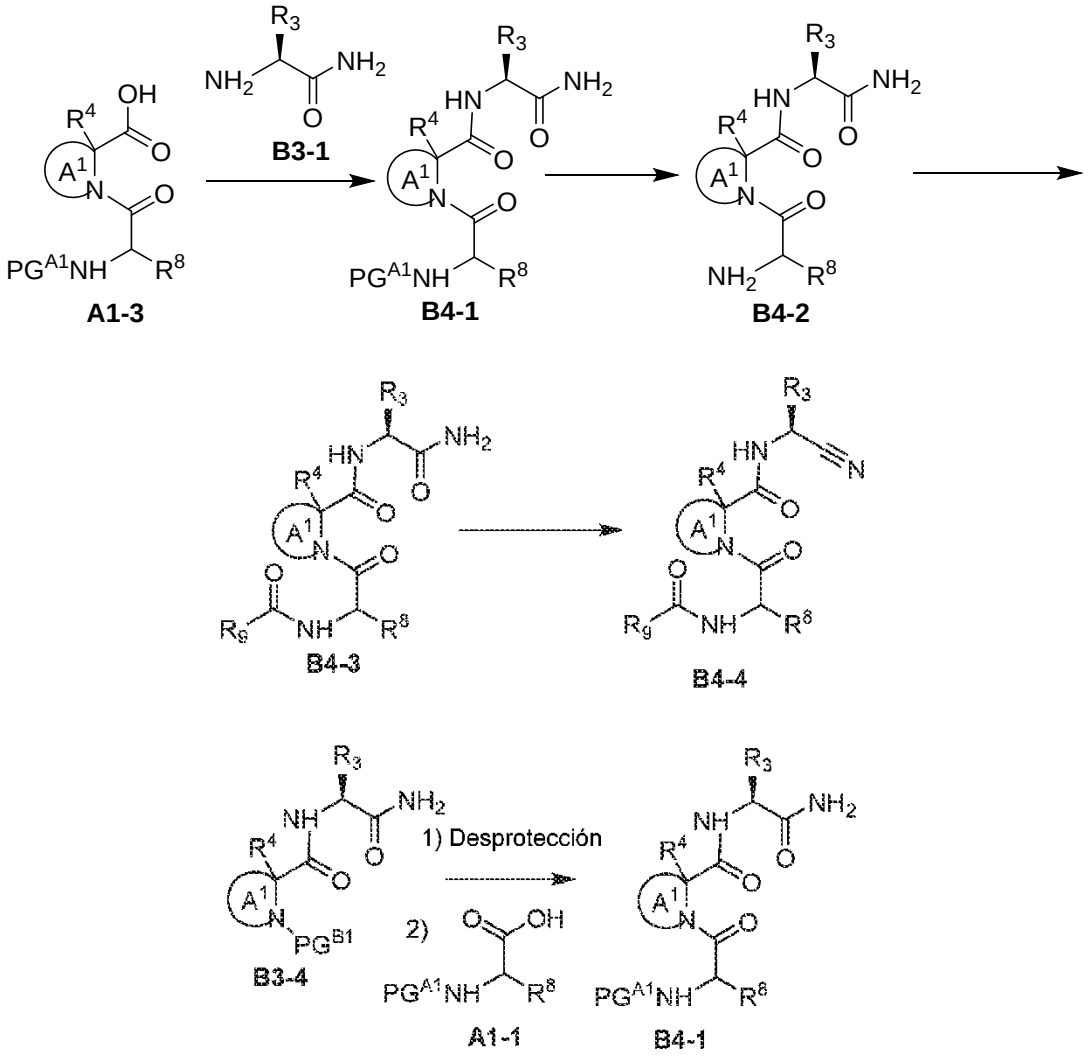
de aminocetona de la fórmula general (B2-1) puede acoplarse a un ácido carboxílico de la fórmula general (A-4) o (B1-1) en condiciones típicas de acoplamiento de amida. Un compuesto de la fórmula general (B2-2) puede convertirse opcionalmente en una hidroxicetona de la fórmula general (B2-3), por ejemplo, en el caso donde R represente un grupo bencilo, mediante hidrogenólisis catalítica. El PG^{B1} de un compuesto de la fórmula general (B2-4) puede desprotegerse (por ejemplo, en el caso de que la PG^{B1} sea un grupo Boc, mediante tratamiento con HCl en Et_2O). Después, la amina puede acoplarse con un ácido carboxílico de la fórmula general (A-2) en condiciones típicas de formación de enlaces de amida, para proporcionar un compuesto de la fórmula general (B2-2).

Esquema B3



Similar a como se describe en el Esquema B2 para un compuesto de la Fórmula (B2-2), usando una amida de la fórmula general (B3-1) en lugar de un compuesto de la fórmula general (B2-1). se puede obtener un compuesto de la fórmula general (B3-2). La conversión de un compuesto de la fórmula general (B3-2) a un compuesto de la fórmula general B3-3 puede, por ejemplo, ocurrir bajo la influencia del anhídrido trifluoroacético (TFAA) y piridina en CH_2Cl_2, o mediante la aplicación del reactivo de Burgess.

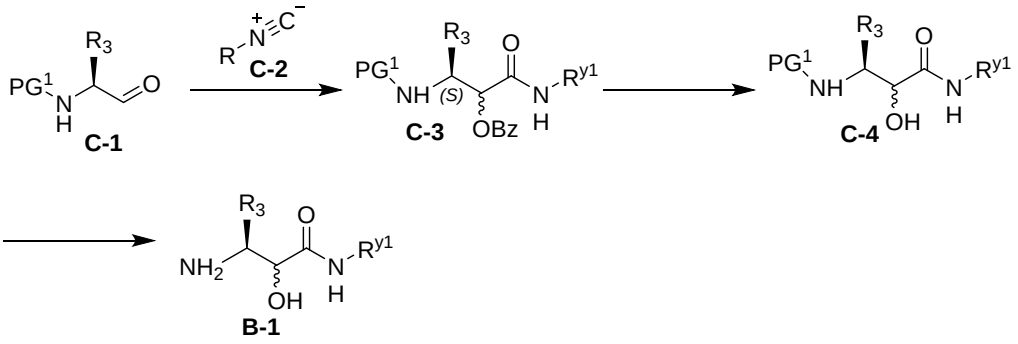
Esquema B4



Para el propósito de la síntesis genérica, las transformaciones descritas en el Esquema B3 incluyen transformaciones como se describe en el Esquema B4, donde un compuesto de la fórmula general (A1-3) puede acoplarse con amina de la fórmula general (B3-1), lo que resulta en un compuesto de la fórmula general (B4-1), donde PG^{A1} puede ser un grupo protector que puede eliminarse (por ejemplo, en el caso de que PG^{A1} sea Boc, mediante tratamiento con HCl o TFA). El compuesto de la fórmula general (B4-2) puede convertirse en un compuesto de la fórmula general (B4-3) (por ejemplo, por tratamiento con un trihaloacetato de alquilo, tal como 2,2-dicloro-2-fluoroacetato de etilo, 2-cloro-2,2-difluoroacetato de metilo 2-cloro-2,2-difluoroacetato de etilo o 2,2,2-trifluoroacetato de etilo, en presencia de una base (tal como trietilamina y opcionalmente un aditivo, por ejemplo, N-metilimidazol), o un 2,2,3,3,3-pentafluoropropanoato de alquilo (tal como 2,2,3,3,3-pentafluoropropanoato de metilo o etilo) en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina y un aditivo, por ejemplo, N-metilimidazol); o un ácido carboxílico en presencia de un reactivo de acoplamiento (tal como EDC o HATU) y una base (tal como NEt_3). El compuesto de la fórmula general (B4-3) puede convertirse en un compuesto de la fórmula general (B4-4), similar a lo descrito para la conversión de un compuesto de la fórmula general (B3-2) en un compuesto de la fórmula general (B3-3). Alternativamente,

un compuesto de la fórmula general (B4-2) puede convertirse en un compuesto de la fórmula general (B4-4) (por ejemplo, mediante el tratamiento con T3P y piridina en presencia de 2,2,3,3,3-pentafluoropropanoato de potasio para -R_9 que es -CF_2CF_3). Un compuesto de la fórmula general (B4-1) puede obtenerse mediante desprotección de PG^{B1} de un compuesto de la fórmula general (B3-4), seguido por el acoplamiento con un compuesto de la fórmula general (A1-1).

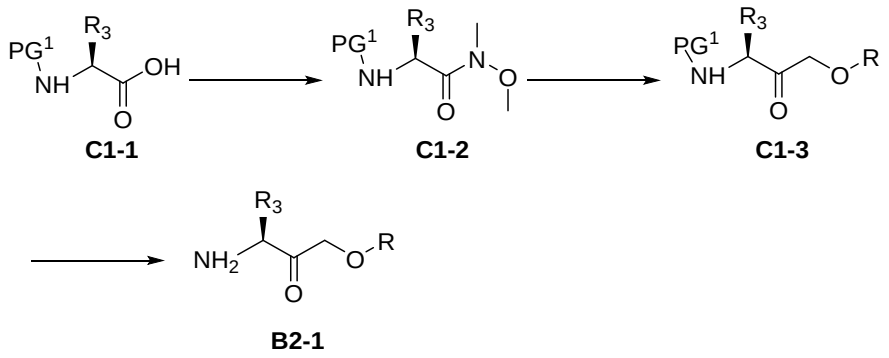
Esquema C



Un compuesto de la fórmula general (B-1) puede prepararse como se describe en el Esquema C. Un aldehído de la fórmula general (C-1) (PG^1 puede ser un grupo protector de nitrógeno, por ejemplo -Boc) y un isonitrilo de la fórmula general (C-2), en presencia de un ácido carboxílico (por ejemplo, ácido benzoico), puede condensarse en una reacción de tipo Passerini hacia un compuesto de la fórmula general (C-3). Después de la hidrólisis, puede obtenerse un compuesto de la fórmula

general (C-4). El PG^1 puede eliminarse, por ejemplo, mediante tratamiento con HCl cuando PG^1 puede ser Boc.

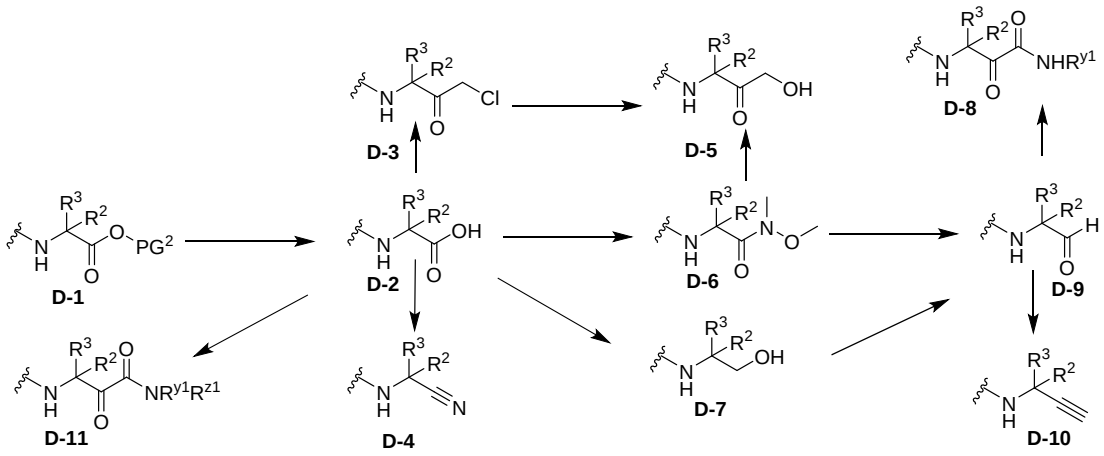
Esquema C1



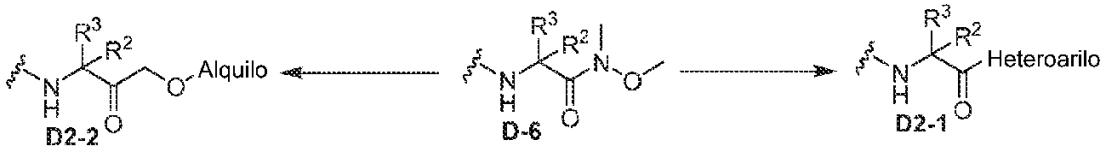
Puede prepararse una aminocetona de la fórmula general (B2-1) como se indica en el Esquema C1. Un aminoácido protegido de la fórmula general (C1-1) puede convertirse en su correspondiente amida de Weinreb en condiciones típicas de acoplamiento de amida. La adición de un reactivo organometálico a la amida de Weinreb, seguido del procesamiento, puede resultar en una cetona de la fórmula general (C1-3). Un ejemplo, en donde R puede ser bencilo, es la formación de un reactivo organometálico mediante la mezcla de Mg, $HgCl_2$ y éter bencilclorometílico, seguido de la adición a una amida de Weinreb de la fórmula general (C1-2), seguido del tratamiento con cloruro de amonio saturado. El grupo protector (PG^1) puede retirarse (por ejemplo, cuando PG^1 es Boc, el grupo protector puede retirarse usando HCl) lo que resulta en la formación de una

amino cetona de la fórmula general (B2-1). Cuando se usa HCl para la desprotección, puede obtenerse un compuesto de la fórmula general (B2-1) como una sal de HCl. Los ejemplos de un compuesto de la fórmula general (C1-1) son ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-((S)-2-oxopiperidin-3-il)propanoico y ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propanoico.

Esquema D1



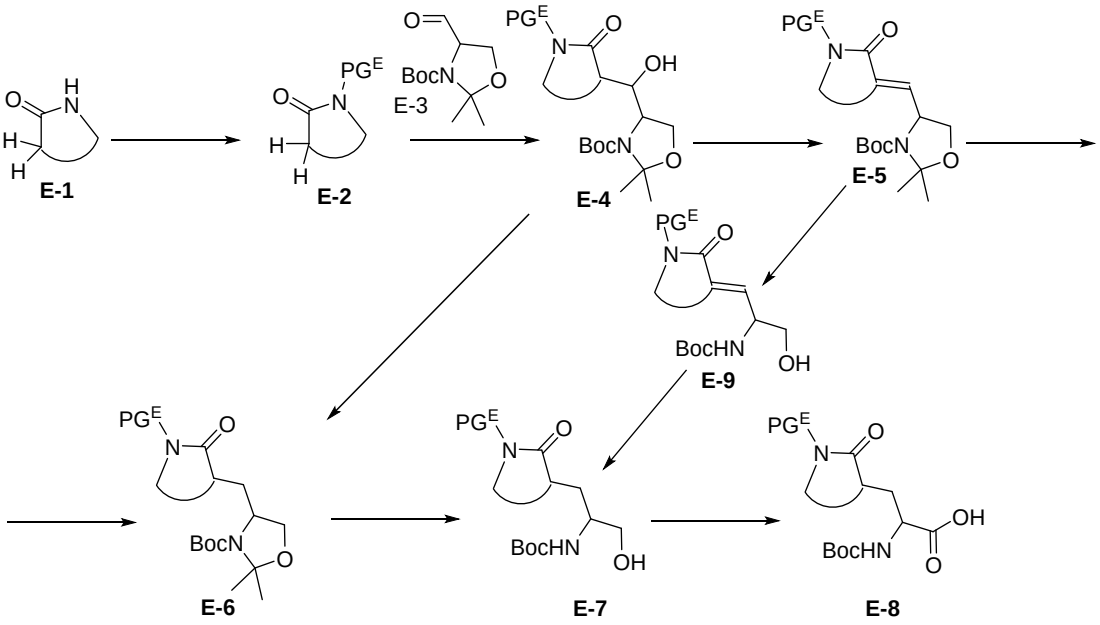
Esquema D2



Otras conversiones para R^1 descritas en la presente descripción se muestran en los Esquemas D1 y D2. En los Esquemas D1 y D2, PG^2 representa un grupo protector

adecuado, y R^{z1} y R^{y1} son parte de la cetoamida descrita en la presente descripción con respecto a R^1.

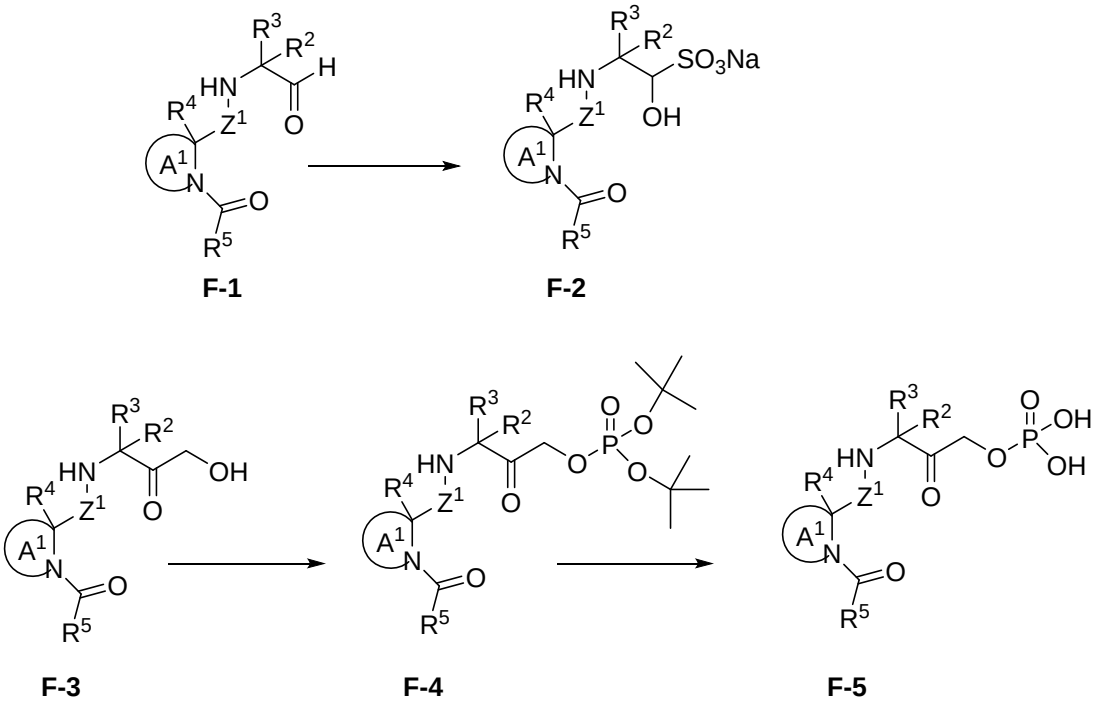
Esquema E



En el Esquema E se proporciona un método para preparar un subgrupo de aminoácidos de la fórmula general (E-8). Una lactama de la fórmula general (E-1) puede protegerse con un grupo protector adecuado, PG^E. Un ejemplo de tal grupo PG^E es un grupo Boc. Para el propósito del Esquema E, este grupo protector puede retirarse en cualquier etapa relevante; y por lo tanto PG^E presenta hidrógeno para cualquiera de los compuestos de las fórmulas generales (E-4), (E-5), (E-6), (E-7), (E-8) y (E-9). La lactama de la fórmula general (E-2) puede hacerse reaccionar con un aldehído de la fórmula general (E-3) (S o R-aldehído de Garner). El alcohol de la fórmula general (E-4) puede

retirarse para proporcionar un Compuesto alqueno de la fórmula general (E-5) (por ejemplo, mediante conversión secuencial del hidroxi en el mesilato correspondiente, seguido de la eliminación en condiciones básicas). El doble enlace puede reducirse (por ejemplo, por hidrogenación, bajo la influencia de un catalizador homogéneo o heterogéneo, opcionalmente diastereoselectivo) para proporcionar un compuesto de la fórmula general (E-6). La eliminación del acetónido en un compuesto de la fórmula general (E-6) al aminoalcohol protegido con Boc de la fórmula general (E-7) puede ir seguida de la oxidación al ácido carboxílico de la fórmula general (E-8). Alternativamente, el acetónido puede desprotegerse en un compuesto de la fórmula general (E-5) para obtener un compuesto de la fórmula general (E-9). La reducción del doble enlace de un compuesto de la fórmula general (E-9) (por ejemplo, por hidrogenación bajo la influencia de un catalizador homogéneo o heterogéneo, opcionalmente diastereoselectivo) puede usarse para obtener un compuesto de la fórmula general (E-7). Un compuesto de la fórmula general (E-4) puede desoxigenarse, por ejemplo, mediante una desoxigenación de tipo Barton, para proporcionar un compuesto de la fórmula general (E-6).

Esquema F

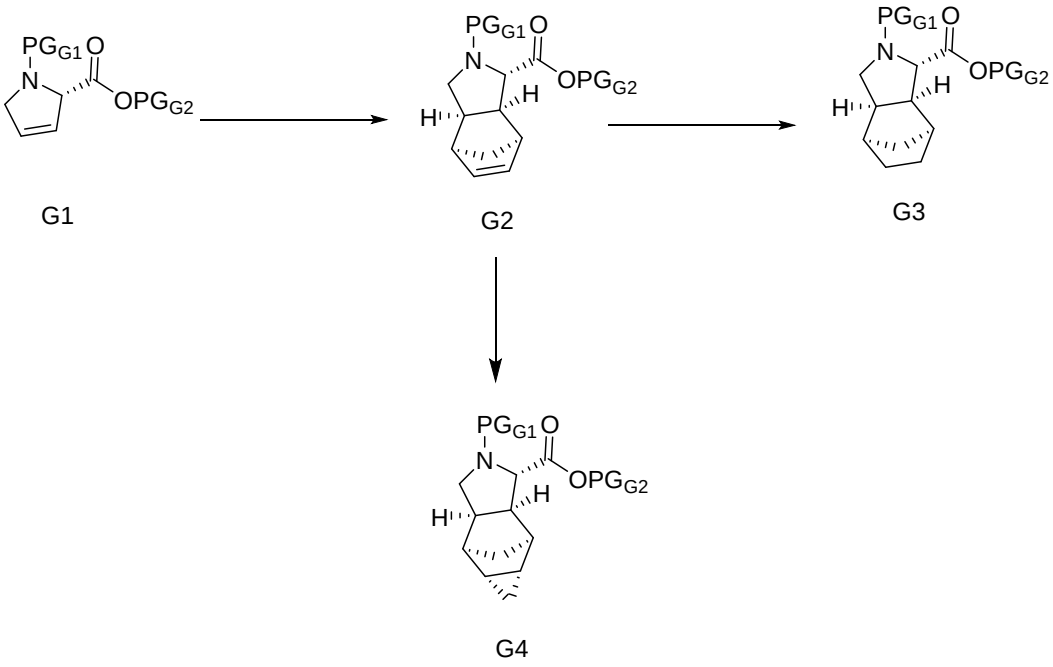


Los compuestos de la Fórmula (I) pueden incluir una entidad profármaco. En el esquema F se representa un método para incluir una entidad de profármaco. Por ejemplo, un aldehído de la fórmula general (F-1) puede transformarse en el correspondiente aducto de bisulfito de la fórmula general (F-2), mediante tratamiento con $NaHSO_3$. Una hidroxicetona de la fórmula general (F-3) puede transformarse en el correspondiente fosfato de la fórmula general (F-5), por ejemplo, mediante tratamiento con N,N-dipropan-2-ilfosforamidita de di-terc-butilo y tetrazol seguido por oxidación con H_2O_2, que puede proporcionar un compuesto de la fórmula general (F-4). Un compuesto de la fórmula general (F-4) puede desprotegerse (por ejemplo

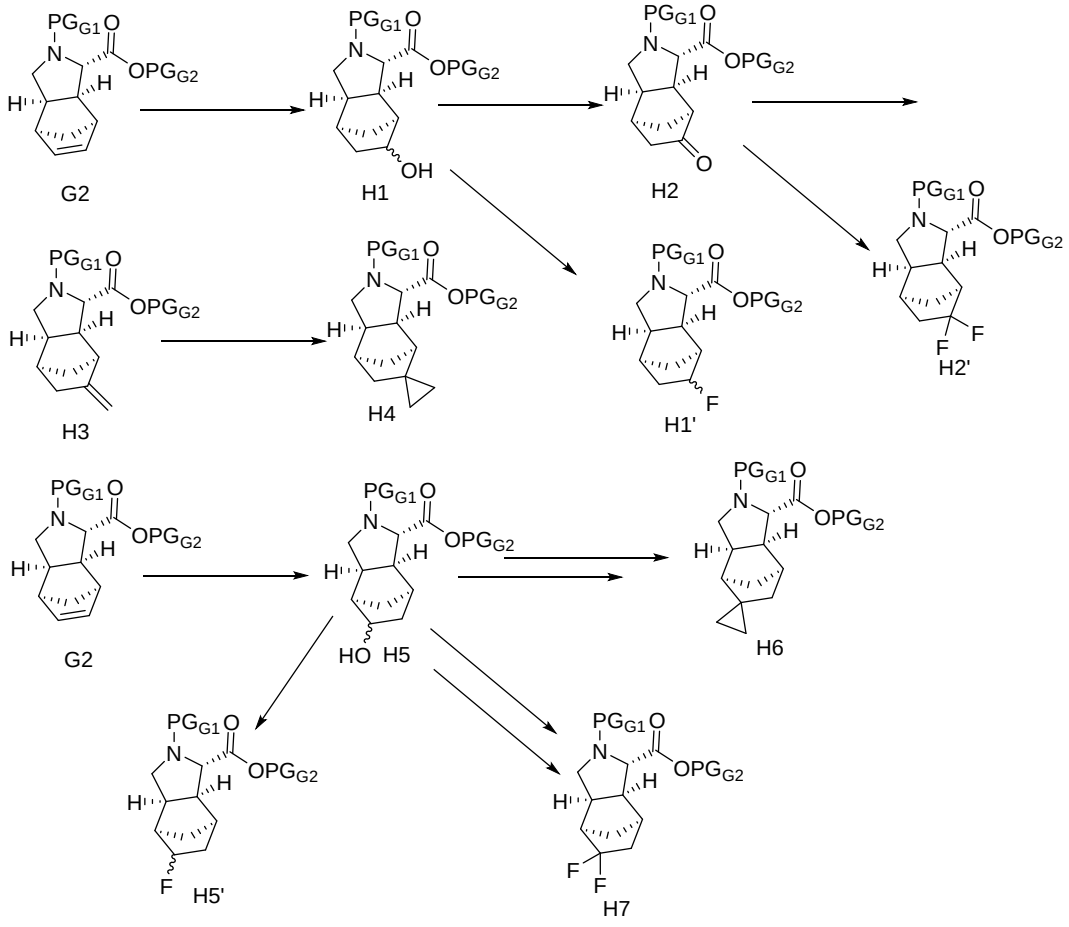
mediante tratamiento con TFA) para proporcionar un compuesto de la fórmula general (F-5).

Como se muestra en el Esquema G, la síntesis de un aminoéster de la fórmula general (G2) se puede lograr mediante una reacción de Diels-Alder, tal como se describe en Arakawa et al., Chemical & Pharmaceutical Bulletin (2003) 51(8), 1015-1020 ($-PG_{G1}$ puede ser –Bz y $-PG_{G2}$ puede ser $-CH_3$). También se describe en la presente descripción en la síntesis de intermedios, el uso de $-PG_{G1}$ es –Boc y $-PG_{G2}$ es –t-butilo o Me. Un compuesto de la fórmula general (G2) puede desprotegerse usando métodos conocidos por los expertos en la técnica y dependiendo del grupo protector usado para PG_{G1} y PG_{G2}. Alternativamente, un compuesto de la fórmula general (G2) puede convertirse a un compuesto de la fórmula general (G3), mediante hidrogenación del enlace doble, o a un compuesto de la fórmula general (G4), mediante ciclopropanación del enlace doble. La ciclopropanación puede realizarse, por ejemplo, mediante la aplicación de una ciclopropanación Simmons-Smith, mediante tratamiento con CH_2N_2 en presencia de $Pd(OAc)_2$ u otros métodos descritos conocidos por los expertos en la técnica. Alternativamente, pueden usarse intermedios deuterados.

Esquema G



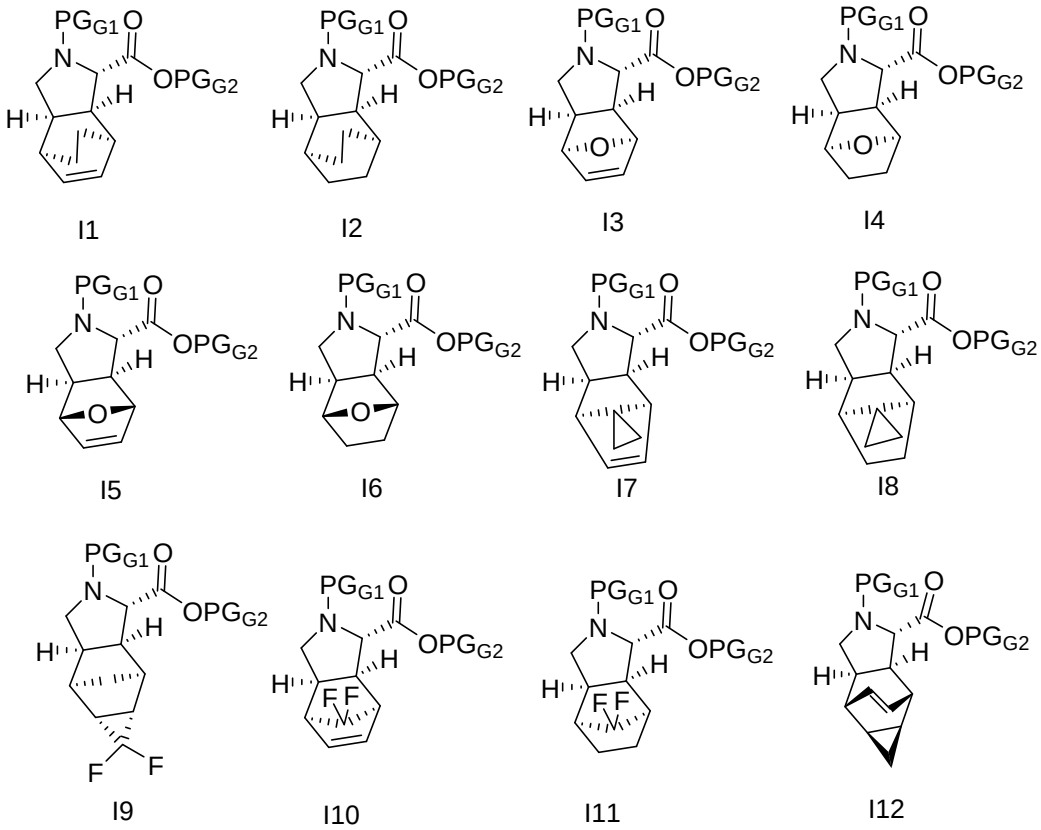
Esquema H



Otros intermedios se describen en el Esquema H. El intermedio de la fórmula general (G2) se puede hidroxilar selectivamente, por ejemplo, mediante hidrosililación con triclorosilano en presencia de un catalizador de Pd quiral, seguido de intercambio de $SiCl_3$/OH (por ejemplo, Breuning et al, Beilstein Journal of Organic Chemistry (2009) 5(81):1-5). La oxidación del alcohol de la fórmula general (H1) puede proporcionar una cetona de la fórmula general (H2). La cetona de la fórmula general (H2) puede convertirse en un alqueno de la fórmula general (H3), por ejemplo, usando un reactivo Wittig o Tebbe. La transformación del enlace doble hacia el ciclopropilo se puede realizar mediante el tratamiento con CH_2N_2 en presencia de $Pd(OAc)_2$, u otros métodos descritos en la literatura y conocidos por los expertos en la técnica, y pueden dar como resultado un compuesto de la fórmula general (H4). Un enfoque similar puede realizarse con el isómero de un compuesto de la fórmula general (H1), un compuesto de la fórmula general (H5) puede obtenerse usando un catalizador de Pd quiral enantiomérico. Un compuesto de la fórmula general (H5) puede convertirse después en un compuesto de la fórmula general (H6), similar a lo descrito para la conversión de un compuesto de la fórmula general (H1) en un compuesto de la fórmula general (H4). Alternativamente, la cetona del compuesto de la fórmula general (H2) puede convertirse en un compuesto de

la fórmula general (H2') mediante fluoración, por ejemplo, mediante la aplicación de un reactivo DAST. El compuesto isomérico de la fórmula general (H7) puede obtenerse a partir de un isómero relacionado. Los alcoholes de las fórmulas generales (H1) y (H5) pueden convertirse en los derivados fluoro relacionados de las fórmulas generales (H1’) y (H5’), por tratamiento con un reactivo de fluoración como DAST (trifluoruro de dietilaminosulfuro).

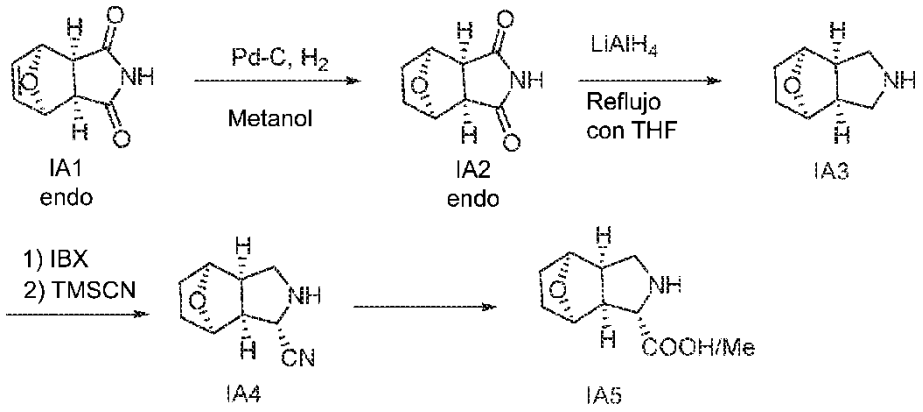
Esquema I



Otros compuestos de las fórmulas generales (I1), (I2) (Johnson et al., Synthetic Communications (2011) 41(18):2769–2793), (I3), (I4), (I5), (I6), (I7), (I8), (I9),

(I10), (I11) y (I12) como se representan en el Esquema I pueden obtenerse mediante métodos descritos en la literatura (por ejemplo, de Graaff et al., Org. Biomol. Chem. (2015) 13:10108-10112; y Johnson et al., Synthetic Communications (2011) 41(18):2769-2793) y/o mediante la aplicación de metodologías como se describe en la presente descripción. Las fórmulas generales de los compuestos (I1), (I2), (I3), (I4), (I5), (I6), (I7), (I8), (I9), (I10), (I11) y (I12) pueden usarse para obtener compuestos de la Fórmula (I), junto con sales farmacéuticamente aceptables, usando métodos similares como se describe en la presente descripción.

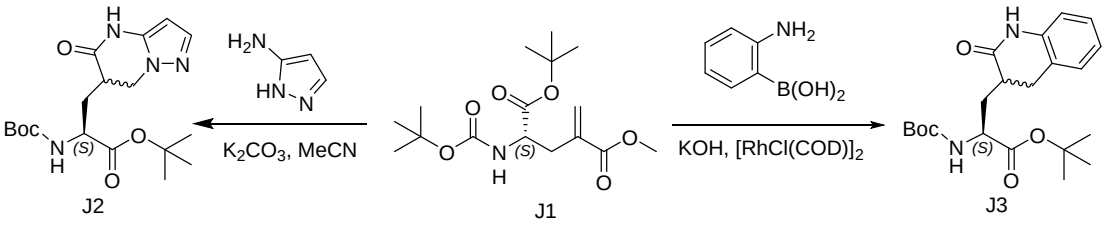
Esquema IA



Como un ejemplo, como se representa en el Esquema IA, un compuesto de la Fórmula (IA1) (Rulíšek et al., J. Org. Chem. (2005) 70(16):6295-6302) puede hidrogenarse a un compuesto de la Fórmula (IA2). Después la reducción de un compuesto de la Fórmula (IA2), (por ejemplo, $LiAlH_4$ (Johnson et al., Synthetic Communications (2011) 41(18):2769-2793),

puede dar como resultado un compuesto de la Fórmula (IA3). Un compuesto de la Fórmula (IA3) puede oxidarse usando IBX (de Graaff et al., Org. Biomol. Chem. (2015) 13:10108-10112) seguido por la introducción de nitrilo (Liu et al., Org. Process Res. Dev. (2016) 20(2):320-324) para proporcionar un compuesto de la Fórmula (IA4). El nitrilo puede convertirse después en un ácido o éster carboxílico de un compuesto de la Fórmula (IA5). En el esquema anterior, el material racémico se puede obtener al introducir nitrilo de un compuesto de la Fórmula (IA3) a un compuesto de la Fórmula (IA4). Alternativamente, se puede usar un método aquiral para proporcionar compuesto(s) enantioenriquecido(s).

Esquema J



Un intermedio, un compuesto de la Fórmula (J1) (Moody et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1997) 23:3519-3530), se pueden usar para preparar aminoácidos de las fórmulas generales (J2) y (J3) con procedimientos similares a los descritos para el Esquema H.

Composiciones farmacéuticas

Algunas modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con una composición farmacéutica, que puede incluir una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente descripción (p. ej., un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción) y un portador, excipiente farmacéuticamente aceptable, o combinación de estos. Una composición farmacéutica descrita en la presente descripción es adecuada para aplicaciones humanas y/o veterinarias.

Como se usa en la presente descripción, un "portador" se refiere a un compuesto que facilita la incorporación de un compuesto en células o tejidos. Por ejemplo, sin limitarse a ello, el sulfóxido de dimetilo (DMSO, por sus siglas en inglés) es un portador de uso común que facilita la captación de muchos compuestos orgánicos en células o tejidos de un sujeto.

Como se usa en la presente descripción, un "diluyente" se refiere a un ingrediente de una composición farmacéutica que carece de actividad farmacológica apreciable, pero puede ser farmacéuticamente necesario o deseable. Por ejemplo, puede usarse un diluyente para aumentar el volumen de un fármaco potente cuya masa es demasiado pequeña para la fabricación y/o administración. También puede ser un líquido para la disolución de un fármaco que se administrará por inyección, ingestión o

inhalación. Una forma común de diluyente en la técnica es una solución reguladora acuosa tal como, sin limitarse a, la solución salina regulada por fosfato que imita la composición de la sangre humana.

Como se usa en la presente descripción, un "excipiente" se refiere a una sustancia inerte que se añade a una composición farmacéutica para proporcionar, sin limitarse a, volumen, consistencia, estabilidad, capacidad de unión, lubricación, capacidad desintegrante, etc., a la composición. Un "diluyente" es un tipo de excipiente.

La formulación correcta depende de la vía de administración elegida. Las técnicas de formulación y administración de los compuestos descritos en la presente descripción son conocidas por los expertos en la técnica. En la técnica existen muchas técnicas de administración de un compuesto, que incluyen, pero no se limitan a, administración oral, rectal, tópica, aerosol, inyección, inhalación y administración parenteral, que incluye inyecciones intramusculares, subcutáneas, intravenosas, intramedulares, intratecales, intraventriculares directas, intraperitoneales, intranasales e intraoculares. Generalmente, las composiciones farmacéuticas se adaptarán a la vía de administración específica prevista.

El compuesto también puede administrarse de una manera local en lugar de una manera sistémica, por ejemplo, por medio de inyección del compuesto directamente en el área

afectada, frecuentemente en una formulación de depósito o liberación sostenida. Además, el compuesto puede administrarse en un sistema dirigido de suministro de fármacos, por ejemplo, en un liposoma revestido con un anticuerpo específico de tejido. Las liposomas pueden ser dirigidos al órgano y son captados selectivamente por el órgano.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden fabricarse en una manera en sí conocida, *p. ej.*, por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, levigado, emulsionado, encapsulado, atrapamiento o formación de comprimidos. Como se describe en la presente descripción, los compuestos usados en una composición farmacéutica pueden proporcionarse como sales con contraiones farmacéuticamente compatibles.

Métodos de uso

Algunas modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con un método para tratar una infección por coronavirus que puede incluir administrar a un sujeto identificado que padece de infección por coronavirus una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad efectiva de un compuesto, o una

sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción. Otras modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con el uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, en la fabricación de un medicamento para tratar la infección por coronavirus. Aun otras modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con el uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción o una composición farmacéutica que incluye una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción para tratar una infección por coronavirus.

Algunas modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con un método para tratar la infección por coronavirus que puede incluir poner en contacto una célula infectada con el coronavirus con una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción. Otras modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con el uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

como se describe en la presente descripción, en la fabricación de un medicamento para tratar la infección por coronavirus. Aun otras modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con el uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción para tratar una infección por coronavirus.

Algunas modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con un método para inhibir la replicación de un coronavirus que puede incluir poner en contacto una célula infectada con el coronavirus con una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción. Otras modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con el uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, en la fabricación de un medicamento para inhibir una replicación de un coronavirus. Aun otras modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con el uso de un

compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, para inhibir una replicación de un coronavirus.

En algunas modalidades, el coronavirus puede ser un α-coronavirus o un β-coronavirus. Un compuesto descrito en la presente descripción puede ser efectivo contra una o más variantes de un coronavirus. Los ejemplos de variantes incluyen, pero no se limitan a, variante alfa (B.1.1.7), variante beta (B.1.351), variante gamma (P.1) y variante delta (B.1.617.2). En algunas modalidades, el coronavirus puede seleccionarse de CoV 229E, CoV NL63, CoV OC43, CoV HKU1, síndrome respiratorio de oriente medio (MERS, por sus siglas en inglés)-CoV, síndrome respiratorio agudo grave (SARS, por sus siglas en inglés)-CoV, y SARS-CoV-2.

Algunas modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con un método para tratar una infección por picornavirus que puede incluir administrar a un sujeto identificado que padece de infección por picornavirus una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe

en la presente descripción. Otras modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con el uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, en la fabricación de un medicamento para tratar la infección por picornavirus. Aun otras modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con el uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción o una composición farmacéutica que incluye una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción para tratar una infección por picornavirus.

Algunas modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con un método para tratar la infección por picornavirus que puede incluir poner en contacto una célula infectada con el picornavirus con una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción. Otras modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con el uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, en la

fabricación de un medicamento para tratar la infección por picornavirus. Aun otras modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con el uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción para tratar una infección por picornavirus.

Algunas modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con un método para inhibir la replicación de un picornavirus que puede incluir poner en contacto una célula infectada con el picornavirus con una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción. Otras modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con el uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, en la fabricación de un medicamento para inhibir una replicación de un picornavirus. Aun otras modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con el uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

como se describe en la presente descripción, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, para inhibir una replicación de un picornavirus.

En algunas modalidades, el picornavirus puede ser un rinovirus, que incluye rinovirus A, B y/o C. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción, que incluye un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, pueden usarse para uno o serotipos de un rinovirus.

Algunas modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con un método para tratar una infección por norovirus que puede incluir administrar a un sujeto identificado que padece de infección por norovirus una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción. Otras modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con el uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, en la fabricación de un medicamento para tratar la infección por norovirus. Aun otras modalidades descritas en la presente

descripción se relacionan con el uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción o una composición farmacéutica que incluye una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción para tratar una infección por norovirus.

Algunas modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con un método para tratar la infección por norovirus que puede incluir poner en contacto una célula infectada con el norovirus con una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción. Otras modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con el uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, en la fabricación de un medicamento para tratar la infección por norovirus. Aun otras modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con el uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal

farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción para tratar una infección por norovirus.

Algunas modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con un método para inhibir la replicación de un norovirus que puede incluir poner en contacto una célula infectada con el norovirus con una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción. Otras modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con el uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, en la fabricación de un medicamento para inhibir una replicación de un norovirus. Aun otras modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con el uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, para inhibir una replicación de un norovirus.

Algunas modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con un método para tratar una

afección respiratoria que se desarrolla debido a una infección por un coronavirus y/o un picornavirus que puede incluir administrar a un sujeto que padece de afección respiratoria y/o poner en contacto una célula infectada con el coronavirus y/o el picornavirus en un sujeto que padece de afección respiratoria con una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción. Otras modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con el uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, en la fabricación de un medicamento para tratar una afección respiratoria debido a una infección por coronavirus y/o infección por picornavirus con una cantidad efectiva del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Aun otras modalidades descritas en la presente descripción se relacionan con el uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción para tratar

una afección respiratoria debido a una infección por coronavirus y/o una infección por picornavirus.

Un sujeto infectado con un coronavirus puede ser asintomático. Una infección por coronavirus puede manifestarse por sí misma a través de uno o más síntomas. Los ejemplos de síntomas incluyen, pero no se limitan a, tos, dolor de garganta, secreción nasal, estornudos, dolor de cabeza, fiebre, dificultad para respirar, mialgia, dolor abdominal, fatiga, dificultad para respirar, dolor o presión persistente en el pecho, dificultad para despertarse, pérdida del olfato y el gusto, dolor muscular o articular, escalofríos, náuseas o vómitos, congestión nasal, diarrea, hemoptisis, congestión conjuntival, producción de esputo, opresión en el pecho y/o palpitaciones. Una infección por coronavirus puede causar complicaciones. Una lista no limitante de complicaciones incluye, pero no se limita a, sinusitis, otitis media, neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda, coagulación intravascular diseminada, pericarditis y/o insuficiencia renal.

Al igual que con un coronavirus, un sujeto infectado con un picornavirus puede ser asintomático. Alternativamente, un sujeto puede exhibir uno o más síntomas. Los ejemplos de síntomas de una infección por picornavirus incluyen, pero no se limitan a, meningitis aséptica, erupción cutánea, conjuntivitis, secreción nasal dolor de cabeza tos fiebre dolor de garganta, dolor

torácico y/o abdominal y parálisis. Como se proporciona en la presente descripción, los sujetos infectados con un norovirus pueden exhibir uno o más síntomas que incluyen, pero no se limitan a, náuseas, diarrea sin sangre, vómitos y dolor abdominal. Un ejemplo de una complicación que puede atribuirse a una infección por norovirus es deshidratación, que incluye la deshidratación severa.

Diversos indicadores para determinar la eficacia de un método para tratar una infección por coronavirus, picornavirus y/o norovirus también son conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos de indicadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, una reducción en la carga viral indicada por una reducción en el coronavirus (o carga) (p. ej., reducción $<10^5$ copias/ml en suero), una reducción en la carga viral en plasma, una reducción en la replicación de carga viral, una reducción en el tiempo de seroconversión (virus indetectable en el suero del paciente), un aumento en la tasa de respuesta viral sostenida a la terapia una reducción de la morbilidad o mortalidad en los resultados clínicos, reducción en la necesidad de un ventilador y/o tiempo total en ventilador, reducción de las tasas de hospitalización y/o reducción del tiempo en una UCI (unidad de cuidados intensivos) y/u hospital.

Como se usa en la presente descripción, los términos “tratar”, “tratando”, “tratamiento”, “terapéutico” y “terapia” no necesariamente significan la cura o

eliminación total de la enfermedad o afección. Cualquier alivio de los signos o síntomas no deseados de una enfermedad o afección, en cualquier medida puede considerarse tratamiento y/o terapia. Además, el tratamiento puede incluir acciones que pueden empeorar el aspecto o la sensación general de bienestar del sujeto.

Como se usa en la presente descripción, un “sujeto” se refiere a un animal que es objeto de tratamiento, observación o experimento. “Animal” incluye vertebrados de sangre fría y caliente e invertebrados, tales como peces, crustáceos, reptiles y, en particular, mamíferos. “Mamífero” incluye, sin limitarse a, ratones, ratas, conejos, conejillos de indias, perros, gatos, ovejas, cabras, vacas, caballos, camellos, primates no humanos, tales como monos, chimpancés, y simios y, en particular, seres humanos. En algunas modalidades, el sujeto puede ser humano, por ejemplo, un sujeto humano que tiene de 60 años o más.

El término “cantidad efectiva” se usa para indicar una cantidad de un compuesto activo, o agente farmacéutico, que desencadena la respuesta biológica o medicinal indicada. Por ejemplo, una cantidad efectiva de compuesto puede ser la cantidad necesaria para aliviar o mejorar los síntomas de la enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto que se trata. Esta respuesta puede producirse en un tejido, sistema, animal o ser humano e incluye el alivio de los signos o síntomas de la enfermedad que se trata. La determinación de

una cantidad efectiva está dentro de la capacidad de los expertos en la técnica, en vista de la descripción proporcionada en la presente descripción. La cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos descritos en la presente descripción que se requiere como dosis dependerá de la vía de administración, el tipo de animal, que incluye al humano, que se trata y las características físicas del animal específico en consideración. La dosis puede adaptarse para lograr un efecto deseado, pero dependerá de factores tales como peso, dieta, medicación simultánea y otros factores que reconocerán los expertos en la técnica médica.

En algunas modalidades, el sujeto puede ser asintomático, por ejemplo, el sujeto puede infectarse con coronavirus pero no exhibe ningún síntoma de la infección viral. En algunas modalidades, el sujeto puede tener una afección preexistente, tal como asma, hipertensión, sujetos inmunocomprometidos (tales como sujetos con cáncer, VIH y/o inmunodeficiencias genéticas, sujetos con trasplante de médula ósea, sujetos con trasplante de órganos sólidos, sujetos que han recibido células madre para el tratamiento contra el cáncer y/o sujetos que usan corticosteroides orales o intravenosos u otros medicamentos llamados inmunosupresores), enfermedades hepáticas, sujetos con riesgo de enfermedad grave, enfermedad renal crónica en tratamiento con diálisis, enfermedad pulmonar crónica, diabetes, trastornos de la hemoglobina, enfermedades

cardíacas graves (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad cardíaca congénita, miocardiopatías e hipertensión pulmonar), obesidad severa (tal como sujetos con un índice de masa corporal (IMC) de 40 o más) y personas que viven en un hogar de ancianos o centro de atención a largo plazo. La CDC proporciona ejemplos adicionales y/o información adicional (https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/groups-at-higher-risk.html).

Un compuesto descrito en la presente descripción, que incluye un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable aceptable de este, puede administrarse después de que un sujeto esté infectado con un coronavirus. Además y/o alternativamente, un compuesto descrito en la presente descripción, que incluye un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede administrarse de manera profiláctica.

Los ejemplos de agentes que se han usado para tratar una infección por coronavirus incluyen remdesivir. Sin embargo, puede haber inconvenientes asociados con los compuestos que se usan para tratar un coronavirus que incluyen, pero no se limitan a, uno o más efectos secundarios adversos, la necesidad de administración subcutánea y/o un costo elevado. Las ventajas potenciales de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, pueden tener menos efectos secundarios adversos,

retraso en el inicio de un efecto secundario adverso y/o reducción en la gravedad de un efecto secundario adverso.

Una infección por coronavirus puede tratarse al inhibir ciertos mecanismos. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción (tal como un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este) puede ser selectivo para una proteasa de coronavirus. Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede ser selectivo para una proteasa de coronavirus en comparación con una proteasa huésped, por ejemplo, una o más proteasas huésped seleccionadas de catepsina L, catepsina B, catepsina D, catepsina K, elastasa leucocitaria, quimotripsina, tripsina, trombina, pepsina, caspasa 2, elastasa y calpaína. En algunas modalidades, la selectividad para una proteasa de coronavirus sobre una proteasa huésped (tal como las descritas en la presente descripción) puede ser > 2 veces. En algunas modalidades, la selectividad para una proteasa de coronavirus sobre una proteasa huésped (tal como las descritas en la presente descripción) puede ser > 10 veces. En algunas modalidades, la selectividad para una proteasa de coronavirus sobre una proteasa huésped (tal como las descritas en la presente descripción) puede ser > 100 veces.

Los estudios han demostrado que la entrada del SARS-CoV-2 en las células diana es un proceso que puede estar mediado por múltiples proteasas, que incluyen

cisteína catepsinas L y/o proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2) (Shang et al., PNAS (2020) 117:11727, y Hoffmann et al., Cell (2020) 181:271-280). El inhibidor de catepsina L K117777, que carece de un efecto inhibidor sobre 3CLpro, puede resultar en una potente inhibición de SARS-CoV-2 en VeroE6, A549-ACE2 y/o HeLa-ACE2 (Mellott et al., bioRxiv (2020) 2020.2010.2023.347534). También se ha demostrado que el potente efecto antiviral de K117777 se retira cuando TMPRSS2 se expresó en A549-ACE2 (Steuten et al., bioRxiv (2020) 2020.2011.2021.392753). La actividad fuera de la diana de los inhibidores de 3CLpro, por ejemplo, en la catepsina L, puede conducir a una evaluación inexacta del componente 3CLpro de la potencia celular de un compuesto. Como ejemplo, un compuesto descrito en la presente descripción (tal como un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este) puede tener una mayor selectividad por una proteasa de coronavirus que una proteasa huésped, tal como la catepsina L. La selectividad puede determinarse mediante los expertos en la materia, por ejemplo, usando valores IC_{50} y/o Ki. En algunas modalidades, un compuesto descrito en la presente descripción no inhibe significativamente la catepsina L (por ejemplo, $IC_{50} \geq 10000$ nM o >3,3 mM), pero inhibe una proteasa de coronavirus (por ejemplo, SARS-Cov-2 3Clpro).

Una desventaja con el tratamiento antiviral puede ser el desarrollo de resistencia, que incluye la

resistencia cruzada. La resistencia puede ser una causa del fracaso del tratamiento. Como se usa en la presente descripción, el término “resistencia” se refiere a una cepa viral que muestra una respuesta retardada, disminuida y/o nula a un agente antiviral. En algunas modalidades, un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, puede proporcionarse a un sujeto infectado con una cepa de coronavirus que es resistente a uno o más agentes antivirales. En algunas modalidades, el desarrollo de cepas resistentes al coronavirus se retrasa cuando un sujeto se trata con un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente descripción, en comparación con el desarrollo de una cepa resistente al coronavirus cuando se trata con uno o más agentes antivirales.

Terapias de combinación

En algunas modalidades, un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, puede usarse en combinación con uno o más agente(s) adicional(es) para tratar y/o inhibir la replicación de un coronavirus. Los agentes adicionales incluyen, pero no se limitan a, un inhibidor de ACE, un anticoagulante, un antiinflamatorio, un ARB, un ASO, un plasma convaleciente de Covid-19, un inhibidor de entrada,

un antagonista de bomba H_2, un canal conductor de H, un inhibidor de la proteasa de VIH, un inhibidor de HMG-CoA reductasa, una inmunoglobulina, un inmunosupresor, un agente inmunoterapéutico, un anticuerpo monoclonal, un inhibidor de neuraminidasa, un inhibidor de nucleósido, un inhibidor de análogo de nucleósido, un inhibidor de polimerasa, un inhibidor de proteasa, un ARNpi, una estatina, un activador tisular del plasminógeno, un antibiótico, un antimicrobiano y una vacuna. Los ejemplos de agentes adicionales incluyen ácido ascórbico, anakin, azitromicina, baloxavir, baricitinib, fosfato de cloroquina, colchicina, un corticosteroide, epoprostenol, famotidina, favipiravir, un IGIV, un interferón (por ejemplo, interferón alfa 2b recombinante, IFN-α y/o PEG - IFN-α-2a), una IVIG, ivermectina, γ-globulina, lopinavir, metilprednisolona, molnupiravir (MK-4482 o EIDD-2801), niclosamida, nitazoxanida, óxido nítrico, oseltamivir, peramivir, RANTES, ribavirina, remdesivir, ruxolitinib, sarilumab, siltuximab, sirolimus, una estatina, tacrolimus, tocilizumab, umifenovir, zanamivir, casirivimab, imdevimab, bamlanivimab, etesevimab y AT-527 (Good et al., Antimicrobial Agents and Chemotherapy (2021) 65(4):e02479-20)

En algunas modalidades, un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción, puede administrarse con uno o más

agente(s) adicional(es) juntos en una sola composición farmacéutica. En algunas modalidades, un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede administrarse con uno o más agente(s) adicional(es) como dos o más composiciones farmacéuticas separadas. Además, puede variar el orden de administración de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se describe en la presente descripción con uno o más agente(s) adicional(es).

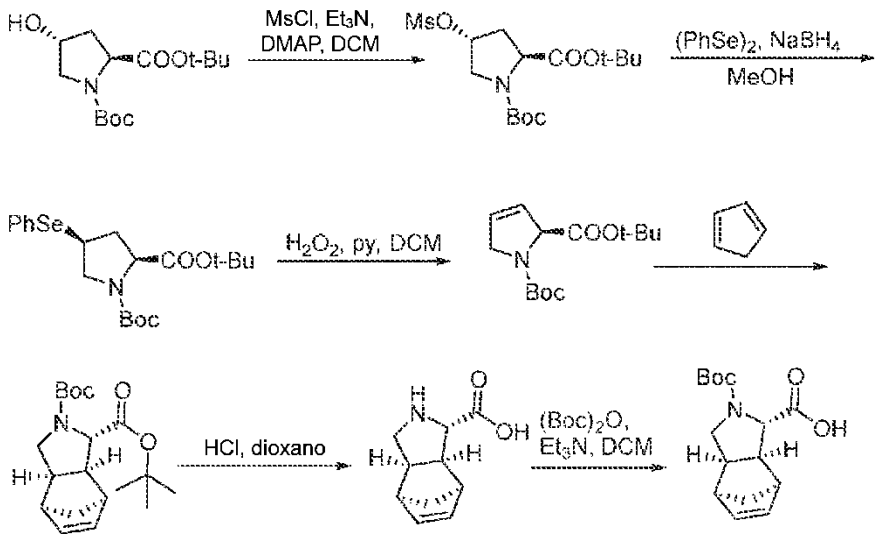
Ejemplos

En los ejemplos siguientes, que de ninguna manera pretenden limitar el alcance de las reivindicaciones, se describen otras modalidades en mayor detalle.

Compuestos

Se proporcionan a continuación los compuestos de la Fórmula (I), junto con sales farmacéuticamente aceptables de estos, pueden prepararse de diversas maneras, que incluyen los esquemas sintéticos que se muestran y se describen en la presente descripción. Los expertos en la técnica podrán reconocer las modificaciones de las síntesis descritas e idear vías basadas en las descripciones de la presente descripción; todas esas modificaciones y vías alternativas están dentro del alcance de las reivindicaciones.

Síntesis de intermedios



A una solución de (2S,4R)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1,2-di-terc-butilo (15 g, 52,2 mmol, 1,0 eq.) en DCM (250 ml) se añadió trietilamina (9,51 g, 93,9 mmol, 1,8 eq.) y DMAP (1,91 g, 15,7 mmol, 0,3 eq.). MsCl (8,97 g, 78,3 mmol, 1,5 eq.) se añadió gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente (ta) durante 2 horas, y la reacción se inactivó con agua (100 ml). La solución se extrajo con DCM (3 x 150 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (1:10) para proporcionar (2S,4R)-4-(metanosulfoniloxi)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1,2-di-terc-butilo (17,8 g, 89 %) como un aceite incoloro. LC-MS (ESI, *m/z*): 366 $[M+H]^+$.

A una solución de (2S,4R)-4-(metanosulfoniloxi)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1,2-di-terc-butilo (17,8 g, 48,7 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (400 ml) se añadió (fenildiselanil)benceno (9,12 g, 29,2 mmol, 0,6 eq.). Se añadió borohidruro de sodio (2,4 g, 63,3 mmol, 1,3 eq.) a 0 °C en varias porciones. La mezcla se sometió a reflujo durante la noche y después se concentró a presión reducida. Se añadió agua (100 ml), y la mezcla se extrajo con EA (3 x 150 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (1:5) para proporcionar (2S,4S)-4-(fenilselanil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1,2-di-terc-butilo (7,5 g, 32 %) como un aceite incoloro. LC-MS (ESI, *m/z*): 428 $[M+H]^+$.

A una solución de (2S,4S)-4-(fenilselanil)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1,2-di-terc-butilo (7,5 g, 17,6 mmol, 1,0 eq.) en DCM (100 ml) se añadió piridina (2,4 ml, 30,5 mmol, 1,7 eq.) y H_2O_2 acuoso al 30 % (5,6 ml, 71,6 mmol, 4,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, y la reacción se inactivó con agua (20 ml). La solución se extrajo con DCM (3 x 150 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con 1 M ácido cítrico (80 ml), Na_2SO_3 saturado acuoso (100 ml) y con salmuera (100 ml), se secaron en sulfato de

sodio anhidro, se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (1:9) para proporcionar (2S)-2,5-dihidropirrol-1,2-dicarboxilato de 1,2-di-terc-butilo (2,8 g, 53 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6,02-6,09 (m, 1H), 5,76-5,83 (m, 1H), 4,72-4,78 (m, 1H), 4,05-4,09 (m, 2H), 1,17-1,42 (m, 18H). LC-MS (ESI, *m/z*): 270 $[M+H]^+$.

Una solución de (2S)-2,5-dihidropirrol-1,2-dicarboxilato de 1,2-di-terc-butilo (2,8 g, 10,4 mmol, 1,0 eq.) en diciclopentadieno (60 ml) se agitó a 170 °C durante 48 h en nitrógeno y después se resolvió con DCM (200 ml). Después de retirar el solvente, el residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (1:9) para proporcionar el producto (2,5 g, crudo) como un aceite amarillo. El aceite crudo se sometió a cromatografía en una columna C18 con H_2O:MeCN (2:1) para proporcionar (1S,3aR,4S,7R,7aS)-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-metanoisoindol-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (690 mg, 19 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 6,14-6,21 (m, 2H), 3,55-3,60 (m, 1H), 3,23-3,27 (m, 1H), 2,95-3,02 (m, 2H), 2,74-2,87 (m, 3H), 1,24-1,48 (m, 20H). LC-MS (ESI, *m/z*): 270 $[M+H]^+$.

A una solución de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-metanoisoindol-1,2-dicarboxilato de i-terc-butilo (690 mg, 2,1 mmol, 1,0 eq.)

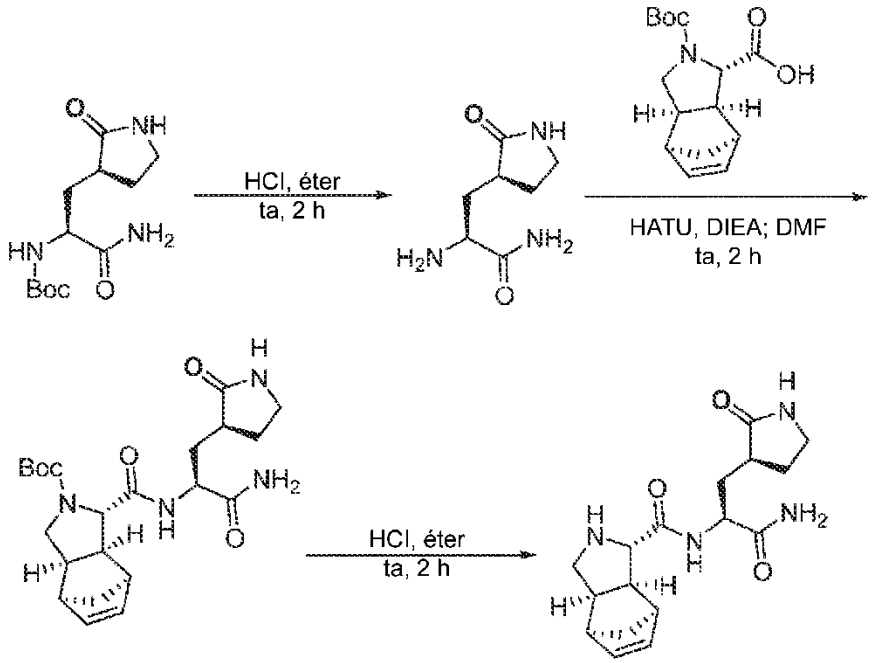
en dioxano (10 ml) se añadió ácido clorhídrico (10 ml, 9M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindolo-1-carboxílico (320 mg, crudo) como un sólido negro. LC-MS (ESI, *m/z*): 180 $[M+H]^+$.

A una solución de ácido (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindolo-1-carboxílico (320 mg, 1,79 mmol, 1,0 eq.) en DCM (8 ml) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (429 mg, 1,97 mmol, 1,1 eq.) y trietilamina (542 mg, 5,34 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-(terc-butoxicarbonil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (430 mg, crudo) como un sólido marrón. LC-MS (ESI, *m/z*): 280 $[M+H]^+$.



Una mezcla de (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanoato de metilo (10,0 g, 34,9 mmol, 1,00 eq.) en amoníaco (150 ml, 7 M en MeOH) se agitó durante la noche a 80 °C y se concentró a presión

reducida para producir N-[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamato de terc-butilo (10,0 g, crudo) como un sólido marrón claro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,65 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,88-6,95 (m, 1H), 3,84-4,15 (m, 1H), 3,09-3,21 (m, 2H), 2,08-2,26 (m, 2H), 1,84-1,96 (m, 1H), 1,60-1,74 (m, 1H), 1,44-1,54 (m, 1H), 1,38 (s, 9H). LC-MS (ESI, m/z): 272 $[M+H]^+$.

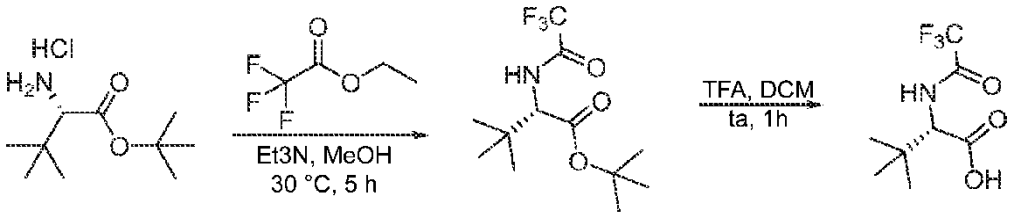


Una solución de ((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo (710 mg, 2,62 mmol, 1,0 eq.) en ácido clorhídrico (12 ml, 2 mol/l) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a presión reducida para proporcionar (S)-2-amino-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-rl)propenamida (500 mg, crudo) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, *m/z*): 172 $[M+H]^+$.

A una solución de ácido (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-(terc-butoxicarbonil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (979 mg, 3,5 eq. mmol, 1,2 eq.) en DMF (2 ml) se añadió hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (1,44 g, 3,8 mmol, 1,3 eq.) y N,N-diisopropiletilamina (2,64 g, 20,4 mmol, 7,0 eq.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y después se añadió (S)-2-amino-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propanamida (500 mg, 2,92 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y la reacción se inactivó con agua (5 ml). La mezcla se extrajo con EA (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (3 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en una columna C18 con agua:MeCN (2:1) para proporcionar (1S,3aR,4S,7R,7aS)-1-(((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)carbamoil)-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-metanoisoindol-2-carboxilato de terc-butilo (1,05 g, 75 %) como un sólido amarillo pardo. LC-MS (ESI, *m/z*): 433 $[M+H]^+$.

Una solución de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-1-(((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)carbamoil)-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-metanoisoindol-2-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,69 mmol, 1,0 eq.) en ácido clorhídrico en éter (5 ml, 2

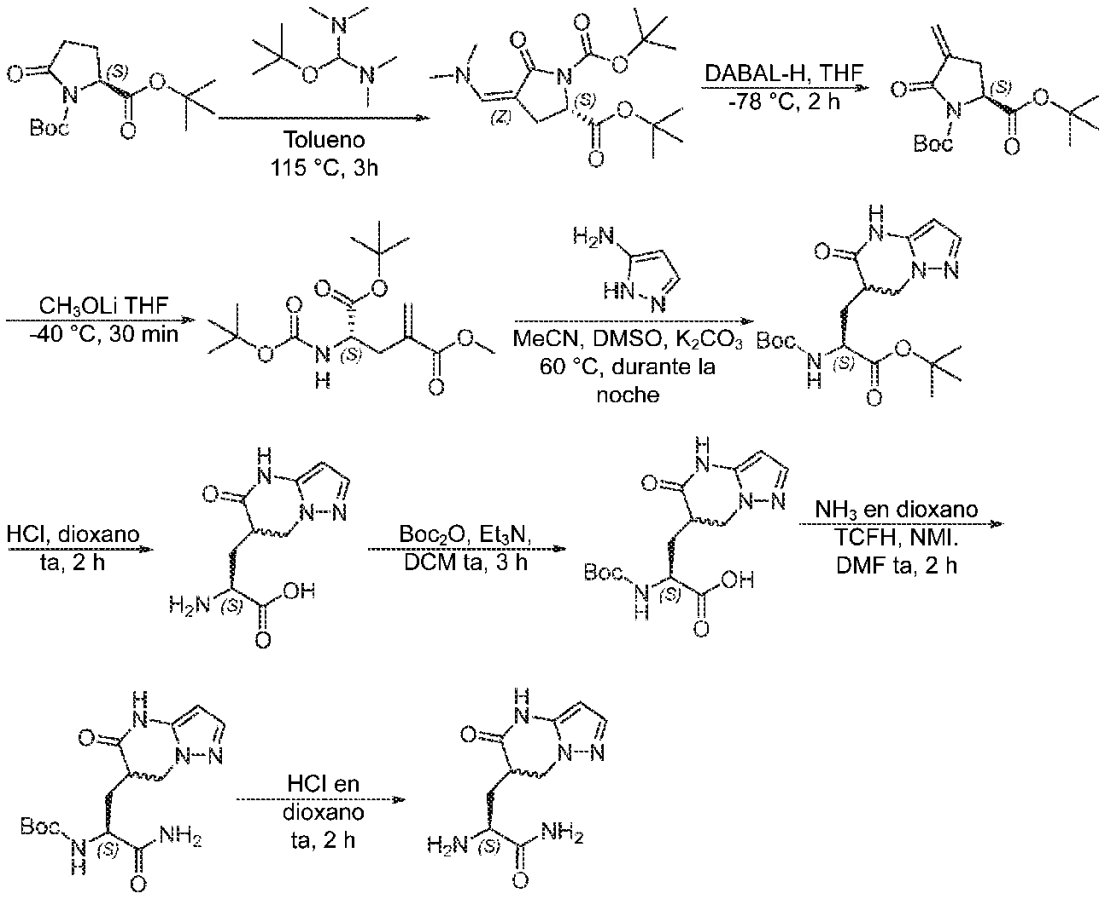
mol/l), se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró a presión reducida para proporcionar (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (200 mg, crudo) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, *m/z*): 333 $[M+H]^+$.



A una mezcla agitada de clorhidrato de (2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoato de terc-butilo (6,00 g, 26,8 mmol, 1,0 eq.) y 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (7,62 g, 53,6 mmol, 2,0 eq.) en MeOH (100 ml) se le añadió trietilamina (5,43 g, 53,7 mmol, 2,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 5 h a 30 °C y después se concentró a presión reducida para producir el producto en crudo. El producto en crudo se diluyó con DCM (150 ml) y se preparó en una suspensión con una malla de gel de sílice de 100 ~ 200 (15 g) y la suspensión se cargó a una cromatografía en columna después de eliminar el DCM. La muestra se purificó mediante cromatografía en columna (tamaño de columna 6 x 24 cm, volumen de columna: 600 ml, cantidad de tamaño de gel de sílice (malla 100 ~200): 330 g) y se eluyó con

MeOH:DCM (0 % ~10 % durante 30 min). Las fracciones recogidas: Las fracciones de MeOH:DCM al 0 % se escogieron como fracciones puras, y esas fracciones se combinaron y concentraron a presión reducida para proporcionar (2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoato de terc-butilo (7,20 g, 90 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,78-6,90 (m, 1H), 4,32-4,38 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,01 (s, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 282 $[M-H]^-$.

A una mezcla de (2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoato de terc-butilo (1,03 g, 3,64 mmol, 1,0 eq.) en DCM (5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (5 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida hasta ácido (2S)-3,3dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoico (826 mg, crudo) como un aceite marrón. LC-MS (ESI, *m/z*): 226 $[M-H]^-$.



A una solución de (2S)-5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato 1,2-di-terc-butilo (2S)-5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1,2-di-terc-butilo (50 g, 175 mmol, 1,0 eq.) en tolueno (500 ml) se le añadió [terc-butoxi(dimetilamino)metil]dimetilamina (36,7 gg, 210 mmol, 1,2 eq.). La mezcla se agitó a 115 °C durante 3 horas en nitrógeno y se concentró a presión reducida para proporcionar (S,Z)-4-((dimetilamino)metileno)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (46 g, crudo) como un aceite anaranjado. LC-MS (ESI, *m/z*): 341 $[M+H]^+$.

A una solución de (S,Z)-4-((dimetilamino)metileno)-5-oxopirrolidina-1,2-

dicarboxilato de di-terc-butilo (46 g, 135 mmol, 1,0 eq.) en THF (900 ml) se le añadió DIBAl-H (203 ml, 1 M en tolueno, 203 mmol, 1,5 eq.) gota a gota a -78 °C en N_2.

La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h, y después se vertió en ácido clorhídrico (800 ml, 2 mol/l) lentamente a 0 °C. La solución se extrajo con EA (3 x 600 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (1:5) para proporcionar (S)-4-metilen-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (16 mg, 36 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 5,98-6,00(m, 1H), 5,58-5,59 (m, 1H), 4,50-4,54 (m, 1H), 3,04-3,34 (m, 1H), 2,57-2,64 (m, 1H), 1,36-1,44 (m, 18H). LC-MS (ESI, *m/z*): 298 $[M+H]^+$.

A una solución de (S)-4-metilen-5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (12 g, 40,4 mmol, 1,0 eq.) en THF (200 ml) se le añadió metoxilitio (22 ml, 2,2 M en metanol, 48,4 mmol, 1,2 eq.) a -40 °C en N_2. La mezcla se agitó a -40 °C durante 30 min. La reacción se inactivó con cloruro de sodio acuoso saturado (100 ml). La solución se extrajo con EA (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (1:4) para proporcionar5-metil (S)-2-((terc-

butoxicarbonil)amino)-4-metilenpentanedioato de 1-(terc-butilo) (12 g, 81 %) como un aceite viscoso incoloro. LC-MS (ESI, *m/z*): 330 $[M+H]^+$.

A una solución de 5-metil (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-metilenopentanodioato de 1-(terc-butilo) (7 g, 21 mmol, 1,0 eq.) en MeCN (70 ml) y DMSO (70 ml) se le añadió 2H-pirazol-3-amina (2,1 g, 25,5 mmol, 1,2 eq.), K_2CO_3 (2,94 mg, 21 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó a 60 °C durante la noche y después se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en una columna C18 con MeCN:H_2O (3:2) para proporcionar (2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(5-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)propanoato de terc-butilo (1,7 g, 19 %) como un sólido amarillo pardo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,76 (s, 1H), 7,18-7,27 (m, 2H), 5,56-5,57 (m, 1H), 4,26-4,36 (m, 1H), 3,89-4,13 (m, 1H), 2,75-2,79 (m, 1H), 2,10-2,25 (m, 1H), 1,61-1,80 (m, 1H), 1,27-1,53 (m, 18H). LC-MS (ESI, *m/z*): 381 $[M+H]^+$.

A una solución de (2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(5-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)propanoato de terc-butilo (800 mg, 3,55 mmol, 1,0 eq.) en dioxano (8 ml) se le añadió ácido clorhídrico (8 ml, 9 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (2S)-2-amino-3-(5-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-

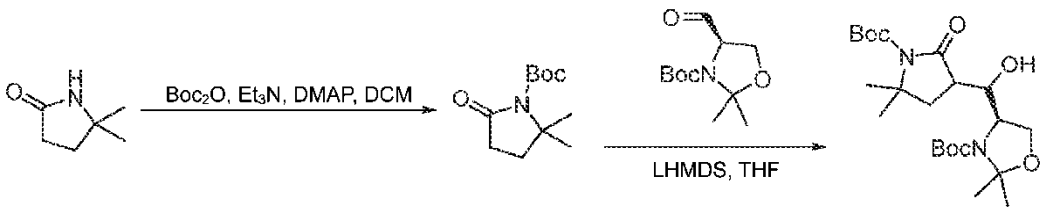
a]pirimidin-6-il)propanoico (400 mg, crudo) como un semisólido blanquecino. LC-MS (ESI, *m/z*): 225 $[M+H]^+$.

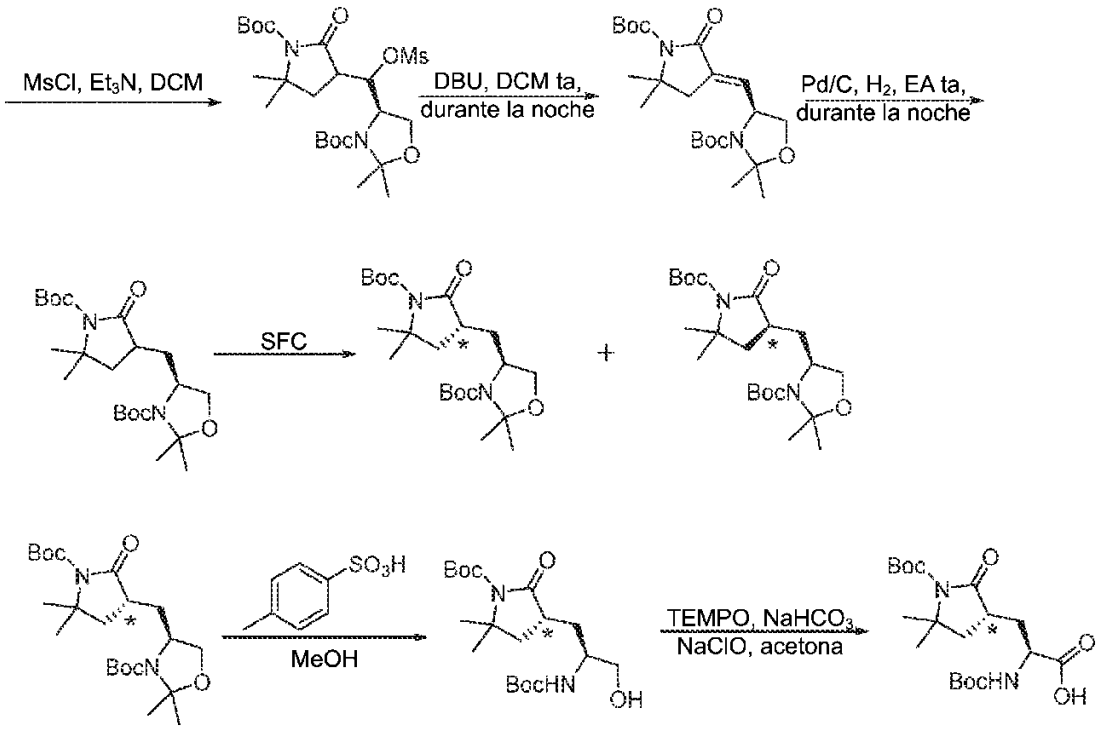
A una mezcla de ácido (2S)-2-amino-3-(5-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)propanoico (400 mg, 1,78 mmol, 1,0 eq.) en DCM (6 ml) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (430 mg, 1,96 mmol, 1,1 eq.) y trietilamina (180 mg, 5,36 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(5-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)propanoico (530 mg, crudo) como un semisólido amarillo pardo. LC-MS (ESI, *m/z*): 325 $[M+H]^+$.

A una solución de ácido (2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(5-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)propanoico (530 mg, 1,63 mmol, 1,0 eq.) en DMF (8 ml) se le añadió hexafluorofosfato de N,N,N,N-tetrametilchloroformamidinio (550 mg, 1,96 mmol, 1,2 eq.), NMI (671 mg, 8,17 mmol, 5,0 eq.) y NH_3 en dioxano (40 ml, 10,0 eq., 0,4 mol/l). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se sometió a cromatografía en una columna C18 con MeCN:H2O (1:4) para proporcionar ((2S)-1-amino-1-oxo-3-(5-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo (280 mg, 48 %) como un aceite amarillo pardo. LC-MS (ESI, *m/z*): 324 $[M+H]^+$.

A una solución de ((2S)-1-amino-1-oxo-3-(5-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo (280 mg, 0,87 mmol, 1,0 eq.) en ácido clorhídrico (4 ml, 2 mol/l en dioxano) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró a presión reducida para proporcionar (2S)-2-amino-3-(5-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)propanamida (180 mg, crudo) como un semisólido blanquecino. LC-MS (ESI, *m/z*): 224 $[M+H]^+$.

Ácido (S)-3-((R*)-1-(terc-butoxicarbonil)-5,5-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico





Se asigna provisionalmente el centro quiral indicado con "*".

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 5,5-dimetilpirrolidin-2-ona (3,5 g, 30,9 mmol, 1,0 eq.), DCM (50 ml), dicarbonato de di-terc-butilo (10,8 g, 49,5 mmol, 1,6 eq.), trietilamina (6,24 g, 61,8 mmol, 2,0 eq.) y DMAP (0,38 g, 3,09 mmol, 0,1 eq.). La solución se agitó durante la noche a 40 °C, y la reacción se inactivó con agua (150 ml). La solución se extrajo con EA (5 x 300 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (13:87) para proporcionar 2,2-dimetil-

5-oxopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,0 g, 58 %) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, *m/z*): 214 $[M+H]^+$.

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 2,2-dimetil-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,6 g, 16,9 mmol, 1,00 eq.) y THF (50 ml). La solución se enfrió a -78 °C y se añadió LiHMDS (20,2 ml, 1M en THF, 20,2 mmol, 1,2 eq.). La mezcla se agitó por 1 h a -78 °C, y una solución de (4R)-4-formil-2,2-dimetil-1,3-oxazolidin-3-carboxilato de terc-butilo (5,81 g, 25,3 mmol, 1,5 eq.) en THF (10 ml) se añadió bajo Ar. Se continuó con la agitación a -78 °C durante 1 h. La reacción se inactivó con una solución de cloruro de amonio saturado (50 ml). La solución se extrajo con diclorometano (3 x 150 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (1:4) para proporcionar (4R)-4-{[1-(terc-butoxicarbonil)-5,5-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il](hidroxi)metil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidin-3-carboxilato de terc-butilo (7,2 g, 89 %) como un aceite incoloro. LC-MS (ESI, *m/z*): 443 $[M+H]^+$.

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con (4R)-4-{[1-(terc-butoxicarbonil)-5,5-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il](hidroxi)metil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidin-3-carboxilato de terc-butilo (1 g, 2,26 mmol, 1,00 eq.), DCM (10 ml), trietilamina (1,14 g, 11,3 mmol,

5,0 eq.) y MsCl (0,31 g, 4,52 mmol, 2,0 eq.). La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y la reacción se inactivó con agua (30 ml). La solución se extrajo con diclorometano (4 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (3 x 20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (4R)-4-{[1-(terc-butoxicarbonil)-5,5-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il](metanosulfoniloxi)metil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidin-3-carboxilato de terc-butilo (960 mg, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 521 $[M+H]^+$.

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con (4R)-4-{[1-(terc-butoxicarbonil)-5,5-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il](metanosulfoniloxi)metil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidin-3-carboxilato de terc-butilo (900 mg, 1,73 mmol, 1,0 eq.), DCM (20 ml) y DBU (1,32 g, 8,64 mmol, 5,0 eq.). La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y la reacción se inactivó con agua (30 ml). La solución se extrajo con diclorometano (3 x 80 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (1:4) para proporcionar (4S)-4-{[1-(terc-butoxicarbonil)-5,5-dimetil-2-oxopirrolidin-3-ildeno]metil}-2,2-dimetil-

1,3-oxazolidin-3-carboxilato de terc-butilo (635 mg, 82 %) como un aceite incoloro. LC-MS (ESI, *m/z*): 425 $[M+H]^+$.

Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con (4S)-4-{[1-(terc-butoxicarbonil)-5,5-dimetil-2-oxopirrolidin-3-ilideno]metil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidin-3-carboxilato de terc-butilo (4,4 g, 10,4 mmol, 1,0 eq.), EA (50 ml) y paladio al 10 % sobre carbono activado (5,51 g). El contenido del matraz se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno (3 atm). La mezcla se agitó durante la noche a ta. Los sólidos se separaron por filtración. La capa orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar (4S)-4-{[1-(terc-butoxicarbonil)-5,5-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il]metil}-2,2-dimetil-1,3-oxazolidin-3-carboxilato de terc-butilo (4,3 g, 78 %) como un aceite incoloro. LC-MS (ESI, *m/z*): 427 $[M+H]^+$.

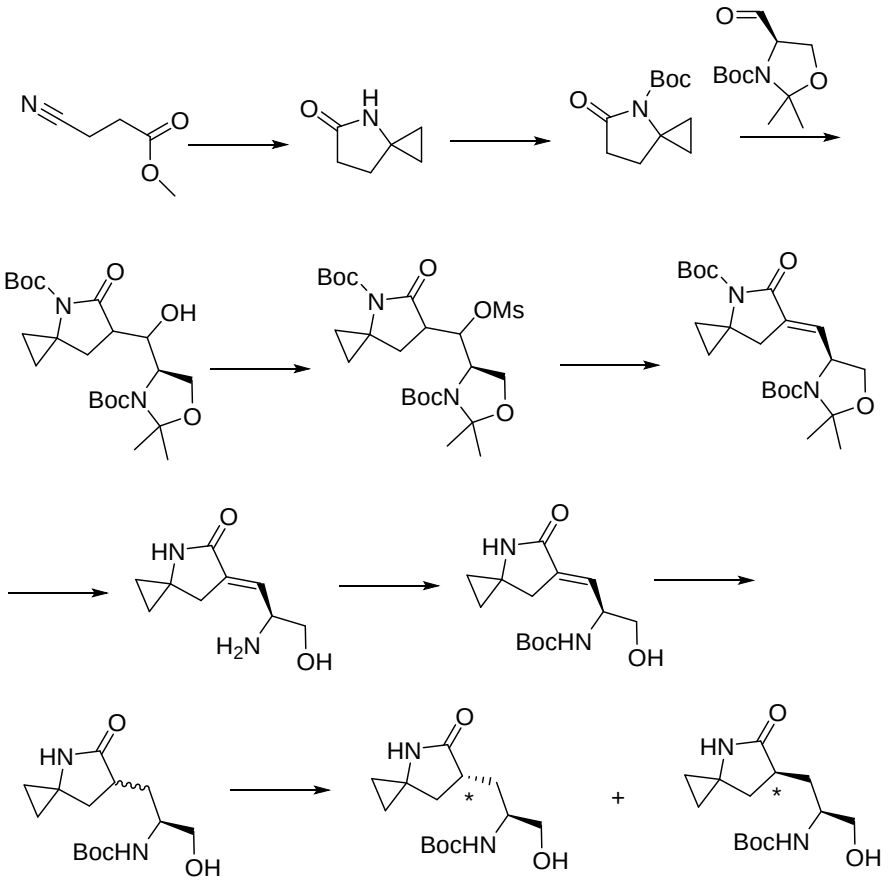
Se purificó (4S)-4-((1-(terc-butoxicarbonil)-5,5-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il)metil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de terc-butilo (3,6 g) mediante SFC preparatoria usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: Lux 5um Cellulose-2, 3*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: CO_2, Fase móvil B: IPA(0,5 % 2M NH_3-MeOH); Velocidad de flujo: 60 ml/min; gradiente: isocrático 10 % B; Temperatura de la columna (°C): 35; Contrapresión (bar): 100; longitud de onda: 220 nm; TA1 (min): 4,81; TA2 (min): 6,43; solvente de muestra: MeOH--preparatorio; volumen de inyección: 1,5 ml; número de

análisis: 27. La purificación resultó en (S)-4-(((S*)-1-(terc-butoxicarbonil)-5,5-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il)metil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de terc-butilo (990 mg) como un sólido blanquecino (Lux Celloluse-2 4,6*50 mm, 3 µm, 35 °C. Cosolvente: IPA (0,1 %DEA), 10 % a 50 % en 2,0 min, mantener 1,0 min a 50 %): Ta: 0,969 min), y (S)-4-(((R*)-1-(terc-butoxicarbonil)-5,5-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il)metil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (1,6 g) como un sólido blanquecino Lux Celloluse-2 4,6*50 mm, 3 µm, 35 °C. Cosolvente: IPA (0,1 %DEA), 10 % a 50 % en 2,0 min, mantener 1,0 min a 50 %): Ta: 1,411 min).

Un vial de 40 ml se cargó con (S)-4-(((R*)-1-(terc-butoxicarbonil)-5,5-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il)metil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (1,6 g, 3,75 mmol, 1,0 eq.), sulfonato de paratolueno (64,6 mg, 0,375 mmol, 0,1 eq.) y MeOH (20 ml). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (20 ml). La solución se extrajo con EA (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (S)-4-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxipropil)-2,2-dimetil-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,47 g, crudo) como un semisólido blanquecino. LC-MS (ESI, *m/z*): 387 $[M+H]^+$.

A una solución de (S)-4-((R*)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxipropil)-2,2-dimetil-5-oxopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,7 g, 4,40 mmol, 1,0 eq.) en acetona (22 ml) se añadió una solución de bicarbonato de sodio al 5 % (22 ml, 13,1 mmol, 3,0 eq.) y 2,2,6,6-tetrametilpiperidinooxi (0,14 g, 0,88 mmol, 0,2 eq.). Clorosilsodio (1,15 g, 15,4 mmol, 3,5 eq.) se añadió gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y la reacción se inactivó con agua (20 ml). La solución se lavó con Et2O (2 x 20 ml). El valor del pH de la solución acuosa se ajustó a 2 con ácido clorhídrico concentrado (1 mol/l). La solución se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido (S)-3-((R*)-1-(terc-butoxicarbonil)-5,5-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico (1,2 g, 61 %) como un sólido blanco.

((S)-1-hidroxi-3-((S*)-5-oxo-4-azaespiro[2.4]heptan-6-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo



La configuración absoluta del centro quiral indicado con "*" se asignan.

A una solución de 3-cianopropanoato de metilo (10 g, 88,4 mmol, 1,0 eq.) en Et_2O (100 ml) se añadió $Ti(O^iPr)_4$ (5,03 g, 17,7 mmol, 0,2 eq.). EtMgBr (194 ml, 1M en THF, 194 mmol, 2,2 eq.) después se añadió gota a gota bajo N_2. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2h, y la reacción se inactivó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con EA (3 x 60 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía

en una columna de gel de sílice con PE:MeOH (12:1) para proporcionar 4-azaespiro[2.4]heptan-5-ona (8,5 g, 69 %) como un aceite incoloro. LC-MS (ESI, *m/z*): 112 $[M+H]^+$.

Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con 4-azaespiro[2.4]heptan-5-ona (8,5 g, 76,5 mmol, 1,0 eq.), DCM (100 ml), dicarbonato de di-terc-butilo (26,7 g, 122 mmol, 1,6 eq.), trietilamina (0,77 g, 7,65 mmol, 0,1 eq.) y DMAP (0,93 g, 7,65 mmol, 0,1 eq.). La solución se agitó durante la noche a 40 °C, y la reacción se inactivó con agua (70 ml). La solución se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (1:12) para proporcionar 5-oxo-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de terc-butilo (11 g, 58 %) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, *m/z*): 212 $[M+H]^+$.

Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con 5-oxo-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de terc-butilo (11 g, 52,1 mmol, 1,0 eq.) y THF (150 ml). La solución se enfrió a -78 °C y se añadió LiHMDS (62,5 ml, 1M en THF, 62,5 mmol, 1,2 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a -78 °C y se añadió una solución de (4R)-4-formil-2,2-dimetil-1,3-oxazolidin-3-carboxilato de terc-butilo (17,9 g, 78,1 mmol, 1,5 eq.) en THF (50 ml) bajo Ar. Se continuó con la agitación a -78 °C durante 1 h. La reacción se inactivó con solución

saturada de cloruro de amonio (100 ml). La solución se extrajo con EA (3 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (1:8) para proporcionar (4R)-4-((4-(terc-butoxicarbonil)-5-oxo-4-azaespiro[2.4]heptan-6-il)(hidroxi)metil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de terc-butilo (19,7 g, 69 %) como un aceite incoloro. LC-MS (ESI, *m/z*): 441 $[M+H]^+$.

Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con (4R)-4-((4-(terc-butoxicarbonil)-5-oxo-4-azaespiro[2.4]heptan-6-il)(hidroxi)metil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de terc-butilo (19,7 g, 44,7 mmol, 1,0 eq.), DCM (250 ml), trietilamina (27,2 g, 268 mmol, 6,0 eq.) y MsCl (20,5 g, 179 mmol, 4,0 eq.). La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y la reacción se inactivó con agua (100 ml). La solución se extrajo con DCM (4 x 150 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (4R)-4-((4-(terc-butoxicarbonil)-5-oxo-4-azaespiro[2.4]heptan-6-il)(metilsulfonil)oxi)metil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de terc-butilo (22 g, crudo) como un aceite naranja. LC-MS (ESI, *m/z*): 519 $[M+H]^+$.

Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con (4R)-4-((4-(terc-butoxicarbonil)-5-oxo-4-azaespiro[2.4]heptan-6-il)(metilsulfonil)oxi)metil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de terc-butilo (22 g, 42,4 mmol, 1,0 eq.), DCM (200 ml) y DBU (14,2 g, 93,3 mmol, 2,2 eq.). La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y la reacción se inactivó con agua (80 ml). La solución se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (1:12) para proporcionar 6-{[(4S)-3-(terc-butoxicarbonil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolidin-4-il]metilideno}-5-oxo-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de terc-butilo (11,3 g, 57 %) como un aceite incoloro. LC-MS (ESI, *m/z*): 423 $[M+H]^+$.

Se cargó un vial de 250 ml con 6- {[(4S)-3-(terc-butoxicarbonil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolidin-4-il]metilideno}-5-oxo-4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de terc-butilo (11,3 g, 26,7 mmol, 1,0 eq.), ácido 4-metilbencenosulfónico (5,53 g, 32,1 mmol, 1,2 eq.) y MeOH (120 ml). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y, después, se concentró a presión reducida para proporcionar 6-[(2S)-2-amino-3-hidroxipropilideno]-4-azaespiro[2.4]heptan-5-ona (5,8 g, crudo) como un aceite naranja. LC-MS (ESI, *m/z*): 183 $[M+H]^+$.

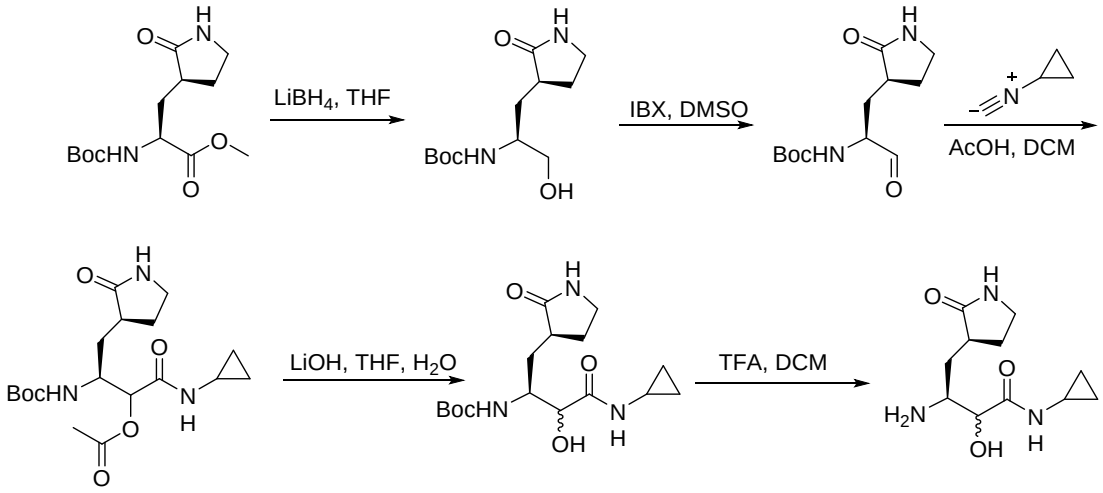
A una solución de 6-[(2S)-2-amino-3-hidroxipropilideno]-4-azaespiro[2.4]heptan-5-ona (5,8 g, 31,829 mmol, 1,00 eq.) en DCM (90 ml) se añadió trietilamina (25,8 g, 255 mmol, 8,0 eq.) y dicarbonato de di-terc-butilo (20,8 g, 95,5 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y la reacción se inactivó con agua (30 ml). La mezcla se extrajo con $CDCl_3$:alcohol isopropílico = 3:1 (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con MeOH:DCM (1:25) para proporcionar N- [(2S)-1-hidroxi-3-[(6E)-5-oxo-4-azaespiro[2.4]heptan-6-ilideno]propan-2-il]carbamato de terc-butilo (3,9 g, 39 %) como un sólido amarillo marrón. LCMS (ESI, *m/z*): 283 $[M+H]^+$.

A una solución de N-[(2S)-1-hidroxi-3-[5-oxo-4-azaespiro[2.4]heptan-6-ilideno]propan-2-il]carbamato de terc-butilo (3,9 g, 13,8 mmol, 1,0 eq.) en THF (30 ml) y MeOH (90 ml) se añadió $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ (23 g, 96,7 mmol, 7,0 eq.). $NaBH_4$ (11 g, 290 mmol, 21,0 eq.) se añadió en diversas porciones a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y la reacción se inactivó con agua (30 ml). La mezcla se extrajo con $CDCl_3$:alcohol isopropílico = 3:1 (3 x 60 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en una

columna C18 con MeCN:H_2O (4:1) para proporcionar N-[(2S)-1-hidroxi-3-{5-oxo-4-azaespiro[2.4]heptan-6-il}propan-2-il]carbamato de terc-butilo (1,7 g, 39 %) como un sólido amarillo marrón. LCMS (ESI, *m/z*): 285 $[M+H]^+$.

Se purificó N-[(2S)-1-hidroxi-3-{5-oxo-4-azaespiro[2.4]heptan-6-il}propan-2-il]carbamato de terc-butilo (1,7 g) mediante SFC usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: NB-Lux 5um i-Cellulose-5, 2,12*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: CO_2, Fase móvil B: MeOH (0,1 % 2M NH_3-MeOH); Velocidad de flujo: 100 ml/min; gradiente: isocrático 25 % B; temperatura de la columna (°C): 35; Contrapresión (bar): 100; longitud de onda: 220 nm; TA1 (min): 3,37; TA2 (min): 4,02; solvente de muestra: MeOH--preparatorio; volumen de inyección: 1 ml; número de análisis: 40. La purificación resultó en 590 mg de primer eluyente de ((S)-1-hidroxi-3-((R*)-5-oxo-4-azaespiro[2.4]heptan-6-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo como un sólido amarillo marrón y 640 mg de última elución de ((S)-1-hidroxi-3-((S*)-5-oxo-4-azaespiro[2.4]heptan-6-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo como un sólido amarillo marrón.

(3S)-3-amino-N-ciclopropil-2-hidroxi-4-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)butanamida



A una mezcla agitada de (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanoato de metilo (3,0 g, 10,5 mmol, 1,0 eq.) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió borohidruro de litio (26,2 ml, 52,4 mmol, 5,0 eq.) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C y después se concentró a presión reducida. La mezcla se diluyó con agua (20 ml), y se extrajo con isopropanol:triclorometano (1:5, 4 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con diclorometano:metanol (19:1) para producir N-[(2S)-1-hidroxi-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propan-2-il]carbamato de terc-butilo (2,6 g, crudo) como un sólido blanco. El producto crudo se precipitó mediante la adición de PE:EA (4:1, 40 ml) para producir N-[(2S)-1-hidroxi-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-

il]propan-2-il]carbamato de terc-butilo (2,4 g, 79 %) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, m/z): 259 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de N-[(2S)-1-hidroxi-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propan-2-il]carbamato de terc-butilo (2,4 g, 9,29 mmol, 1,0 eq.) en dimetilsulfóxido (40 ml) se añadió ácido 2-yodoxibenzoico (7,80 g, 27,8 mmol, 3,0 eq.) en porciones a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, y después se basificó a pH = 8 con bicarbonato de sodio saturado (acuoso). La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EA (4 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir N-[(2S)-1-oxo-3[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propan-2-il]carbamato de terc-butilo (1,5 g, 63 %) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, m/z): 257 $[M+H]^+$.

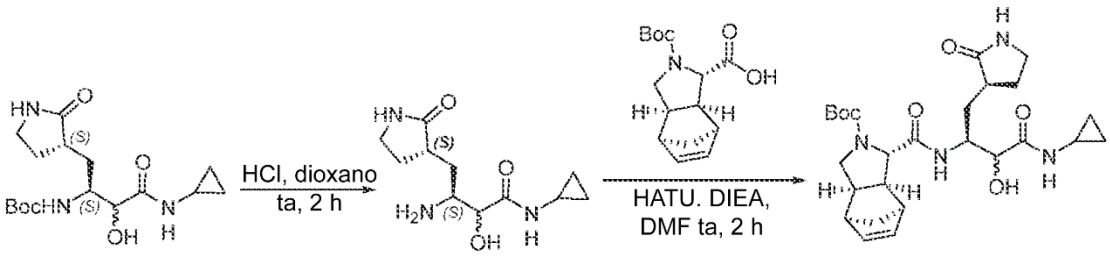
A una mezcla agitada de N-[(2S)-1-oxo-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propan-2-il]carbamato de terc-butilo (900 mg, 3,51 mmol, 1,0 eq.) en diclorometano (10 ml) se añadieron isocianociclopropano (471 mg, 7,02 mmol, 2,0 eq.) y ácido acético (633 mg, 10,5 mmol, 3,0 eq.) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con diclorometano:metanol (49:1) para producir acetato de (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1-

(ciclopropilcarbamoil)-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propil (820 mg, 55 %) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 384 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de acetato de (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1-(ciclopropilcarbamoil)-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propil (810 mg, 2,11 mmol, 1,0 eq.) en tetrahidrofurano (8 ml) se añadió hidróxido de litio (253 mg, 10,5 mmol, 5,0 eq., en agua 8 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla se acidificó a pH=6 con ácido clorhídrico (2M). La mezcla se extrajo con EA (4 x 60 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir N-[(2S)-1-(ciclopropilcarbamoil)-1-hidroxi-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propan-2-il]carbamato de terc-butilo (680 mg, 94 %) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 342 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de N-[(2S)-1-(ciclopropilcarbamoil)-1-hidroxi-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propan-2-il]carbamato de terc-butilo (400 mg, 1,17 mmol, 1,0 eq.) en diclorometano (6 ml) se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para producir (3S)-3-amino-N-ciclopropil-2-hidroxi-4-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]butanamida (290 mg, crudo) como un sólido marrón. LC-MS (ESI, m/z): 242 $[M+H]^+$.

(1S,3aR,4S,7R,7aS)-1-(((2S)-4-(ciclopropilamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)butan-2-il)carbamoil)-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-metanoisoindol-2-carboxilato de terc-butilo



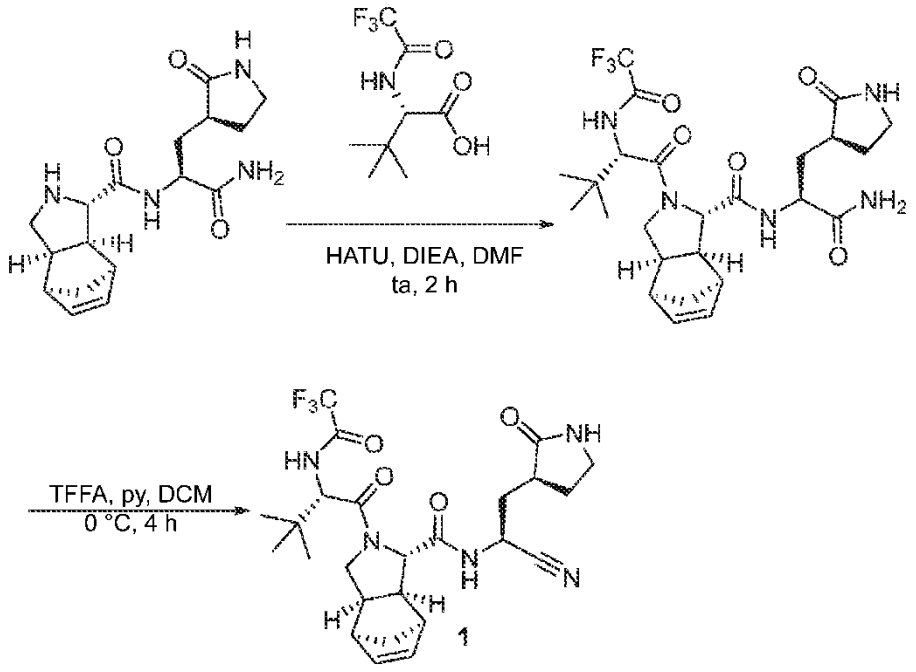
Una solución de ((2S)-4-(ciclopropilamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)butan-2-il)carbamato de terc-butilo (800 mg, 2,34 mmol, 1,0 eq.) en ácido clorhídrico (14 ml, 4 M en dioxano) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró a presión reducida para proporcionar (3S)-3-amino-N-ciclopropil-2-hidroxi-4-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)butanamida (550 mg, crudo) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, *m/z*): 242 $[M+H]^+$.

A una solución de ácido (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-(terc-butoxicarbonil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (700 mg, 2,5 mmol, 1,1 eq.) en DMF (8 ml) se añadieron hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (1,13 g, 2,96 mmol, 1,3 eq.) y N,N-diisopropiletilamina (2,06 g, 16 mmol, 7,0 eq.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min

y se añadió (3S)-3-amino-N-ciclopropil-2-hidroxi-4-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)butanamida (550 mg, 2,28 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y la reacción se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con EA (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (3 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con MeOH:DCM (1:12) para proporcionar (1S,3aR,4S,7R,7aS)-1-(((2S)-4-(ciclopropilamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)butan-2-il)carbamoil)-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-metanoisoindol-2-carboxilato de terc-butilo (900 mg, 70 %) como un sólido amarillo marrón. LC-MS (ESI, *m/z*): 503 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1

Compuesto 1



A una solución de (2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoato de terc-butilo (118 mg, 0,42 mmol, 1,2 eq.) en DMF (2 ml) se añadió hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (171 mg, 0,45 mmol, 1,3 eq.) y N,N-diisopropiletilamina (313 mg, 2,42 mmol, 7,0 eq.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y después se añadió (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (115 mg, 0,35 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y la reacción se inactivó con agua (3 ml). La mezcla se extrajo con EA (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (3 x 5 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se

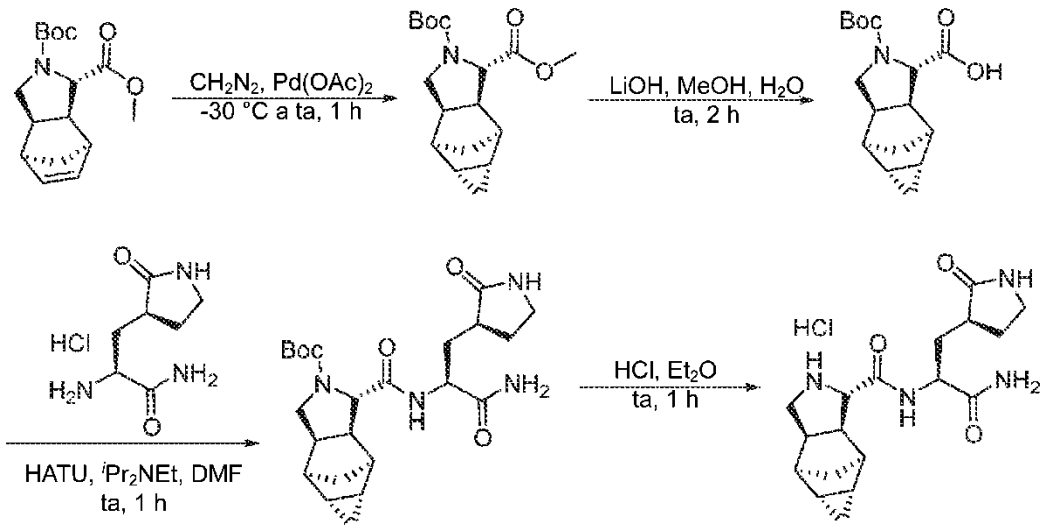
concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en una columna C18 con agua:MeCN (2:1) para proporcionar (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (150 mg, rendimiento del 72 %) como un sólido un amarillo pardo. LC-MS (ESI, *m/z*): 542 $[M+H]^+$.

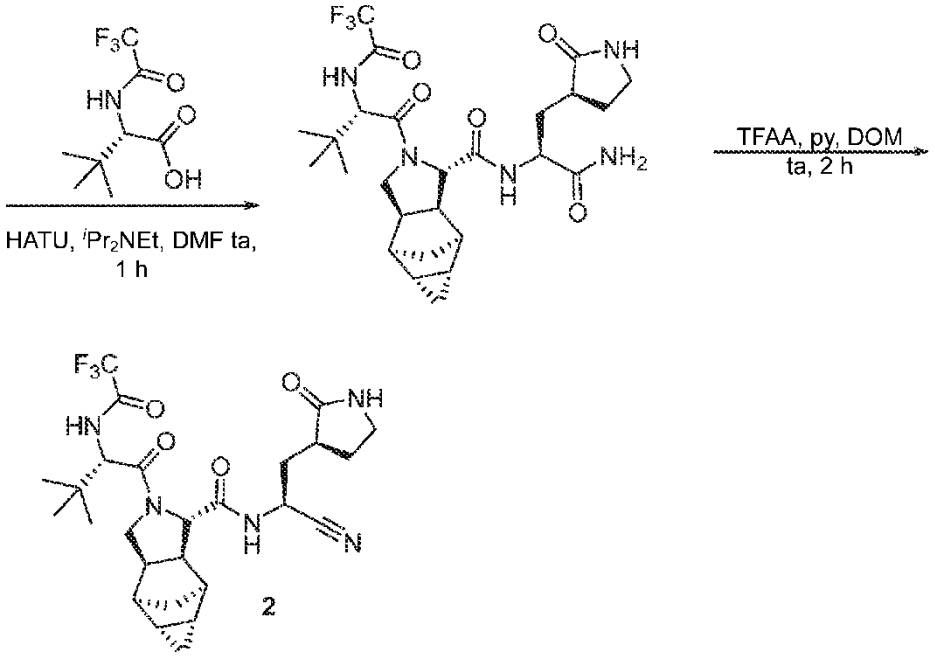
A una solución de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (120 mg, 0,22 mmol, 1,0 eq.) en DCM (3 ml) se le añadió TFAA (88,4 mg, 0,42 mmol, 1,9 eq.) y piridina (61,3 mg, 0,78 mmol, 3,5 eq.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 4 h, y la reacción se inactivó con agua (4 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna XBridge Shield RP18 OBD, 19*150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,05 % de TFA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 30 % B a 50 % B en 7 min, 50 % B; longitud de onda: 254 nm; TA1 (min): 5,55;) para proporcionar (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-ciano-2-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)etil)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-

hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (**1**) (53,2 mg, 45 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 80 °C) δ 8,66-8,95 (m, 2H), 7,28-7,37 (m, 1H), 5,96-6,23 (m, 2H), 4,87-4,93 (m, 1H), 4,41-4,68 (m, 1H), 3,86-4,17 (m, 1H), 3,58-3,71 (m, 1H), 3,20-3,51 (m, 2H), 2,83-3,06 (m, 4H), 2,59-2,79 (m, 1H), 2,29-2,38 (m, 1H), 2,03-2,28 (m, 2H), 1,61-1,84 (m, 2H), 1,31-1,42 (m, 2H), 0,79-0,90 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 524 $[M+H]^+$.

Ejemplo 2

Compuesto 2





2

A una solución de 3-metil (1R,2S,3S,6R,7S)-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo (300 mg, 1,02 mmol, 1,0 eq.) en Et_2O (2,5 ml) a -30 °C se le añadió diazometano (30 ml, 30,0 eq.) y acetato de paladio(II) (45,9 mg, 0,205 mmol, 0,2 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se filtró. La torta de filtro se lavó con dietil éter (3 x 50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con acetato de etilo (EA):éter de petróleo (PE) (1:8) para proporcionar 3-metil (1R,2S,3S,6R,7S,8S,10R)-4-azatetraciclo[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]undecan-3,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo (200 mg, 58 %) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,25-

4,50 (m, 1H), 3,53-3,72 (m, 4H), 3,22-3,30 (m, 1H), 2,52-2,64 (m, 2H), 2,22-2,42 (m, 2H), 1,21-1,47 (m, 9H), 1,03-1,16 (m, 1H), 0,70-0,95 (m, 3H), 0,39-0,54 (m, 1H), -0,09-0,05 (m, 1H). LC-MS (ESI, *m/z*): 208 $[M+H-Boc]^+$.

A una mezcla agitada de 3-metil (1R,2S,3S,6R,7S,8S,10R)-4-azatetraciclo[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]undecan-3,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo (245 mg, 0,797 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (3 ml) y H_2O (3 ml) se añadieron hidróxido de litio (95,4 mg, 3,98 mmol, 5,0 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó a pH 4 con ácido clorhídrico (1 M) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar (1R,2S,3S,6R,7S,8S,10R)-4-(terc-butoxicarbonil)-4-azatetraciclo[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]undecan-3-carboxílico (200 mg, 85 %) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,57 (s, 1H), 4,17-4,39 (m, 1H), 3,47-3,76 (m, 1H), 3,12-3,31 (m, 1H), 2,51-2,59 (m, 2H), 2,20-2,44 (m, 2H), 1,27-1,49 (m, 9H), 1,05-1,22 (m, 1H), 0,69-0,93 (m, 3H), 0,40-0,51 (m, 1H), -0,06-0,00 (m, 1H). LC-MS (ESI, *m/z*): 238 $[M+H-56]^+$.

A una solución de ácido (1R,2S,3S,6R,7S,8S,10R)-4-(terc-butoxicarbonil)-4-azatetraciclo[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]undecan-3-carboxílico (200 mg, 0,682 mmol, 1,0 eq.) en DMF (2 ml) se

añadió hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (311 mg, 0,818 mmol, 1,2 eq.) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (528 mg, 4,09 mmol, 6,0 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 10 min a 0 °C y después se añadió clorhidrato de (2S)-2-amino-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (141 mg, 0,682 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se purificó mediante columna C18 con CH_3CN:agua (0,05 % de FA). La fracción de compuesto se concentró a presión reducida para proporcionar (1R,2S,3S,6R,7S,8S,10R)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4-azatetraciclo[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]undecan-4-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 55 %) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, *m/z*): 447 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de (1R,2S,3S,6R,7S,8S,10R)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4-azatetraciclo[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]undecano-4-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,448 mmol, 1,0 eq.) en DCM (1 ml) se le añadió ácido clorhídrico (3 ml, 2 M en Et_2O) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para producir clorhidrato de (2S)-2-[(1R,2S,3S,6R,7S,8S,10R)-4-azatetraciclo[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]undecan-3-

ilformamido]-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (200 mg, crudo) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, *m/z*): 347 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de ácido (2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoico (101 mg, 0,446 mmol, 1,1 eq.) en DMF (2 ml) se añadió hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (184 mg, 0,486 mmol, 1,2 eq.) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (314 mg, 2,43 mmol, 6,0 eq.). La mezcla se agitó durante 10 min a 0 °C, y después se añadió clorhidrato de (2S)-2-[(1R,2S,3S,6R,7S,8S,10R)-4-azatetraciclo[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]undecan-3-ilformamido]-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (155 mg, 0,405 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se purificó mediante columna C18 con CH_3CN:agua (0,05 % de FA). La fracción del compuesto se concentró a presión reducida para proporcionar (2S)-2-{[(1R,2S,3S,6R,7S,8S,10R)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4-azatetraciclo[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]undecan-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (170 mg, 67 %) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, *m/z*): 556 $[M+H]^+$.

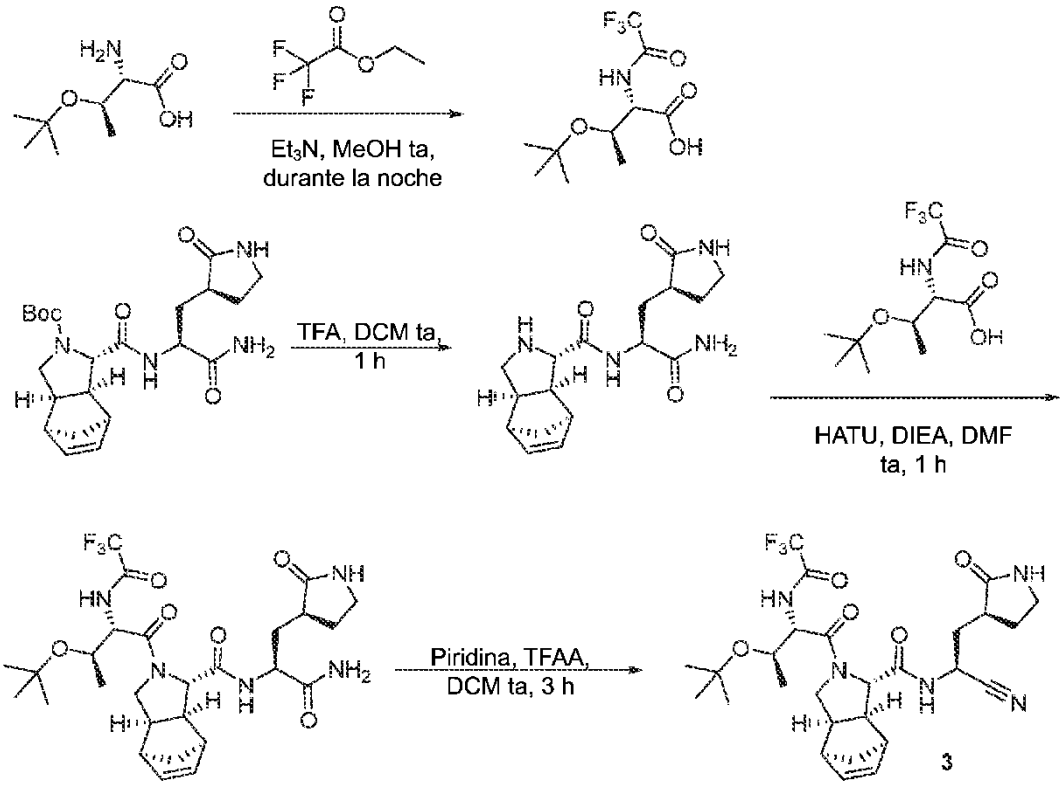
A una mezcla agitada de(2S)-2-{[(1R,2S,3S,6R,7S,8S,10R)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4-

azatetraciclo[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]undecan-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (100 mg, 0,180 mmol, 1,0 eq.) en DCM (2 ml) se le añadió anhídrido trifluoroacético (75,6 mg, 0,360 mmol, 2,0 eq.) y piridina (49,8 mg, 0,630 mmol, 3,5 eq.) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto bruto se purificó por HPLC preparatoria con las siguientes condiciones: (columna: Péptido CSH C18 de Xselect 19*150 mm 5 µm, 1; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 34 % B a 48 % B en 10 min, 48 % B; longitud de onda: 254 nm; TA1 (min): 8,98) para producir (1R,2S,3S,6R,7S,8S,10R)-N-[(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4-azatetraciclo[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]undecan-3-carboxamida (9,6 mg, 9 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,47-9,13 (m, 2H), 7,33-7,62 (m, 1H), 4,82-4,95 (m, 1H), 4,56-4,75 (m, 2H), 3,90-4,04 (m,1H), 3,57-3,70 (m, 1H), 3,08-3,20 (m, 2H), 2,59-2,72 (m, 1H), 2,24-2,45 (m, 4H), 2,05-2,20 (m, 2H), 1,60-1,84 (m, 2H), 0,91-1,11 (m,

9H), 0,85-0,91 (m, 1H), 0,75-0,84 (m, 2H), 0,56-0,65 (m, 1H), 0,38-0,51 (m, 1H), -0,30-0,00 (m,1H).

Ejemplo 3

Compuesto 3



A una mezcla agitada de ácido (2S,3R)-2-amino-3-(terc-butoxi)butanoico (1,00 g, 5,71 mmol, 1,0 eq.) en metanol (15 ml) se añadió 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (0,970 g, 6,84 mmol, 1,2 eq.) y trietilamina (1,73 g, 17,1 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó durante la noche a ta. La reacción se inactivó con agua (50 ml). La mezcla se ajustó a pH 5~6 con ácido clorhídrico (1 M) y después se

extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir ácido (2S,3R)-3-(terc-butoxi)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoico (1,58 g, crudo) como un sólido marrón claro. LC-MS (ESI, m/z): 270 $[M-H]^-$.

A una mezcla de (1R,2S,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-4-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,277 mmol, 1,0 eq.) en DCM (3 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para producir (2S)-2-[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-ilformamido]-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (92,0 mg, crudo) como un aceite marrón. LC-MS (ESI, *m/z*): 333 $[M+H]^+$.

A una mezcla de (2S)-2-[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-ilformamido]-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (92,0 mg, 0,277 mmol, 1,0 eq.), ácido (2S,3R)-3-(terc-butoxi)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoico (75,1 mg, 0,277 mmol, 1,0 eq.) y hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (126 mg, 0,332 mmol, 1,2 eq.) en DMF (4 ml) se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (286 mg, 2,21 mmol, 8,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó

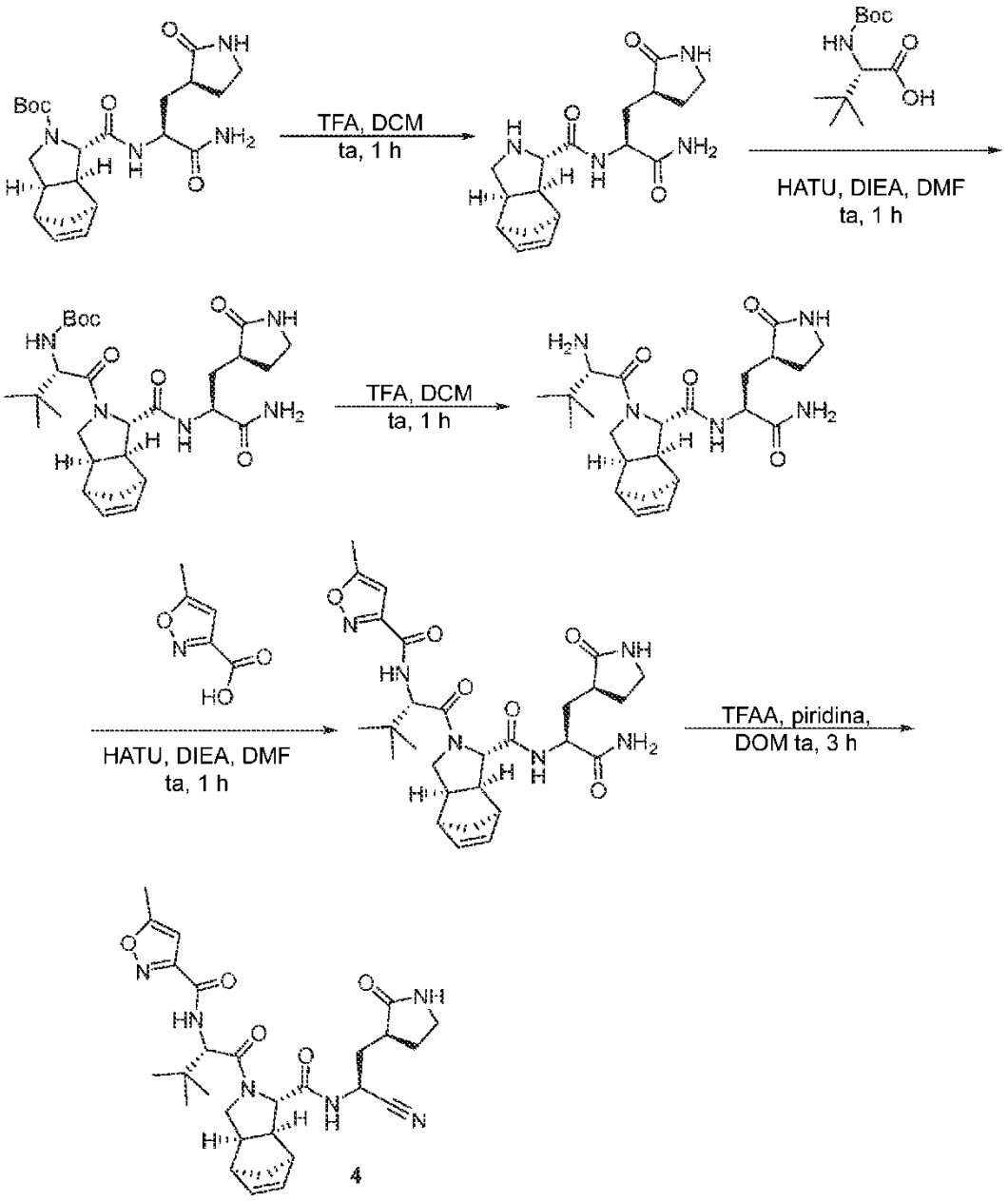
durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con MeOH:DCM (1:12) para proporcionar el producto deseado. El producto en crudo se purificó mediante columna C18 con CH_3CN:agua (0,05 % de TFA), la fracción se concentró a presión reducida para proporcionar (2S)-2-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S,3R)-3-(terc-butoxi)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (61,0 mg, crudo) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 586 $[M+H]^+$.

A una mezcla de (2S)-2-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S,3R)-3-(terc-butoxi)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (60,0 mg, 0,102 mmol, 1,0 eq.) en DCM (2 ml) se añadió piridina (32,4 mg, 0,408 mmol, 4,0 eq.) y anhídrido trifluoroacético (43,1 mg, 0,204 mmol, 2,0 eq.). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con

EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna preparatoria XBridge fenil OBD, 19*250 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,05 % de TFA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 40 % B a 56 % B en 10 min, 56 % B; longitud de onda: 254 nm; TA1 (min): 8,22) para proporcionar (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S,3R)-3-(terc-butoxi)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-N-[(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxamida (1,7 mg, 2 %). LC-MS (ESI, m/z): 512 $[M-56+H]^+$.

Ejemplo 4

Compuesto 4



A una mezcla de (1R,2S,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-4-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,15 mmol, 1,0 eq.) en DCM (6 ml) se añadió ácido trifluoroacético (2 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para producir (2S)-2-[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-

azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-ilformamido]-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (380 mg, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 333 $[M+H]^+$.

A una mezcla de (2S)-2-[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-ilformamido]-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (76,0 mg, 0,229 mmol, 1,0 eq.), ácido (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoico (52,9 mg, 0,229 mmol, 1,0 eq.) y hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (104 mg, 0,275 mmol, 1,2 eq.) en DMF (2 ml) se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (236 mg, 1,83 mmol, 8,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El producto en crudo se purificó mediante columna C18 con CH_3CN:agua (0,05 % de TFA). La fracción de compuesto se concentró a presión reducida para proporcionar N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamato de terc-butilo (105 mg, 78 %) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, *m/z*): 546 $[M+H]^+$.

A una mezcla de N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,183 mmol, 1,0 eq.) en DCM (3 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla se agitó

durante 1 hora a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para producir (2S)-2-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (81,0 mg, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 446 $[M+H]^+$.

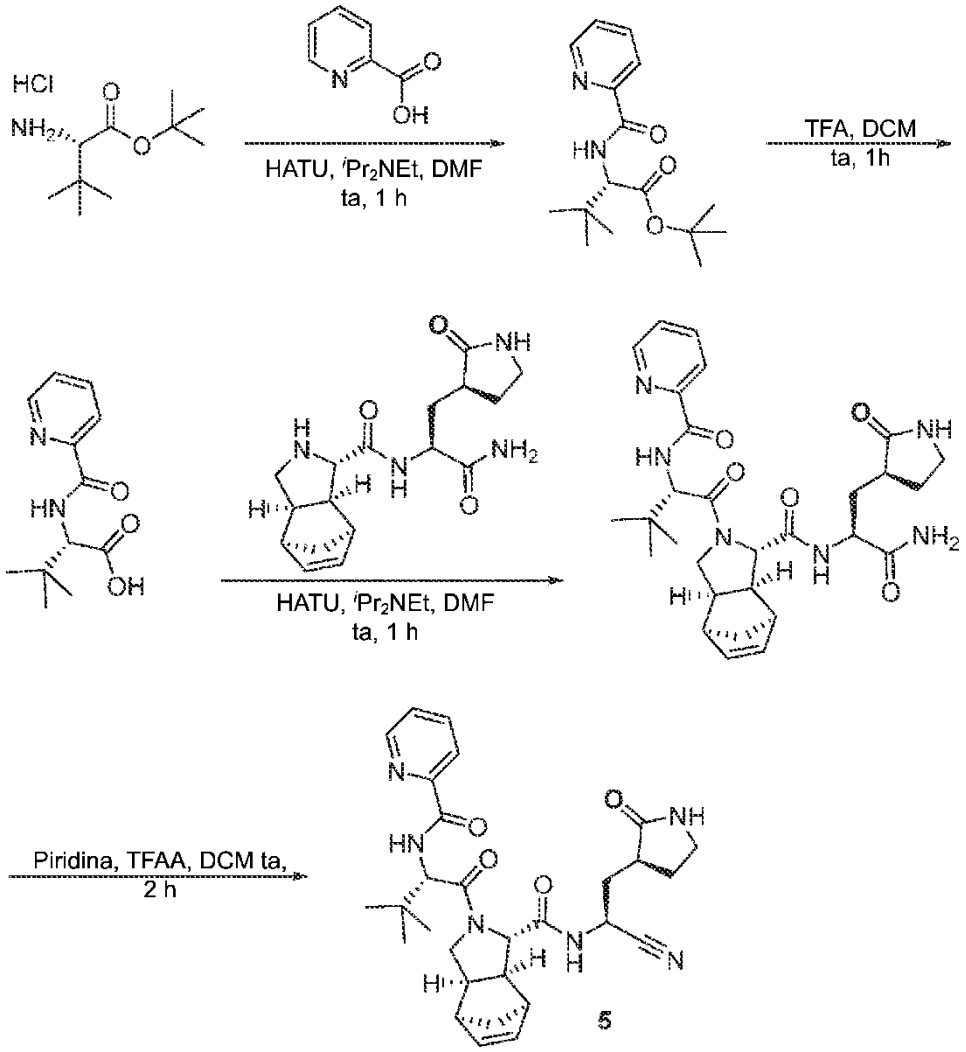
A una mezcla agitada de (2S)-2-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (81,5 mg, 0,183 mmol, 1,0 eq.), hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-i)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (83,5 mg, 0,220 mmol, 1,2 eq.) y ácido 5-metil-1,2-oxazol-3-carboxílico (23,3 mg, 0,183 mmol, 1,0 eq.) en DMF (3 ml) se le añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (189 mg, 1,46 mmol, 8,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El producto en crudo se purificó mediante columna C18 con CH_3CN:agua (0,05 % de TFA). La fracción de compuesto se concentró a presión reducida para proporcionar N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-5-metil-1,2-oxazol-3-carboxamida (74 mg, 62 %) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, *m/z*): 554 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4-

azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-5-metil-1,2-oxazol-3-carboxamida (70,0 mg, 0,126 mmol, 1,0 eq.) en DCM (2 ml) se añadió piridina (39,9 mg, 0,504 mmol, 4,0 eq.) y anhídrido trifluoroacético (53,0 mg, 0,252 mmol, 2,0 eq.). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna XBridge Shield RP18 OBD, 19*250 mm, 10 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 35 % B a 65 % B en 7 min, 65 % B; longitud de onda: 254 nm; TA1 (min): 5) para proporcionar (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)formamido]butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxamida (7,70 mg, 11 %) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, m/z): 537 $[M+H]^+$.

Ejemplo 5

Compuesto 5



A una solución de ácido picolínico (110 mg, 0,894 mmol, 1,0 eq.) en dimetilacetamida (2 ml) se añadió hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (408 mg, 1,07 mmol, 1,2 eq.) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (924 mg, 7,15 mmol, 8,0 eq.). 0 °C. Después de 0,5 horas, se añadió clorhidrato de (2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoato de terc-butilo (200 mg, 0,894 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x

20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir después el producto en crudo. El producto en crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir (2S)-3,3-dimetil-2-(piridin-2-ilformamido)butanoato de terc-butilo (88 mg, 33 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67-8,73 (m, 1H), 8,40-8,50 (m, 1H), 8,00-8,10 (m, 2H), 7,62-7,69 (m, 1H), 4,26-4,33 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,00 (s, 9H). LCMS (ESI, *m/z*): 293 $[M+H]^+$.

A una solución de (2S)-3,3-dimetil-2-(piridin-2-ilformamido)butanoato de terc-butilo (88,0 mg, 0,291 mmol, 1,0 eq.) en DCM (2 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,7 ml). La mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para producir el producto en crudo. LCMS (ESI, *m/z*): 237 $[M+H]^+$.

A una solución de clorhidrato de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (100 mg, 0,301 mmol, 1 eq.) en DMF (4 ml) se añadió ácido (2S)-3,3-dimetil-2-(piridin-2-ilformamido)butanoico (70,8 mg, 0,301 mmol, 1,0 eq.), hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (137,3 mg, 0,361 mmol, 1,2 eq.) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (233 mg, 2,41 mmol, 8,0 eq.) agitado a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente.

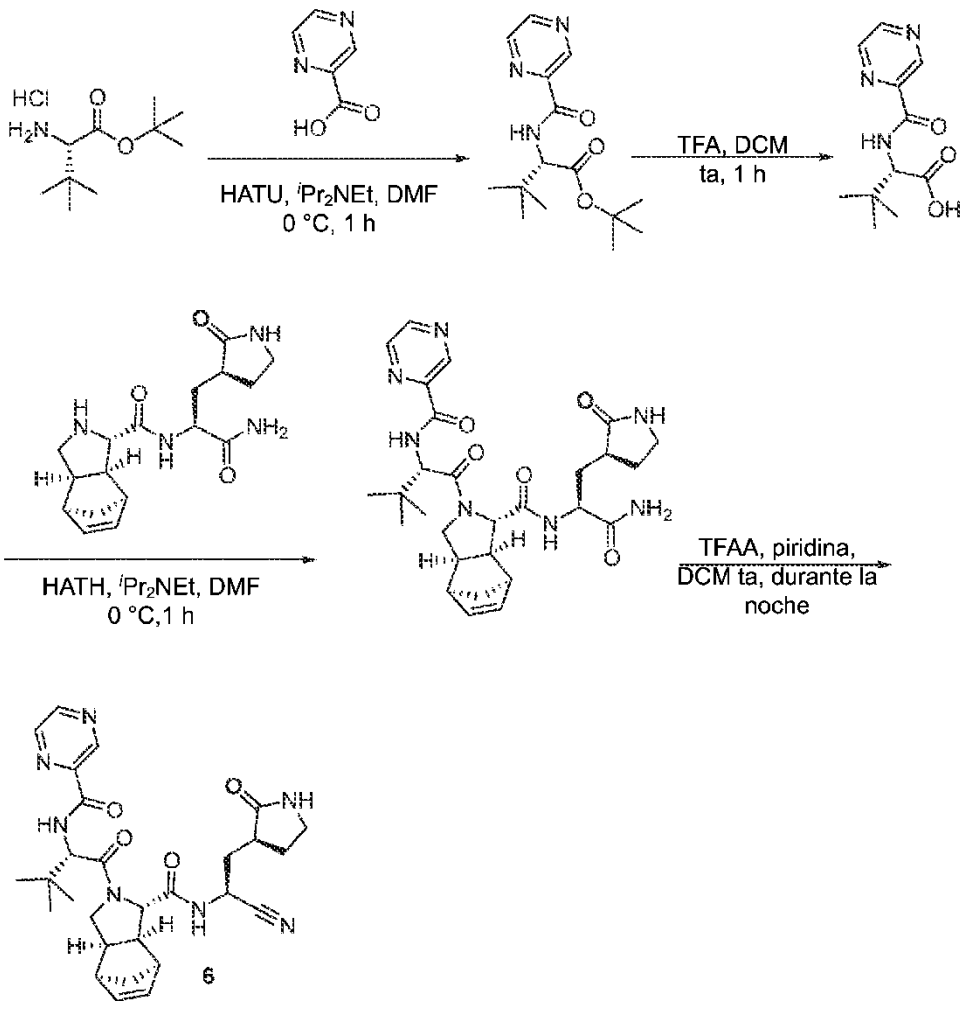
La mezcla se purificó mediante columna C18 con CH_3CN:agua (0,05 % de FA). La fracción del compuesto se concentró a presión reducida para proporcionar N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]piridina-2-carboxamida (50,0 mg, crudo).

A una mezcla agitada de N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]piridina-2-carboxamida (25,0 mg, 0,045 mmol, 1,0 eq.) en DCM (2 ml) se le añadió anhídrido trifluoroacético (8,81 mg, 0,090 mmol, 2,0 eq.) y piridina (12,5 mg, 0,158 mmol, 3,5 eq.) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo (25 mg) se purificó mediante HPLC preparatoria con las siguientes condiciones: (columna: Kinetex EVO C18, 21,2*250 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 35 % B a 62 % B en 7 min, 62 % B; longitud de

onda: 254 nm; TA1 (min): 5) para proporcionar (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(piridin-2-ilformamido)butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxamida (3,2 mg, 12 %) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI, m/z): 533 $[M+H]^+$.

Ejemplo 6

Compuesto 6



A una mezcla de ácido pirazinotiazol (166 mg, 1,34 mmol, 1,0 eq.), hexafluorofosfato de (7-azabenzotriazol-1-il)-N, N, N',N'-tetrametiluronio (612 mg, 1,61 mmol, 1,2 eq.) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,04 g, 8,05 mmol, 6,0 eq.) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó durante 20 min. Se añadió clorhidrato de (2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoato de terc-butilo (300 mg, 1,34 mmol, 1,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, y la reacción inactivada con agua (2 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se diluyó con diclorometano (10 ml) y se preparó en una suspensión con malla de gel de sílice de 100 ~ 200 (1 g). La suspensión se cargó a una columna después de retirar el diclometano. La muestra se purificó mediante cromatografía en columna (tamaño de columna 4 x 24 cm, volumen de columna: 200 ml, tamaño de gel de sílice (malla 100 ~ 200) y se eluyó con EA:PE (0 % ~ 40 % durante 30 min). Las fracciones recogidas: Las fracciones de 23 %-26 % de EA:PE se eligieron como las fracciones puras. Estas fracciones se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (2S)-3,3-dimetil-2-(pirazin-2-ilformamido)butanoato de terc-butilo (300 mg, 76 %) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR

(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,21 (br, 1H), 8,91-8,95 (m, 1H), 8,75-8,82 (m, 1H), 8,29-8,33 (m, 1H), 4,31-4,34 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,01 (s, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 294 $[M+H]^+$.

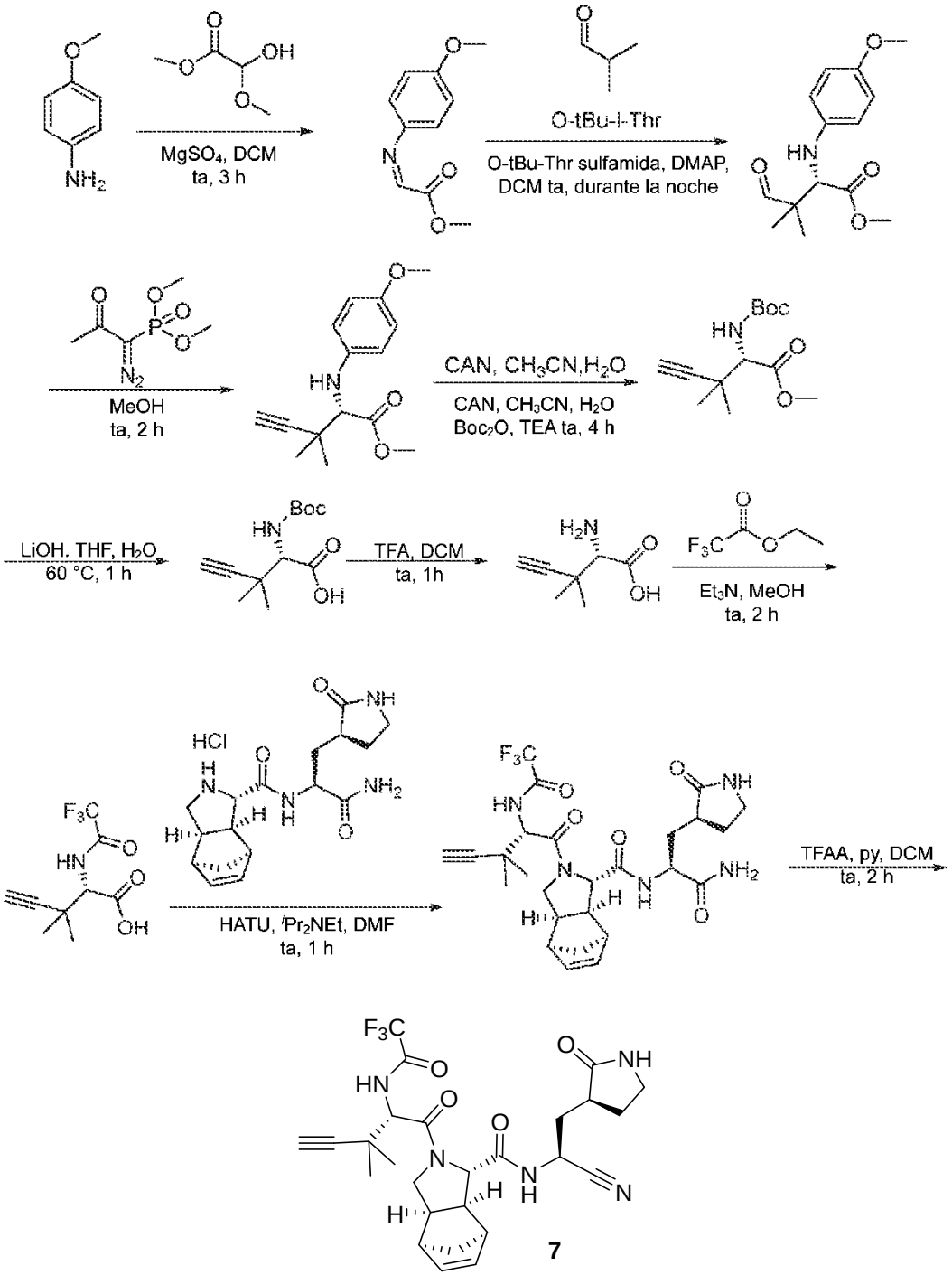
A una mezcla de (2S)-3,3-dimetil-2-(pirazin-2-ilformamido)butanoato de terc-butilo (87,9 mg, 0,300 mmol, 1,0 eq.) en diclorometano (1 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (2S)-3,3dimetil-2-(pirazin-2-ilformamido)butanoico (80,0 mg, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 238 $[M+H]^+$.

A una mezcla de ácido (2S)-3,3-dimetil-2-(pirazin-2-ilformamido)butanoico (71,1 mg, 0,30 mmol, 1,0 eq.) y (2S)-2-[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-ilformamido]-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (99,6 mg, 0,30 mmol, 1,0 eq.) en DMF (3 ml) se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (348 mg, 2,70 mmol, 9,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El producto en crudo se purificó mediante columna C18 con CH_3CN:agua (0,05 % NH_4HCO_3). La fracción del compuesto se concentró a presión reducida para proporcionar (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(pirazin-2-ilformamido)butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-carboxamida (70,0 mg, 43 %) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 552 $[M+H]^+$.

A una mezcla de N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]pirazina-2-carboxamida (55,0 mg, 0,100 mmol, 1,0 eq.) en diclorometano (1 ml) se añadió piridina (31,5 mg, 0,400 mmol, 4,0 eq.) y anhídrido trifluoroacético (41,9 mg, 0,200 mmol, 2,0 eq.). La mezcla se agitó durante la noche a ta. La reacción se inactivó con agua (5 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna preparatoria XBridge C18 OBD, 19*150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: MeOH--HPLC; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 43 % B a 53 % B en 12 min, 53 % B; longitud de onda: 254 nm; TA1 (min): 11) para proporcionar (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(pirazin-2-ilformamido)butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-carboxamida (3,0 mg, 5 %) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, *m/z*): 534 $[M+H]^+$.

Ejemplo 7

Compuesto 7



A una mezcla de 4-metoxianilina (5,0 g, 36,4 mmol, 1,0 eq.) y sulfato de magnesio (24,4 g, 202 mmol, 5,0 eq.) en DCM (100 ml) se añadió 2-hidroxi-2-metoxiacetato de metilo (4,88 g, 40,5 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y se filtró. La torta de

filtro se lavó con diclorometano (3 x 100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener (2Z)-2-[(4-metoxifenil)imino]acetato de metilo (8 g, crudo) como un aceite amarillo pardo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 (s, 1H), 7,33-7,43 (m, 2H), 6,85-6,99 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,83 (s, 3H). LC-MS (ESI, *m/z*): 194 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de tamices moleculares en polvo (5 A, 4g), sulfamida (0,20 g, 2,07 mmol, 0,05 eq.) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,25 g, 2,07 mmol, 0,05 eq.) en DCM (40 ml) se añadió (2Z)-2-[(4-metoxifenil)imino]acetato de metilo (8,00 g, 41,4 mmol, 1,0 eq.) e isobutiraldehído (3,58 g, 49,6 mmol, 1,2 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche a ta. La reacción se inactivó con agua (150 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 150 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto en crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (1:4) para proporcionar (2S)-2-[(4-metoxifenil)amino]-3,3-dimetil-4-oxobutanoato de metilo (4,5 g, 36 %) como un aceite amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,58 (s, 1H), 6,73 (m, 4H), 5,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 0,85-1,34 (m, 6H). LC-MS (ESI, *m/z*): 266 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de (2S)-2-[(4-metoxifenil)amino]-3,3-dimetil-4-oxobutanoato de metilo (4,5 g, 16,9 mmol, 1,0 eq.) y carbonato de potasio (4,69 g, 33,9 mmol, 2,0 eq.) en MeOH (50 ml) se añadió (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (4,24 g, 22,0 mmol, 1,3 eq.) gota a gota a temperatura ambiente en N_2. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (200 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 200 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (1:9) para proporcionar (2S)-2-[(4-metoxifenil)amino]-3,3-dimetilpent-4-inoato de dimetilo (1,70 g, 36 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,65-6,76 (m, 4H), 5,05 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,61-3,64 (m, 6H), 3,09 (s, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,29 (s, 3H). LC-MS (ESI, *m/z*): 262 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de (2S)-2-[(4-metoxifenil)amino]-3,3-dimetilpent-4-inoato de metilo (1,14 g, 4,36 mmol, 1,0 eq.) en CH_3CN (9 ml) y H_2O (3 ml) se añadió nitrato de amonio (12,0 g, 21,8 mmol, 5,0 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió THF (10 ml), seguido de trimetilamina y dicarbonato de di-terc-butilo (5,48 g,

25,1 mmol, 6,0 eq.). La mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, y después se diluyó con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (1:9) para proporcionar (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilpent-4-inoato de metilo (800 mg, 63 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,01 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,06 (s, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,21-1,23 (m, 6H). LC-MS (ESI, *m/z*): 156 $[M+H\text{-}Boc]^+$.

A una mezcla agitada de (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilpent-4-inoato de metilo (800 mg, 3,13 mmol, 1,0 eq.) en THF (2 ml) y H_6O (2 ml) se añadió hidróxido de litio (375 mg, 15,6 mmol, 5,0 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h a 60 °C. La mezcla se acidificó a pH 3 con ácido clorhídrico (1 M). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La mezcla se concentró a presión reducida para producir ácido (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilpent-4-inoico (700 mg, 92 %) como un sólido anaranjado claro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,76 (s, 1H), 6,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H),

4,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,03 (s, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,17-1,24 (m, 6H). LC-MS (ESI, *m/z*): 142 $[M-100+H]^+$.

A una mezcla agitada de ácido (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilpent-4-inoico (400 mg, 1,65 mmol, 1,0 eq.) en DCM (3 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para producir ácido (2S)-2-amino-3,3-dimetilpent-4-inoico (300 mg, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 142 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de ácido (2S)-2-amino-3,3-dimetilpent-4-inoico (234 mg, 1,65 mmol, 1,0 eq.) y trietilamina (670 mg, 6,63 mmol, 4,0 eq.) en MeOH (3 ml) se le añadió 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (471 mg, 3,31 mmol, 2,0 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se acidificó a pH 4 con ácido clorhídrico (1M). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para producir ácido (2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)pent-4-inoico (300 mg, 76 %) como un aceite amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,28 (s, 1H), 9,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,09 (s, 1H), 1,25-1,41 (m, 6H). LC-MS (ESI, *m/z*): 236 $[M-H]^-$.

A una mezcla agitada de ácido (2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)pent-4-inoico (71,3 mg, 0,300 mmol, 1,0 eq.) en DMF (2 ml) se añadió

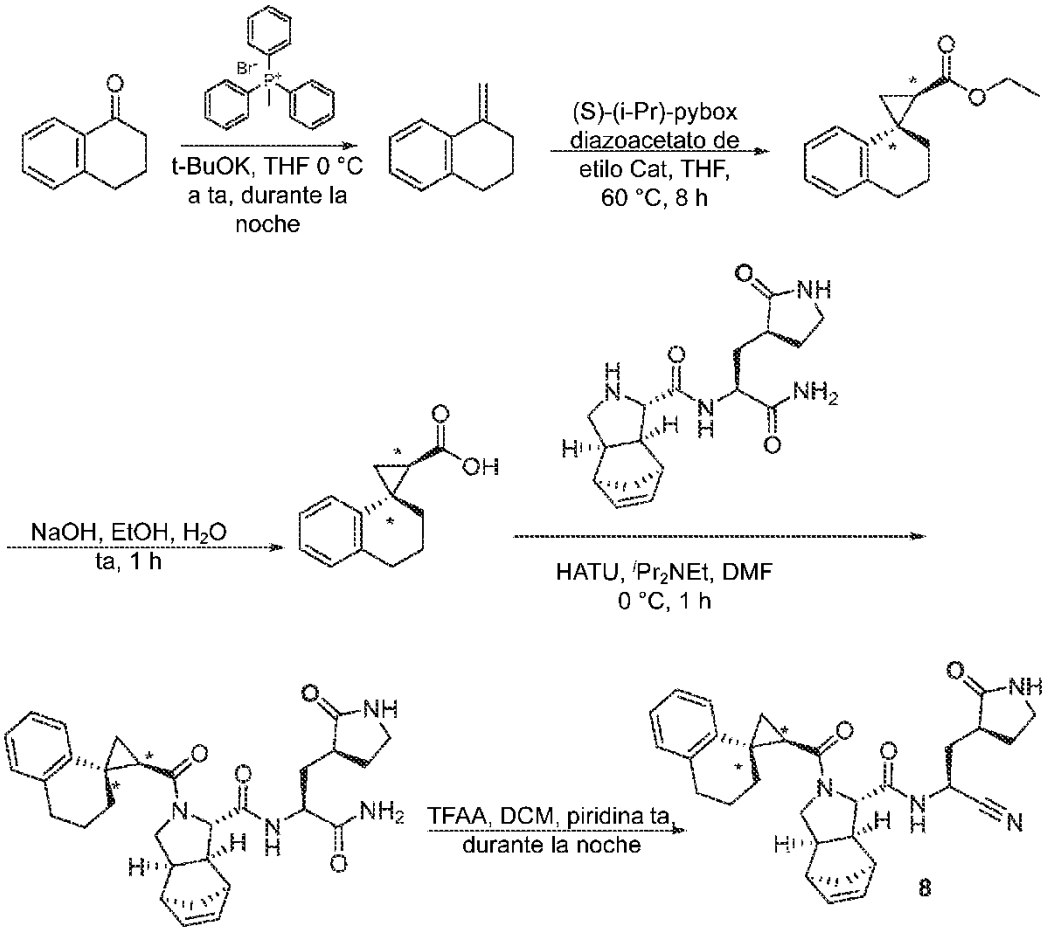
hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (137 mg, 0,361 mmol, 1,2 eq.) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (232 mg, 1,80 mmol, 6,0 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 10 min 0 °C y se añadió clorhidrato de (2S)-2-[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-ilformamido]-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (110 mg, 0,300 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó durante otra 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se purificó mediante columna C18 con CH_3CN:agua (0,05 % de FA). La fracción de compuesto se concentró a presión reducida para proporcionar (2S)-2-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)pent-4-inoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (120 mg, 51 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 552 $[M+H]^+$.

A una mezcla de (2S)-2-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)pent-4-inoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (120 mg, 0,218 mmol, 1,0 eq.) en DCM (2 ml) se añadió piridina (60,2 mg, 0,763 mmol, 3,5 eq.) y anhídrido trifluoroacético (91,3 mg, 0,436 mmol, 2,0 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x

10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto en crudo. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparatoria con las siguientes(columna: columna XBridge Shield RP18 OBD, 19*250 mm, 10 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 40 % B a 70 % B en 7 min, 70 % B; longitud de onda: 254 nm; TA1 (min): 5;) para proporcionar (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)pent-4-inoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxamida (14,9 mg, 12 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,46-9,16 (m, 2H), 7,27-7,52 (m, 1H), 5,93-6,25 (m, 2H), 4,78-4,93 (m, 1H), 4,62-4,75 (m, 1H), 3,89-4,09 (m, 1H), 3,55-3,76 (m, 1H), 3,33-3,47 (m, 1H), 3,09-3,21 (m, 2H), 2,79-3,02 (m, 4H), 2,65-2,78 (m, 1H), 2,27-2,41 (m, 1H), 1,98-2,25 (m, 2H), 1,61-1,91 (m, 2H), 1,32-1,45 (m, 2H), 1,07-1,31 (m, 6H).

Ejemplo 8

Compuesto 8



Se asignan provisionalmente centros quirales indicados con un *

A una mezcla de bromuro de metiltrifenilfosfanio (68,4 g, 191 mmol, 1,4 eq.) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió 1-tetralona (20,0 g, 136 mmol, 1,0 eq.) a 0 °C. Después de agitar durante 0,5 h a 0 °C, se añadió bromuro de metiltrifenilfosfanio (68,4 g, 191 mmol, 1,4 eq.). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se diluyó con diclorometano (100 ml) y se preparó en

una suspensión con malla de gel de sílice de 100~200 (60 g). La mezcla se cargó a una columna después de retirar el diclometano. La muestra se purificó mediante cromatografía en columna (tamaño de columna 6 x 24 cm, volumen de columna: 200 ml, tamaño de gel de sílice (malla 100 ~ 600) y se eluyó con PE (0 %~10 % durante 30 min). Las fracciones recogidas: Las fracciones de 0 % de PE se eligieron como las fracciones puras. Esas fracciones se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 1-metilideno-3,4-dihidro-2H-naftaleno (12,0 g, 60 %) como un aceite amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 145 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de 1-metiliden-3,4-dihidro-2H-naftaleno (1,00 g, 6,930 mmol, 1,0 eq.), $[Ru(p\text{-cimeno})Cl_2]_2$ (212 mg, 0,350 mmol, 0,05 eq.) y (S)-(i-Pr)-Pybox (209 mg, 0,690 mmol, 0,1 eq.) en tetrahidrofurano (80 ml) se le añadió 2-diazoacetato de etilo (1,18 g, 10,4 mmol, 1,5 eq.) en porciones durante 8 horas a 60 °C en nitrógeno. La reacción se inactivó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. La muestra se purificó mediante cromatografía en columna (tamaño de columna 6 x 24 cm, volumen de columna: 200 ml, tamaño de gel de sílice (malla 100 ~ 600) y se eluyó con EA:PE (0 %~10 % durante 30 min). Las fracciones

recogidas: 5~8 % de fracciones de PE se eligieron como fracciones puras. Esas fracciones se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante TLC (fase móvil: EA:PE =1:40; R_f = 0,4; detección: UV) para proporcionar (1R*,3R*)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]-3-carboxilato de etilo como un aceite amarillo claro. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,01-7,13 (m, 3H), 6,81-6,86 (m, 1H), 4,02-4,19 (m, 2H), 2,80-2,84 (m, 2H), 1,76-1,93 (m, 4H), 1,52-1,71 (m, 2H), 1,34-1,43 (m, 1H), 1,16-1,24 (m, 3H). LC-MS (ESI, *m/z*): 231 $[M+H]^+$.

A una solución agitada de (1R,3R)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropan-1,1'-naftalen]-3-carboxilato de etilo (380 mg, 1,65 mmol, 1,0 eq.) en etanol (4 ml) se le añadió hidróxido de sodio (461 mg, 11,5 mmol, 7,0 eq., en agua 4 ml). La mezcla se agitó durante la noche a ta. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el etanol. La mezcla se ajustó a pH 5 con ácido clorhídrico (2 M) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido (1R,3R)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]-3-carboxílico (240 mg, 71 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,24 (br, 1H),

6,89-7,21 (m, 4H), 2,72-2,91 (m, 2H), 1,51-1,89 (m, 6H), 1,26-1,45 (m, 1H). LC-MS (ESI, *m/z*): 203 $[M+H]^+$.

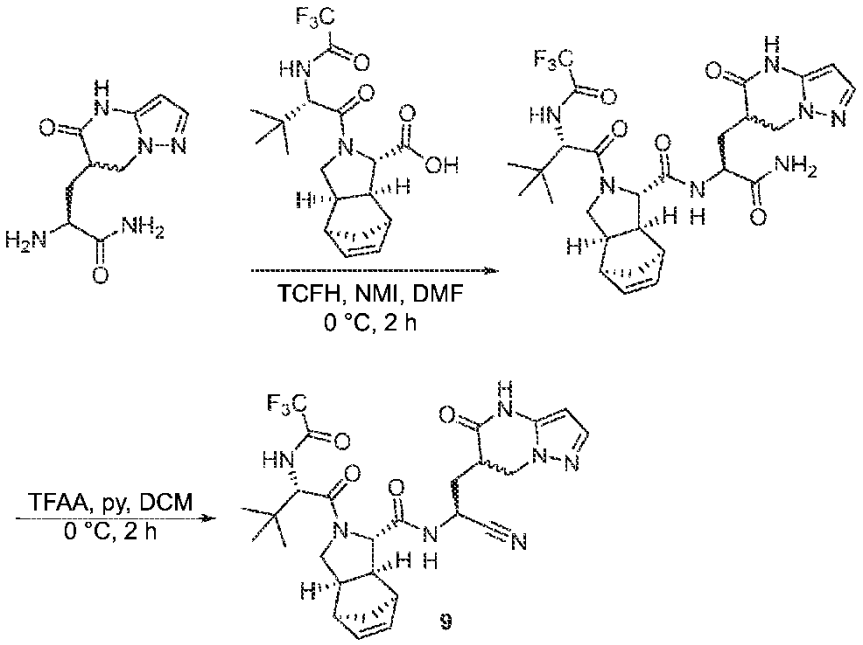
A una mezcla de ácido (1R,3R)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]-3-carboxílico (71,2 mg, 0,352 mmol, 1,0 eq.) en N,N-dimetilacetamida (3 ml) se añadió hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (24,74 mg, 0,065 mmol, 1,2 eq.) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (273 mg, 2,11 mmol, 6,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 20 min a 0 °C, y después se añadió clorhidrato de (2S)-2-[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-ilformamido]-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (130 mg, 0,352 mmol, 1,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El producto en crudo se purificó mediante columna C18 con CH_3CN:agua (TFA 0,05 %). La fracción de compuesto se concentró a presión reducida para proporcionar (2S)-2-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-{[(1R,3R)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropan-1,1'-naftalen]-3-il]carbonil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propenamida (70 mg, 43 %) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, m/z): 517 [M+H]+.

A una mezcla de (2S)-2-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-{[(1S,3S)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftalen]-3-il]carbonil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (70,0 mg, 0,135 mmol, 1,0 eq.) en

diclorometano (1 ml) se añadió piridina (37,5 mg, 0,473 mmol, 3,5 eq.) y anhídrido trifluoroacético (56,9 mg, 0,270 mmol, 2,0 eq.). La mezcla se agitó durante la noche a ta. La reacción se inactivó con agua (5 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 19*150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 41 % B a 61 % B en 7 min, 61 % B; longitud de onda: 254 nm; TA1 (min): 5,47) para proporcionar (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]-4-{[(1R,3R)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropan-1,1'-naftalen]-3-il]carbonil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-carboxamida (17 mg, 25 %) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, *m/z*): 499 $[M+H]^+$.

Ejemplo 9

Compuesto 9



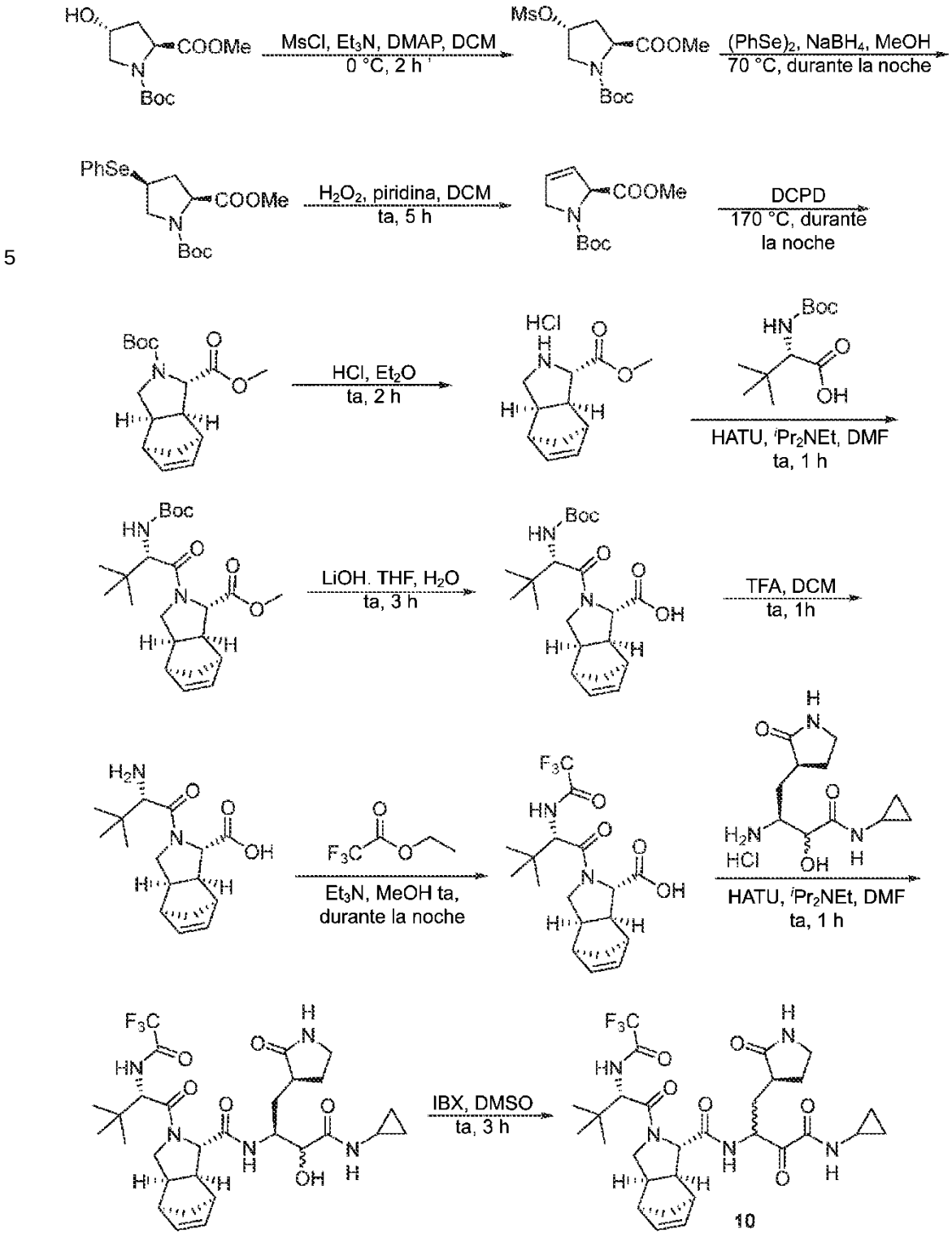
A una solución de (2S)-2-amino-3-(5-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)propanamida(2S)-2-amino-3-{5-oxo-4H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}propanamida (70 mg, 0,31 mmol, 1,0 eq.) en DMF (2 ml) se le añadió hexafluorofosfato de N,N,N,N-tetrametilcloroformamidinio (106 mg, 0,38 mmol, 1,2 eq.), NMI (180 mg, 2,2 mmol, 7,0 eq.) y (2S)-2-amino-3-(5-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)propanamida (134 mg, 0,35 mmol, 1,1 eq.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas y después se sometió a cromatografía en una columna C18 con MeCN:H_2O (3:7) para proporcionar (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((2S)-1-amino-1-oxo-3-(5-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-

4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (75 mg, 36 %) como un semisólido amarillo pardo. LC-MS (ESI, *m/z*): 594 $[M+H]^+$.

A una solución de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((2S)-1-amino-1-oxo-3-(5-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (75 mg, 0,13 mmol, 1,0 eq.) en DCM (2 ml) se le añadió piridina (70 mg, 0,88 mmol, 7,0 eq.) y TFAA (106 mg, 0,5 mmol, 4,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. La reacción se inactivó con agua (2 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 3 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparatoria (columna: YMC-Actus Triart C18, 30*150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 ml/min; Gradiente: 37 % B a 67 % B en 7 min, 67 % B; longitud de onda: 254 nm; TA1 (min): 5,25) para proporcionar (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((1S)-1-ciano-2-(5-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etil)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (4,5 mg, 6 %) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, *m/z*): 576 $[M+H]^+$.

Ejemplo 10

Compuesto 10



A una mezcla de 2-metil (2S,4R)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo (30,0 g, 122 mmol, 1,0 eq.), trietilamina (22,3 g, 220 mmol, 1,8 eq.) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (4,48 g, 36,7 mmol, 0,3 eq.) en DCM (500 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (21,0 g, 183 mmol, 1,5 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a 0 °C. La reacción se inactivó con agua (500 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 500 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 500 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (1:1) para proporcionar 2-metil (2S,4R)-4-(metanosulfoniloxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo (35,0 g, 85 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 224 $[M+H-Boc]^+$.

A una mezcla de 2-metil (2S,4R)-4-(metanosulfoniloxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo (25,0 g, 77,3 mmol, 1,0 eq.) y diselenuro de difenilo (24,1 g, 77,3 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (600 ml) se le añadió borohidruro de sodio (3,80 g, 100 mmol, 1,3 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante la noche a 70 °C y después se concentró a presión reducida para eliminar el MeOH. Se añadió agua (600 ml) y la mezcla se extrajo con

EtOAc (3 x 600 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (600 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto en crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EtOAc:PE (1:8) para proporcionar 2-metil (2S,4S)-4-(fenilselanil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo (26,8 g, 84 %) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 286 $[M-100+H]^+$.

A una mezcla de 2-metil (2S,4S)-4-(fenilselanil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo (26,8 g, 69,7 mmol, 1,0 eq.) y piridina (9,38 g, 118 mmol, 1,7 eq.) en DCM (300 ml) se añadió peróxido de hidrógeno (31,6 ml, 279 mmol, 4,0 eq., 30 % en agua). La mezcla se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (500 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 400 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con ácido cítrico (500 ml, 1 M), se saturaron con sulfito de sodio acuoso saturado (500 ml), se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto en crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EtOAc:PE (1:5) para proporcionar 2-metil (2S)-2,5-dihidropirrol-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo (10,5 g, 62 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (300 MHz,

$CDCl_3$) δ 5,91-5,04 (m, 1H), 5,67-5,79 (m, 1H), 4,92-5,09 (m, 1H), 4,17-4,35 (m, 2H), 3,71-3,79 (m, 3H), 1,42-1,52 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 128 $[M+H-Boc]^+$.

Una mezcla de 2-metil (2S)-2,5-dihidropirrol-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo (3,68 g, 16,2 mmol, 1,0 eq.) en diciclopentadieno (40 ml) se agitó durante la noche a 170 °C. La mezcla se diluyó con DCM (500 ml) y se preparó en una suspensión con malla de gel de sílice de 100~200 (50 g). La mezcla se cargó a una columna. Después de eliminar el DCM a presión reducida, la muestra se purificó mediante cromatografía en columna (tamaño de columna 6 x 24 cm, volumen de columna: 600 ml, cantidad de tamaño de gel de sílice (malla 100 ~200): 330 g) y se eluyó con EtOAc:PE (0 %~50 % durante 30 min). Las fracciones recogidas: 19 %-25 % de las fracciones de EtOAc:PE se eligieron como fracciones puras. Esas fracciones se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto en crudo (2,5 g). El producto en crudo se purificó mediante columna C18 con CH_3CN:agua (0,05 % de TFA). La fracción del compuesto se concentró a presión reducida para proporcionar 3-metil (1R,2S,3S,6R,7S)-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo (1,70 g, 32 %) como un aceite amarillo. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,12-6,30 (m, 2H), 3,78-3,98 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,38-3,51 (m, 1H),

3,04-3,21 (m, 2H), 2,77-2,96 (m, 3H), 1,50-1,58 (m, 1H), 1,32-1,46 (m, 10H). LC-MS (ESI, *m/z*): 194 $[M+H-Boc]^+$.

Una mezcla de 3-metil (1R,2S,3S,6R,7S)-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo (500 mg, 1,70 mmol, 1,0 eq.) en cloruro de hidrógeno (10 ml, 2 M en Et_2O) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para producir clorhidrato de (1R,2S,3S,6R,7S)-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-carboxilato de metilo (391 mg, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, m/z): 194 $[M+H]^+$.

A una mezcla de clorhidrato (1R,2S,3S,6R,7S)-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-carboxilato (391 mg, 1,70 mmol, 1,0 eq.), ácido (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoico (394 mg, 1,70 mmol, 1,0 eq.) y hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (777 mg, 2,04 mmol, 1,2 eq.) en DMF (10 ml) se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,32 g, 10,2 mmol, 6,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna

de gel de sílice con EtOAc:PE (8:92) para proporcionar (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-carboxilato de metilo (490 mg, 69 %) como un semisólido blanquecino. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,03-6,27 (m, 2H), 5,11-5,26 (m, 1H), 4,18-4,36 (m, 2H), 3,72-3,78 (m, 3H), 3,54-3,70 (m, 2H), 2,97-3,14 (m, 2H), 2,86-2,94 (m, 2H), 1,49-1,54 (m, 1H), 1,41-1,48 (m, 9H), 1,33-1,39 (m, 1H), 0,92-1,00 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 407 $[M+H]^+$.

A una mezcla de (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil]-4-azatriciclo [5.2.1.0^{2,6}] dec-8-eno-3-carboxilato de metilo (490 mg, 1,205 mmol, 1,0 eq.) en THF (5 ml)/agua (5 ml) se le añadió hidróxido de litio (144 mg, 6,03 mmol, 5,0 eq.). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar después el THF y el pH se ajustó a 5 con ácido clorhídrico (2 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-carboxílico (465 mg, 97 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,04-6,30 (m, 2H), 5,21-5,29 (m, 1H), 4,22-4,32 (m, 2H), 3,52-3,79 (m, 2H), 3,06-3,24 (m, 2H), 2,91-

3,04 (m, 2H), 1,51-1,56 (m, 1H), 1,37-1,47 (m, 10H), 0,95-1,00 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 393 $[M+H]^+$.

A una mezcla de ácido (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-carboxílico (465 mg, 1,18 mmol, 1,0 eq.) en DCM (15 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (5 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para producir ácido (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-carboxílico crudo (346 mg, crudo) como un semisólido azul oscuro. LC-MS (ESI, *m/z*): 293 $[M+H]^+$.

A una mezcla de ácido(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-carboxílico (346 mg, 1,18 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (10 ml) se le añadió trietilamina (1,44 g, 14,2 mmol, 12,0 eq.) y 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (1,01 g, 7,10 mmol, 6,0 eq.). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para eliminar después MeOH. El producto en crudo se purificó mediante columna C18 con CH_3CN:agua (0,05 % de TFA). La fracción de compuesto se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-carboxílico (310 mg,

65 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,22-13,12 (m, 1H), 8,96-9,49 (m, 1H), 5,88-6,24 (m, 2H), 4,24-4,60 (m, 1H), 3,94-4,05 (m, 1H), 3,43-3,58 (m, 2H), 2,67-3,04 (m, 4H), 1,30-1,44 (m, 2H), 0,76-1,05 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 389 $[M+H]^+$.

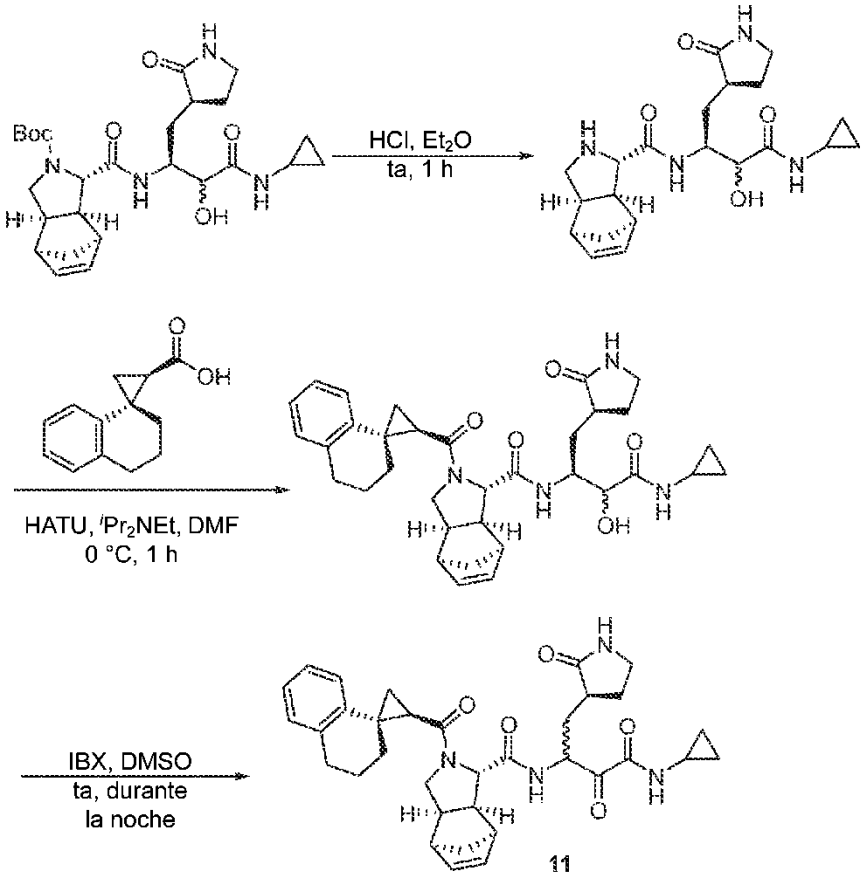
A una mezcla de ácido (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxílico (102 mg, 0,263 mmol, 1,0 eq.) y hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (120 mg, 0,316 mmol, 1,2 eq.) en DMF (2 ml) se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (204 mg, 1,58 mmol, 6,0 eq.) a 0 °C. Después de agitar durante 15 min a 0 °C, se añadió clorhidrato de (3S)-3-amino-N-ciclopropil-2-hidroxi-4-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]butanamida (73,0 mg, 0,263 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto en crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con MeOH:DCM (7:93) para proporcionar (3S)-N-ciclopropil-3-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-2-

hidroxi-4-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]butanamida (120 mg, 68 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, m/z): 612 $[M+H]^+$.

A una mezcla de (3S)-N-ciclopropil-3-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-2-hidroxi-4-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]butanamida (120 mg, 0,196 mmol, 1,0 eq.) en DMSO (3 ml) se añadió ácido 2-yodoxibenzoico (165 mg, 0,588 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con bicarbonato de sodio saturado (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con MeOH:DCM (4:96) para proporcionar N-ciclopropil-3-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-2-oxo-4-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]butanamida (31,8 mg, 24 %) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, *m/*z): 610 $[M+H]^+$.

Ejemplo 11

Compuesto 11



Una mezcla de (1R,2S,3S,6R,7S)-3-{[(2S)-1-(ciclopropilcarbamoil)-1-hidroxi-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propan-2-il]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-4-carboxilato (150 mg, 0,298 mmol, 1,0 eq.) en cloruro de hidrógeno (2 ml, 2 M en Et2O) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener clorhidrato de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((2S)-4-

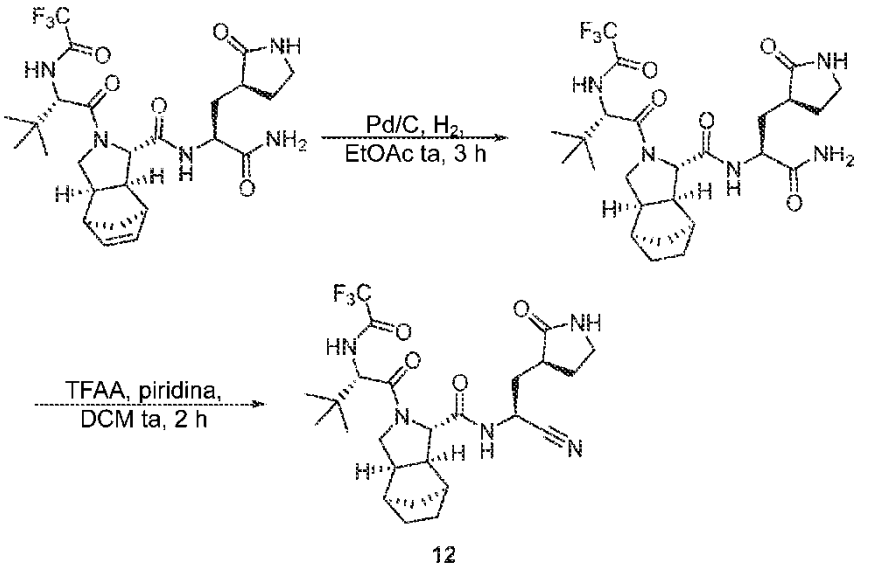
(ciclopropilamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)butan-2-il)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (130 mg, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 403 $[M+H]^+$.

A una mezcla de ácido (1R,3R)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]-3-carboxílico (76,03 mg, 0,376 mmol, 1,1 eq.) en N,N-dimetilacetamida (3 ml) se añadió hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (155 mg, 0,410 mmol, 1,2 eq.) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (265 mg, 2,05 mmol, 6,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 20 min a 0 °C y después se añadió clorhidrato de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((2S)-4-(ciclopropilamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)butan-2-il)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (150 mg, 0,342 mmol, 1,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). El residuo se purificó mediante TLC (diclorometano:metanol, 12:1) para producir (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((2S)-4-(ciclopropilamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)butan-2-il)-2-((1R,2R)-3', 4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]-2-carbonil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (80 mg, 40 %) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, m/z): 587 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((2S)-4-(ciclopropilamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)butan-2-il)-2-((1R,2R)-3', 4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]-2-carbonil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (80,0 mg, 0,136 mmol, 1,0 eq.) en DMSO (2 ml) se le añadió ácido 2-yodoxibenzoico (114 mg, 0,408 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó durante la noche a ta. La reacción se inactivó con bicarbonato de sodio saturado (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con diclorometano:metanol (94:6) para proporcionar (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)butan-2-il)-2-((1R,2R)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropan-1,1'-naftalen]-2-carbonil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida como un sólido blanco. LC-MS (ESI, *m/z*): 585 $[M+H]^+$.

Ejemplo 12

Compuesto 12



12

A una mezcla de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (95,0 mg, 0,175 mmol, 1,0 eq.) en EtOAc (3 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbón activado (90,0 mg). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente en hidrógeno. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener (1S,3aR,4R,7S,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)octahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (75,0 mg de crudo) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, *m/z*): 544 $[M+H]^+$.

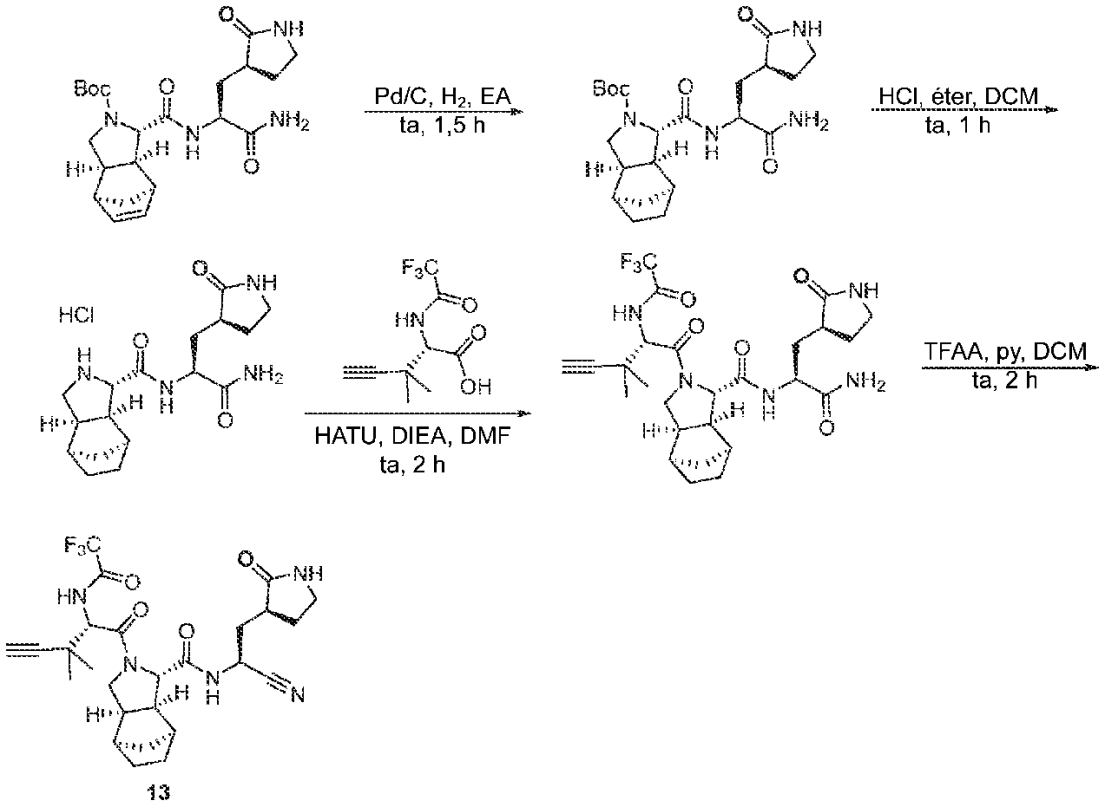
A una mezcla de (1S,3aR,4R,7S,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-

((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)octahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (75,0 mg, 0,138 mmol, 1,0 eq.) en DCM (2 ml) se le añadió piridina (76 mg, 0,966 mmol, 7,0 eq.) y anhídrido trifluoroacético (116 mg, 0,552 mmol, 4,0 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (5 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 5 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 36 % B a 56 % B en 7 min, 56 % B; longitud de onda: 254 nm; TA: 6,18 min) para proporcionar (1S,3aR,4R,7S,7aS)-N-((S)-1-ciano-2-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)etil)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)octahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (19,6 mg, 26 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,85-9,20 (m, 1H), 8,60-8,84 (m, 1H), 7,35-7,55 (m, 1H), 4,80-4,98 (m, 1H), 4,59-4,75 (m, 1H), 4,30-4,58 (m, 1H), 3,76-3,85 (m, 1H), 3,45-3,75 (m, 1H), 3,10-3,25 (m, 2H), 2,55-2,70 (m, 1H), 2,30-2,54 (m, 3H), 2,05-2,29 (m, 3H), 1,62-

1,88 (m, 2H), 1,40-1,60 (m, 2H), 1,05-1,39 (m, 4H), 0,95-1,04 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 526 $[M+H]^+$.

Ejemplo 13

Compuesto 13



13

A una mezcla de (1R,2S,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-4-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 0,578 mmol, 1,0 eq.) en acetato de etilo (3 ml) se añadió paladio al 10 % sobre carbono activado (120 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1,5 h en atmósfera de hidrógeno. La mezcla

se filtró, y la torta de filtrado se lavó con acetato de etilo (3 x 10 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (1S,2S,3S,6R,7R)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-4-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 75 %) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, m/z): 435 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de (1S,2S,3S,6R,7R)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-4-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,460 mmol, 1,0 eq.) en DCM (2 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno (6 ml, 2 M en Et_2O) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para producir clorhidrato de (2S)-2-[(1S,2S,3S,6R,7R)-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-3-ilformamido]-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (180 mg, crudo) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 335 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de ácido (2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoico (124 mg, 0,550 mmol, 1,2 eq.) en DMF (2 ml) se añadió hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (209 mg, 0,550 mmol, 1,2 eq.) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (355 mg, 2,74 mmol, 6,0 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente, y se añadió (2S)-2-[(1S,2S,3S,6R,7R)-4-

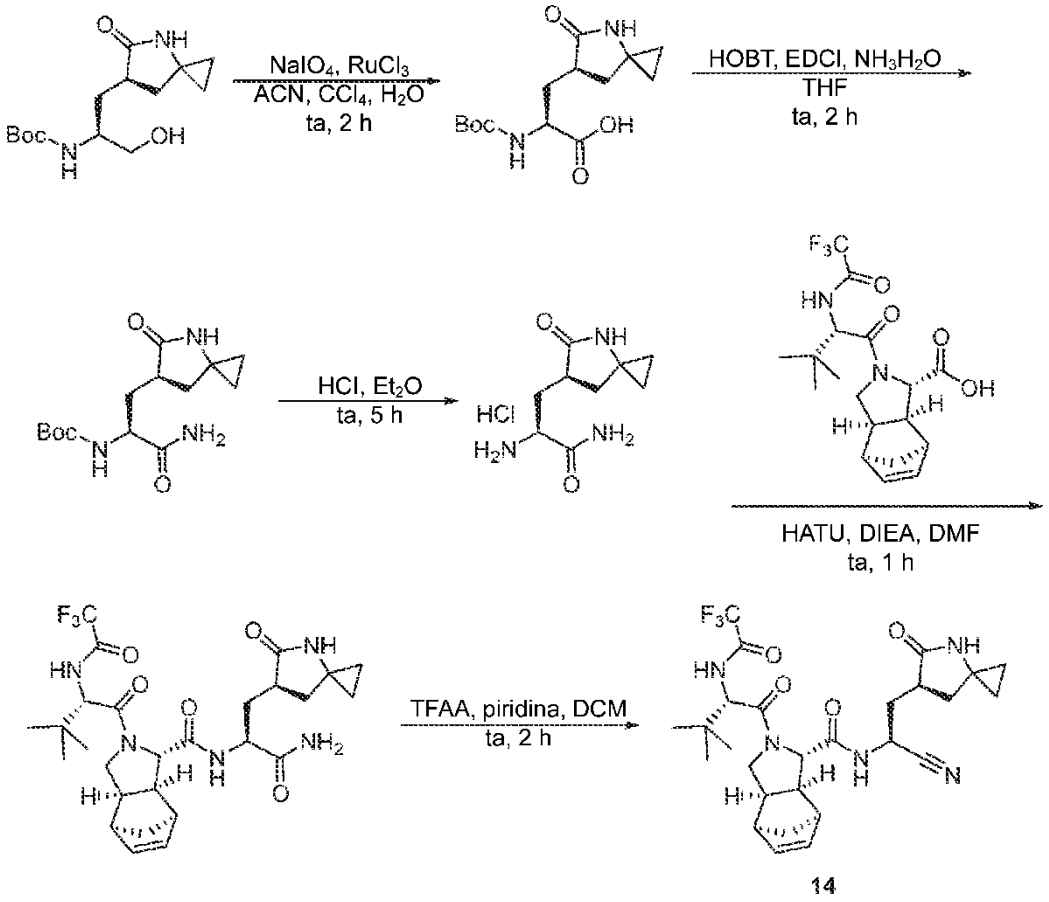
azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-3-ilformamido]-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (170 mg, 0,458 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con MeOH:DCM (1:15) para proporcionar (2S)-2-{[(1S,2S,3S,6R,7R)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (135 mg, 54 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 553 $[M+H]^+$.

A una mezcla de (2S)-2-{[(1S,2S,3S,6R,7R)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)pent-4-inoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (135 mg, 0,244 mmol, 1,0 eq.) en DCM (2 ml) se añadió anhídrido trifluoroacético (102 mg, 0,488 mmol, 2,0 eq.) y piridina (67,5 mg, 0,854 mmol, 3,5 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron

a presión reducida para producir el producto crudo. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparatoria con las siguientes(columna: columna preparatoria XBridge C18 OBD, 19*150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 40 % B a 70 % B en 7 min, 70 % B; longitud de onda: 254 nm; TA1 (min): 5) para proporcionar (1S,2S,3S,6R,7R)-N-[(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)pent-4-inoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano-3-carboxamida (18,8 mg, 14 %) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, *m/z*): 536 $[M+H]^+$.

Ejemplo 14

Compuesto 14



A una solución de ((S)-1-hidroxi-3-((R)-5-oxo-4-azaespiro[2.4]heptan-6-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo (400 mg, 1,41 mmol, 1,0 eq.) en CCl4 (6 ml) y acetonitrilo (6 ml) se añadieron peryodato de sodio (1,52 g, 7,13 mmol, 5,07 eq., en 9 ml de agua) y tricloroutenio (35,0 mg, 0,169 mmol, 0,12 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se filtró a través de celite. El filtrado se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en

crudo se purificó mediante columna C18 con CH_3CN:agua (0,05 % de TFA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-((R)-5-oxo-4-azaespiro[2.4]heptan-6-il)propanoico (240 mg, 57 %) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, m/z): 299 $[M+H]^+$.

A una solución de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-((R)-5-oxo-4-azaespiro[2.4]heptan-6-il)propanoico (130 mg, 0,436 mmol, 1,0 eq.) en THF (3 ml) se le añadió 1-hidroxibenzotriazol (177 mg, 1,31 mmol, 3,0 eq.) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (184 mg, 0,959 mmol, 2,2 eq.) agitado a 0 °C. Después de agitar durante 1 hora, se añadió hidróxido de amonio (2,6 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para producir el producto en crudo. El producto en crudo se purificó mediante columna C18 con CH_3CN:agua (0,05 % de FA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar ((S)-1-amino-1-oxo-3-((R)-5-oxo-4-azaespiro[2.4]heptan-6-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo (80 mg, 61 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,11-7,6 (m, 1H), 6,47-6,51 (m, 1H), 6,03 (br, 1H), 5,85 (m, 1H), 4,36-4,42 (m, 1H), 2,78-2,85 (m, 1H), 2,26-2,34 (m, 1H), 2,13-2,21 (m, 1H), 1,89-2,04

(m, 2H), 1,43-1,51 (m, 9H), 0,77-0,98 (m, 2H), 0,67-0,75 (m, 2H). LC-MS (ESI, m/z): 298 $[M+H]^+$.

Se agitó una mezcla de ((S)-1-amino-1-oxo-3-((R)-5-oxo-4-azaespiro[2.4]heptan-6-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo (80,0 mg, 0,269 mmol, 1,0 eq.) en cloruro de hidrógeno (3 ml, 2 M en dietil éter) se agitó durante 5 h a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para obtener clorhidrato de (S)-2-amino-3-((R)-5-oxo-4-azaespiro[2.4]heptan-6-il)propanamida (60 mg, crudo) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 198 $[M+H]^+$.

A una mezcla de ácido (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxílico (110 mg, 0,283 mmol, 1,1 eq.) en dimetilformamida (2 ml) se añadieron hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (117 mg, 0,308 mmol, 1,2 eq.) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (199 mg, 1,54 mmol, 6,0 eq.) a 0 °C. Después de agitar 20 min, se añadió clorhidrato de (S)-2-amino-3-((R)-5-oxo-4-azaespiro[2.4]heptan-6-il)propanamida (60,0 mg, 0,257 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (5 ml). La mezcla se purificó mediante columna C18 con CH_3CN:agua (0,05 % de TFA). La fracción deseada se concentró a presión reducida a (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((R)-5-oxo-4-azaespiro[2.4]heptan-6-

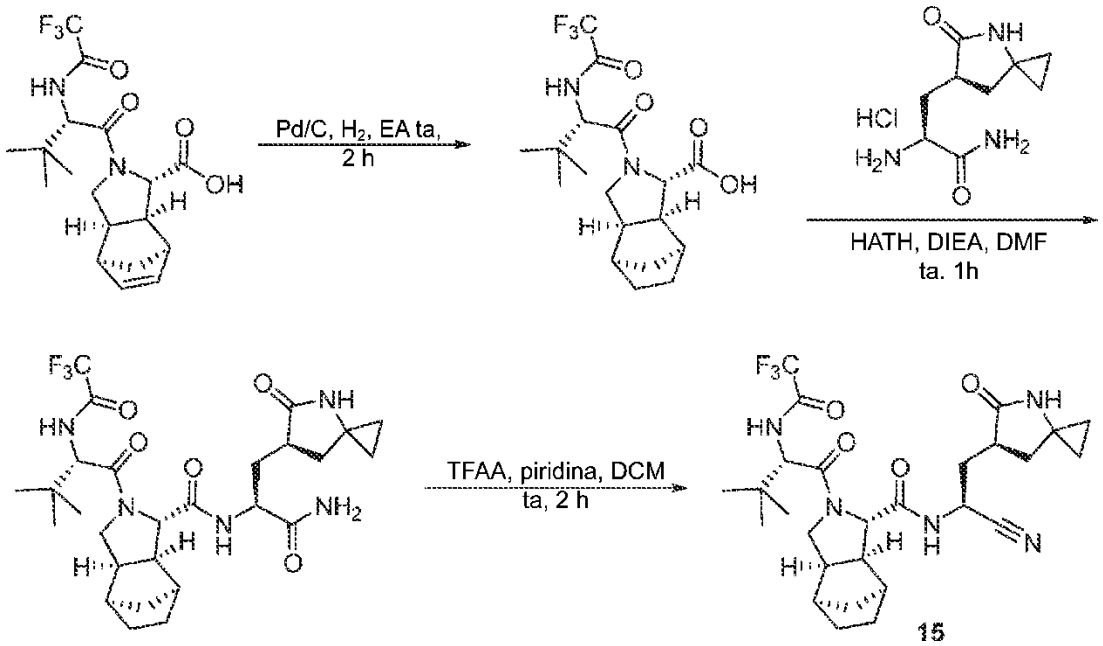
il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (65 mg, 44 %) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, *m/z*): 568 $[M+H]^+$.

A una mezcla de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((R)-5-oxo-4-azaespiro[2.4]heptan-6-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (60,0 mg, 0,106 mmol, 1,0 eq.) en DCM (2 ml) se le añadieron piridina (41,8 mg, 0,530 mmol, 5,0 eq.) y anhídrido trifluoroacético (51,1 mg, 0,244 mmol, 2,3 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se purificó mediante HPLC preparatoria (columna: columna XBridge Shield RP18 OBD, 19*250 mm, 10 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 40 % B a 70 % B en 7 min, 70 % B; longitud de onda: 220 nm; TA1 (min): 5,63;) para proporcionar (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-ciano-2-((R)-5-oxo-4-azaespiro[2.4]heptan-6-il)etil)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-

hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (27,5 mg, 47 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,75-8,81 (m, 1H), 8,67-8,69 (m, 1H), 7,50-7,57 (m, 1H), 5,93-6,16 (m, 2H), 4,84-4,89 (m, 1H), 4,44-4,64 (m, 1H), 3,98-4,12 (m, 1H), 3,58-3,66 (m, 1H), 3,37-3,47 (m, 1H), 3,07-3,17 (m, 1H), 2,79-2,93 (m, 2H), 2,63-2,73 (m, 1H), 2,54-2,63 (m, 1H), 2,12-2,29 (m, 1H), 1,74-1,99 (m, 3H), 1,32-1,42 (m, 2H), 0,88-0,94 (m, 9H), 0,71-0,77 (m, 1H), 0,48-0,62 (m, 3H). LC-MS (ESI, m/z): 550 $[M+H]^+$.

Ejemplo 15

Compuesto 15



A una mezcla de ácido (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-

2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (500 mg, 1,29 mmol, 1,0 eq.) en acetato de etilo (10 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbón activado (120 mg). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente en hidrógeno. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y después se lavó con acetato de etilo (150 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para producir ácido (1S,3aR,4R,7S,7aS)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)octahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (460 mg, crudo) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, *m/z*): 391 $[M+H]^+$.

A una mezcla de ácido (1S,3aR,4R,7S,7aS)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)octahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (184 mg, 0,471 mmol, 1,1 eq.) en dimetilformamida (3 ml) se añadió hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (195 mg, 0,514 mmol, 1,2 eq.) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (332 mg, 2,57 mmol, 6,0 eq.) a 0 °C. Después de agitar 20 min, se añadió clorhidrato de (S)-2-amino-3-((R)-5-oxo-4-azaespiro[2.4]heptan-6-il)propanamida (100 mg, 0,428 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (5 ml). La mezcla se purificó mediante columna C18 con CH_3CN:agua (0,05 % de TFA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar (1S,3aR,4R,7S,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-

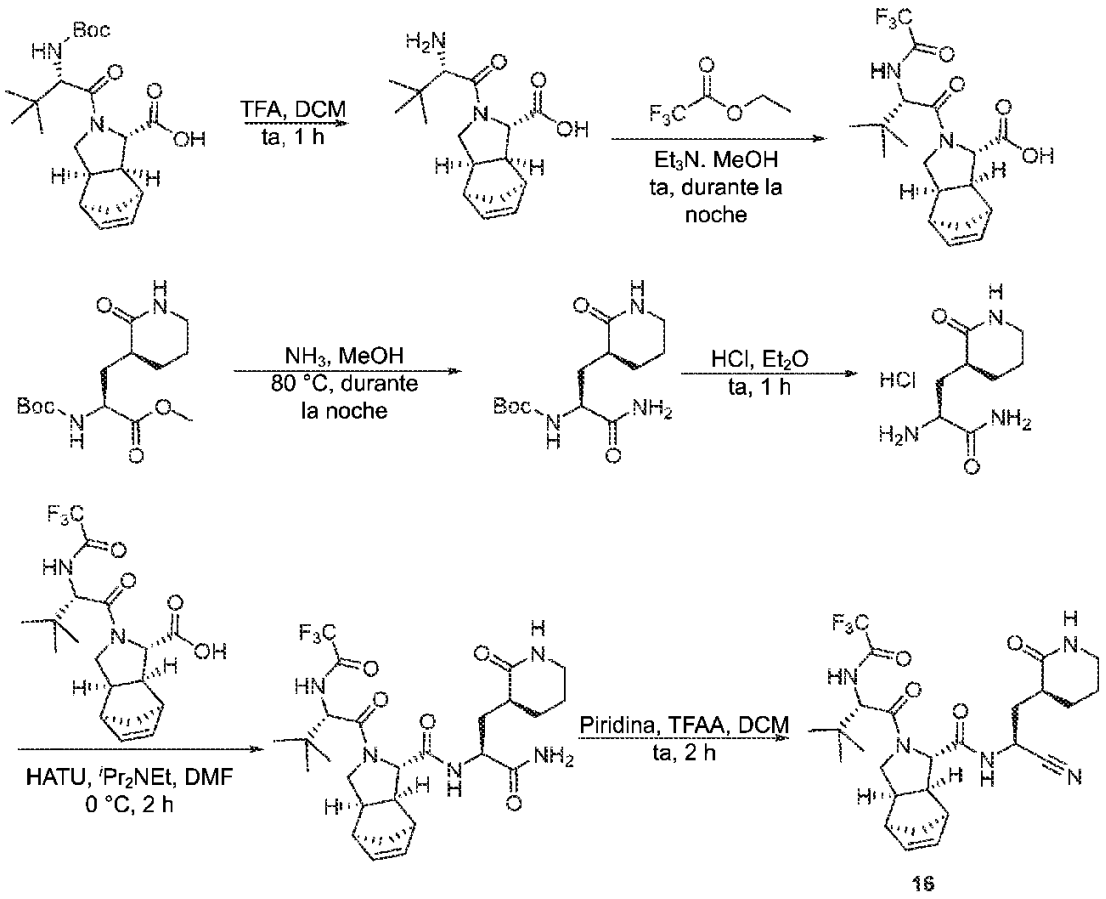
((R)-5-oxo-4-azaespiro[2.4]heptan-6-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)octahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (140 mg, 57 %) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, *m/z*): 570 $[M+H]^+$.

A una mezcla de (1S,3aR,4R,7S,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((R)-5-oxo-4-azaespiro[2.4]heptan-6-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)octahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (140 mg, 0,246 mmol, 1,0 eq.) en DCM (3 ml) se le añadió piridina (77,8 mg, 0,984 mmol, 4,0 eq.) y anhídrido trifluoroacético (92,9 mg, 0,443 mmol, 1,8 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (65 % -72 %) para proporcionar (1S,3aR,4R,7S,7aS)-N-((S)-1-ciano-2-((R)-5-oxo-4-azaespiro[2.4]heptan-6-il)etil)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)octahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (47,6 mg, 33 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,94-8,98 (m, 1H), 8,57-8,75 (m, 1H), 7,51-7,59 (m, 1H), 4,83-4,90

(m, 1H), 4,56-4,68 (m, 1H), 4,46-4,48 (m, 1H), 3,70-3,79 (m, 1H), 3,57-3,65 (m, 1H), 2,49-2,68 (m, 2H), 2,31-2,42 (m, 2H), 2,12-2,22 (m, 2H), 1,89-2,01 (m, 2H), 1,79-1,86 (m, 1H), 1,35-1,49 (m, 2H), 1,19-1,32 (m, 3H), 1,06-1,14 (m, 1H), 0,93-0,97 (m, 9H), 0,72-0,75 (m, 1H), 0,49-0,62 (m, 3H). LC-MS (ESI, m/z): 552 $[M+H]^+$.

Ejemplo 16

Compuesto 16



A una mezcla de ácido (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)-

2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (2,00 g, 5,09 mmol, 1,0 eq.) en DCM (30 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (10 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para obtener el producto ácido (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (1,40 g, crudo) como un sólido. LC-MS (ESI, *m/z*): 293 $[M+H]^+$.

A una solución de ácido (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (1,49 g, 5,09 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (10 ml) se añadió trietilamina (6,19 g, 61,1 mmol, 12,0 eq.) y 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (4,34 g, 30,5 mmol, 6,0 eq.). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para eliminar el MeOH. El producto en crudo se purificó mediante columna C18 con CH_3CN/agua (0,05 % de TFA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (1,17 g, 59 %) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 389 $[M+H]^+$.

Una mezcla de (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-((S)-2-oxopiperidin-3-il)propanoato de metilo (1,0 g, 3,32 mmol, 1,0 eq.) en amoníaco (20 ml, 7 M en MeOH) se agitó durante la noche a 80 °C. La mezcla se concentró a presión

reducida para obtener ((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopiperidin-3-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo (1,01 g, crudo) como un sólido marrón claro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,36-7,65 (m, 1H), 7,14-7,35 (m, 1H), 6,44-7,12 (m, 2H), 3,74-4,22 (m, 1H), 2,91-3,30 (m, 2H), 1,99-2,40 (m, 2H), 1,45-1,94 (m, 4H), 0,94-1,44 (m, 10H). LC-MS (ESI, *m/z*): 286 $[M+H]^+$.

Una mezcla de ((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopiperidin-3-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo (120 mg, 0,421 mmol, 1,0 eq.) en cloruro de hidrógeno (3 ml, 2 M en Et2O) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para producir clorhidrato de (2S)-2-amino-3-[(3S)-2-oxopiperidin-3-il]propanamida (80,0 mg, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, m/z): 186 $[M+H]^+$.

A una mezcla de ácido (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (162 mg, 0,420 mmol, 1,0 eq.) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (191 mg, 0,504 mmol, 1,2 eq.) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (325 mg, 2,52 mmol, 6,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 20 min a 0 °C, después se añadió clorhidrato de (2S)-2-amino-3-[(3S)-2-oxopiperidin-3-il]propanamida (93,0 mg, 0,420 mmol, 1,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó

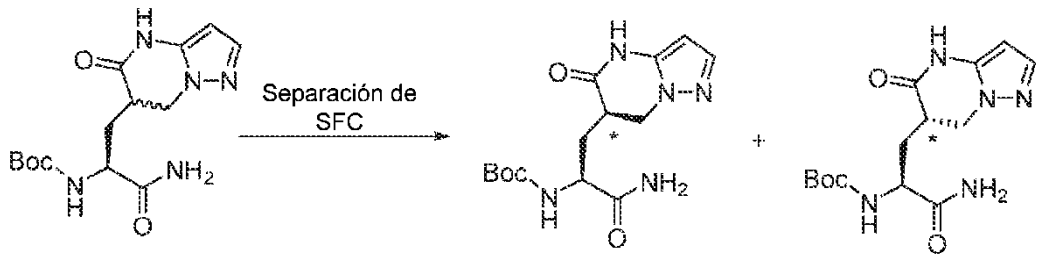
durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con MeOH:DCM (6:94) para proporcionar (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopiperidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (160 mg, 68 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 556 $[M+H]^+$.

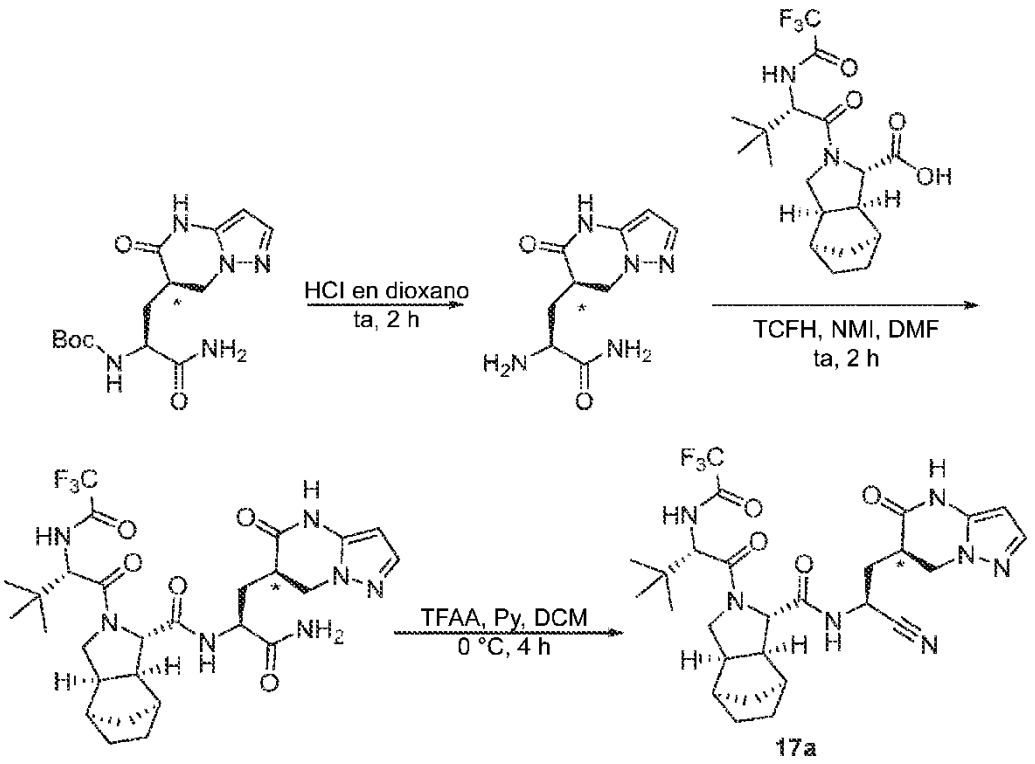
A una mezcla de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopiperidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (160 mg, 0,288 mmol, 1,0 eq.) en DCM (3 ml) se le añadió piridina (91,1 mg, 1,15 mmol, 4,0 eq.) y anhídrido trifluoroacético (120 mg, 0,576 mmol, 2,0 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (5 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó

por HPLC preparatoria (columna: columna XBridge Shield RP18 OBD, 19*250 mm, 10 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 35 % B a 55 % B en 10 min, 55 % B; longitud de onda: 254 nm; TA1 (min): 8,15) para proporcionar (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-ciano-2-((S)-2-oxopiperidin-3-il)etil)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (38,5 mg, 25 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,75-8,95 (m, 1H), 8,60-8,73 (m, 1H), 7,15-7,40 (m, 1H), 5,90-6,30 (m, 2H), 4,65-5,10 (m, 1H), 4,40-4,60 (m, 1H), 3,90-4,25 (m, 1H), 3,55-3,75 (m, 1H), 3,35-3,50 (m, 1H), 3,10-3,20 (m, 2H), 3,00-3,05 (m, 1H), 2,85-3,00 (m, 2H), 2,65-2,80 (m, 1H), 2,20-2,50 (m, 2H), 1,70-1,95 (m, 3H), 1,50-1,70 (m, 1H), 1,30-1,50 (m, 3H), 0,80-1,05 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 538 $[M+H]^+$.

Ejemplo 17

Compuestos 17a y 17b





Se asignan provisionalmente centros quirales indicados con “*”.

El ((2S)-1-amino-1-oxo-3-(5-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo (290 mg) se purificó mediante SFC usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: OptiChiral-C9-5, 3*25 cm, 5µm; Fase móvil A: CO_2, Fase móvil B: IPA(0,5 % 2M NH_3-MeOH); Velocidad de flujo: 100 ml/min; gradiente: isocrático 35 % B; temperatura de la columna (°C): 35; Contrapresión (bar): 100; longitud de onda: 220 nm; TA1 (min): 3,3; TA2 (min): 5,85; solvente de muestra: MeOH-----preparatorio; volumen de inyección: 4,8 ml; La purificación resultó en ((2S)-1-amino-1-oxo-3-(5-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)propan-2-

il)carbamato de terc-butilo (210 mg) como un sólido blanquecino, el cual se purificó mediante SFC usando las siguientes condiciones de gradiente: Columna: Lux 5um Cellulose-4, 3*25 cm, 5µm; Fase móvil A: CO_2, Fase móvil B: IPA(0,5 % 2M NH_3-MeOH); Velocidad de flujo: 100 ml/min; gradiente: isocrático 40 % B; temperatura de la columna (°C): 35; Contrapresión (bar): 100; longitud de onda: 220 nm; TA1 (min): 2,87; TA2 (min): 4,33; solvente de muestra: MeOH-preparatorio; volumen de inyección: 4,8 ml; número de análisis: 4. La purificación resultó en una mezcla de ((S)-1-amino-1-oxo-3-(-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo (80 mg) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,78 (s, 1H), 7,29-7,32 (m, 2H), 6,96-7,06 (m, 2H), 5,59-5,60 (m, 1H), 4,31-4,37 (m, 1H), 3,95-4,03 (m, 2H), 2,69-2,80 (m, 1H), 2,09-2,19 (m, 1H), 1,69-1,77 (m, 1H), 1,24-1,37 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 324 $[M+H]^+$.

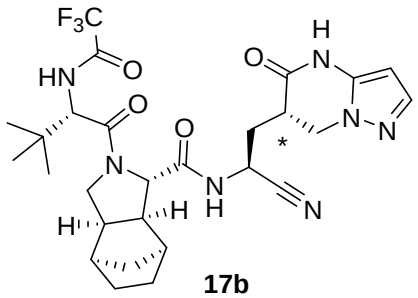
Y ((S)-1-amino-1-oxo-3-(-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo (90 mg) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,76 (s, 1H), 7,29-7,33 (m, 2H), 6,95-7,06 (m, 2H), 5,58-5,59 (m, 1H), 4,40-4,44 (m, 1H), 3,93-4,07 (m, 2H), 2,75-2,81 (m, 1H), 2,21-2,25 (m, 1H), 1,51-1,61 (m, 1H), 1,20-1,24 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 324 $[M+H]^+$.

Una solución de ((S)-1-amino-1-oxo-3-((R*)-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo (70 mg, 0,216 mmol, 1,0 eq.) en ácido clorhídrico (2 ml, 4 M en dioxano) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró a presión reducida para proporcionar (S)-2-amino-3-((R)-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)propanamida (40 mg, crudo) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, *m/z*): 224 $[M+H]^+$.

A una solución de (S)-2-amino-3-((R*)-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)propanamida (40 mg, 0,18 mmol, 1,0 eq.) en DMF (1 ml) se le añadió ácido (1S,3aR,4R,7S,7aS)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)octahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (77 mg, 0,2 mmol, 1,1 eq.), hexafluorofosfato de N,N,N,N-tetrametilcloroformamidinio (66 mg, 0,24 mmol, 1,3 eq.) y NMI (74 mg, 0,9 mmol, 5,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El residuo se sometió a cromatografía en una columna C18 con agua:MeCN (3:1) para proporcionar (1S,3aR,4R,7S,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((R)-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)octahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (50 mg, 42 %) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, *m/z*): 596 $[M+H]^+$.

A una solución de (1S,3aR,4R,7S,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((R*)-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)octahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (50 mg, 0,08 mmol, 1,0 eq.) en DCM (3 ml) se le añadió TFAA (35 mg, 0,17 mmol, 2,0 eq.) y piridina (23 mg, 0,29 mmol, 3,5 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se inactivó con agua (3 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna XBridge Shield RP18 OBD, 30*150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 ml/min; Gradiente: 37 % B a 52 % B en 7 min, 52 % B; longitud de onda: 254 nm; TA1 (min): 5,23) para proporcionar (1S,3aR,4R,7S,7aS)-N-((S)-1-ciano-2-((R*)-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)etil)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)octahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (5,1 mg. 10 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 80 °C) δ 10,66 (br, 1H), 8,39-9,09 (m, 2H), 7,24-7,26 (m, 1H), 5,56-5,57 (m, 1H), 4,93-5,10 (m, 1H), 4,61-4,71 (m, 1H), 4,32-4,59 (m, 2H), 3,98-4,06 (m, 1H), 3,78-3,82 (m, 1H), 3,58-3,64 (m, 1H), 2,81-2,92 (m, 1H), 2,58-2,69 (m, 1H), 2,41-2,48

(m, 2H), 2,32-2,36 (m, 1H), 2,21-2,23 (m, 1H), 1,92-2,02 (m, 1H), 1,41-1,55 (m, 2H), 1,18-1,32 (m, 3H), 1,08-1,14 (m, 1H), 0,82-0,95 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 578 $[M+H]^+$.

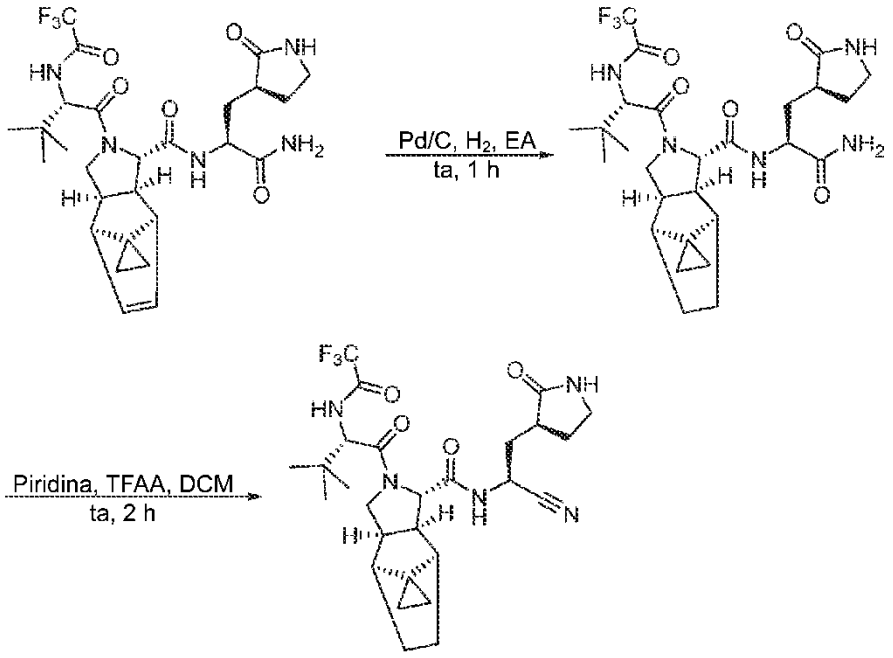


17b

El compuesto 17b se preparó de manera similar a la descrita para 17a, usando ((S)-1-amino-1-oxo-3-((S*)-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo en lugar de ((S)-1-amino-1-oxo-3-((R*)-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-6-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 80 °C) δ 10,61 (br, 1H), 8,81-8,95 (m, 1H), 8,67-8,69 (m, 1H), 7,24-7,26 (m, 1H), 5,56-5,58 (m, 1H), 5,09-5,11 (m, 1H), 4,62-4,73 (m, 1H), 4,31-4,52 (m, 2H), 3,91-4,05 (m, 1H), 3,71-3,83 (m, 1H), 3,53-3,66 (m, 1H), 2,81-2,96 (m, 1H), 2,62-2,69 (m, 1H), 2,44-2,51 (m, 2H), 2,32-2,37 (m, 1H), 2,18-2,26 (m, 1H), 1,84-2,05 (m, 1H), 1,38-1,56 (m, 2H), 1,19-1,36 (m, 3H), 1,04-1,17 (m, 1H), 0,82-1,11 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 578 $[M+H]^+$.

Ejemplo 18

Compuesto 18



18

A una mezcla agitada de (2S)-2-[(1'R,2'S,3'S,6'R,7'S)-4'-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4'-azaespiro[ciclopropan-1,10'-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan]-8'-en-3'-ilformamido]-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (250 mg, 0,440 mmol, 1,0 eq.) en EtOAc (4 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbón activado (100 mg). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente en hidrógeno. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (2S)-2-[(1'R,2'S,3'S,6'R,7'S)-4'-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-

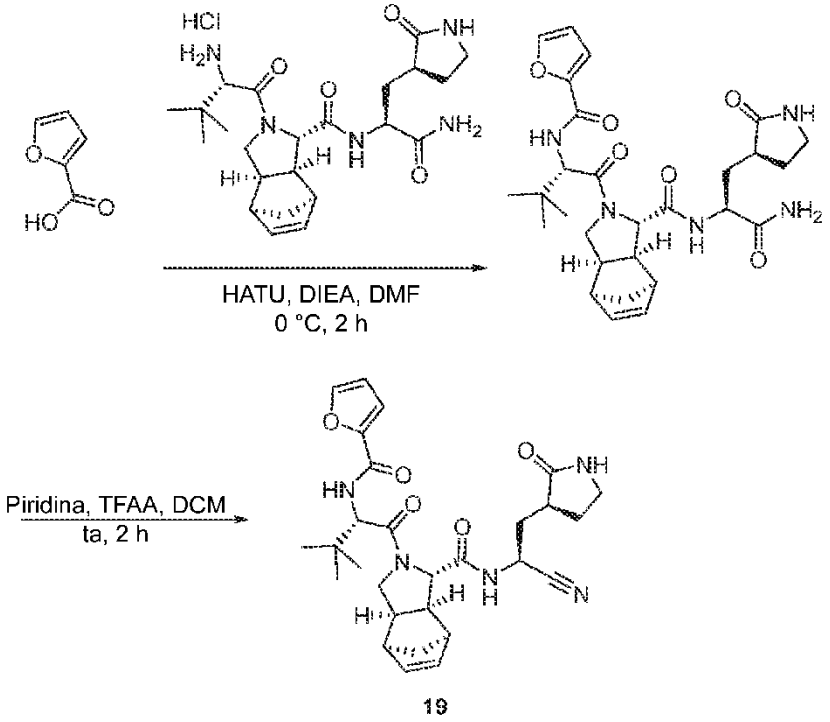
trifluoroacetamido)butanoil]-4'-azaespiro[ciclopropan-1,10'-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan]-3'-ilformamido]-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (235 mg, 91 %) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, *m/z*): 570 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de (2S)-2-[(1'R,2'S,3'S,6'R,7'S)-4'-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4'-azaespiro[ciclopropan-1,10'-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan]-3'-ilformamido]-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (230 mg, 0,404 mmol, 1,0 eq.) en DCM (5 ml) se le añadió piridina (111 mg, 1,41 mmol, 3,5 eq.) y anhídrido trifluoroacético (152 mg, 0,727 mmol, 1,8 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: Kinetex EVO C18, 21,2*250 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 40 % B a 63 % B en 10 min, 63 % B; longitud de onda: 254 nm; TA1 (min): 7,45) para proporcionar (1'R,2'S,3'S,6'R,7'S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]-4'-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4'-azaespiro[ciclopropan-1,10'-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan]-

3'-carboxamida (44,3 mg, 19 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,91-9,01 (m, 1H), 8,65-8,83 (m, 1H), 7,38-7,53 (m, 1H), 4,81-4,98 (m, 1H), 4,60-4,75 (m, 1H), 4,50-4,58 (m, 1H), 3,79-3,88 (m, 1H), 3,63-3,78 (m, 1H), 3,09-3,23 (m, 2H), 2,72-2,95 (m, 1H), 2,60-2,68 (m, 1H), 2,30-2,41 (m, 1H), 2,09-2,29 (m, 2H), 1,62-1,86 (m, 2H), 1,57-1,61 (m, 1H), 1,31-1,56 (m, 4H), 1,12-1,30 (m, 1H), 0,89-1,09 (m, 9H), 0,50-0,60 (m, 2H), 0,36-0,49 (m, 2H). LC-MS (ESI, *m/z*): 552 $[M+H]^+$.

Ejemplo 19

Compuesto 19



19

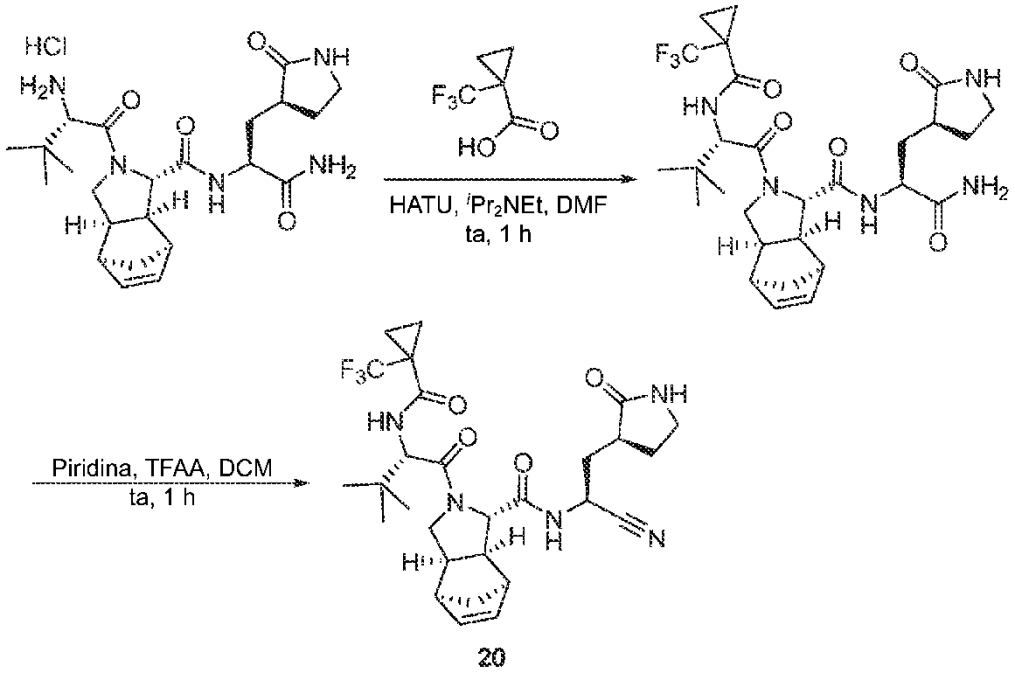
A una mezcla de ácido furan-2-carboxílico (30,9 mg, 0,276 mmol, 1,0 eq.) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (125 mg, 0,331 mmol, 1,2 eq.) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (213 mg, 1,65 mmol, 6,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 20 min a 0 °C, después se añadió clorhidrato de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (133 mg, 0,276 mmol, 1,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con MeOH:DCM (7:93) para proporcionar (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-2-(furano-2-carboxamido)-3,3-dimetilbutanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (120 mg, 81 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 540 $[M+H]^+$.

A una mezcla de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-2-(furan-2-carboxamido)-3,3-dimetilbutanoil)-2,3,3a,4,7,7a-

hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (120 mg, 0,222 mmol, 1,0 eq.) en diclorometano (3 ml) se le añadió piridina (123 mg, 1,55 mmol, 7,0 eq.) y anhídrido trifluoroacético (140 mg, 0,666 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (5 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna preparatoria XBridge fenil OBD, 19*250 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 ml/min; Gradiente: 35 % B a 65 % B en 7 min, 65 % B; longitud de onda: 254 nm; TA1 (min): 6) para proporcionar (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-ciano-2-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)etil)-2-((S)-2-(furan-2-carboxamido)-3,3-dimetilbutanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (17,4 mg, 15 %) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, m/z): 522 $[M+H]^+$.

Ejemplo 20

Compuesto 20



20

A una mezcla de ácido 1-(trifluorometil)ciclopropan-1-carboxílico (43,0 mg, 0,274 mmol, 1,0 eq.) y hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (125 mg, 0,329 mmol, 1,2 eq.) en DMF (3 ml) se añadió N-etil-N-isopropipropan-2-amina (212 mg, 1,64 mmol, 6,0 eq.) a 0 °C. Después de agitar durante 15 min a 0 °C, se añadió clorhidrato de (2S)-2-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (132 mg, 0,274 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se purificó mediante columna C18 con CH_3CN:agua (0,05 % de TFA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-

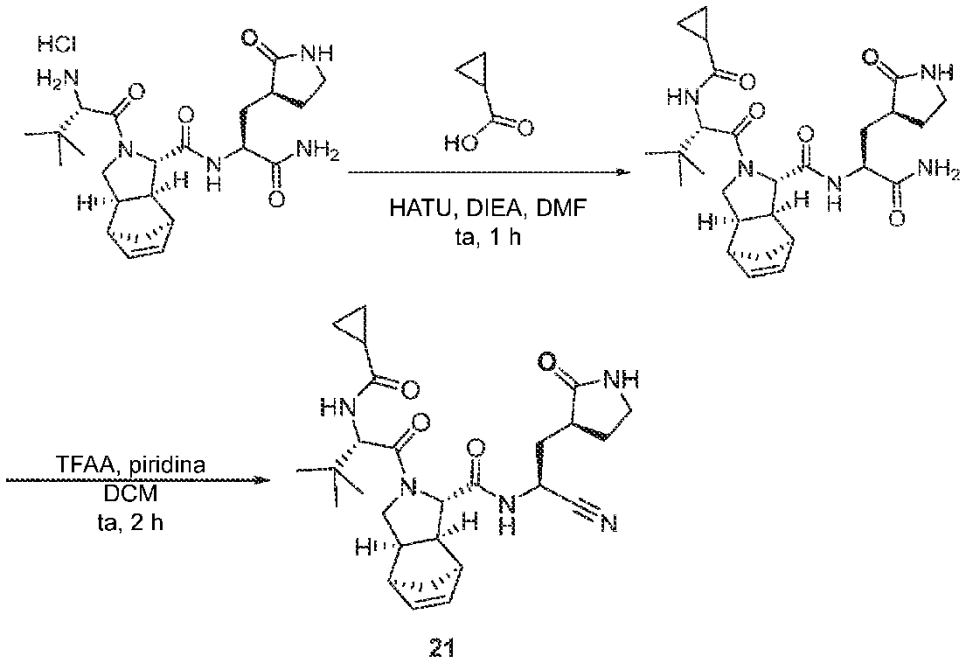
carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-1-(trifluorometil)ciclopropan-1-carboxamida (130 mg, 78 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 582 $[M+H]^+$.

A una mezcla de N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-1-(trifluorometil)ciclopropan-1-carboxamida (130 mg, 0,224 mmol, 1,0 eq.) en DCM (2 ml) se le añadió piridina (71,0 mg, 0,896 mmol, 4,0 eq.) y anhídrido trifluoroacético (85,0 mg, 0,403 mmol, 1,8 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 ml/min; Gradiente: 28 % B a 53 % B en 10 min, 53 % B; longitud de onda: 254 nm; TA: 7,47 min) para proporcionar (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-{[1-(trifluorometil)ciclopropil]formamido}butanoil]-4-

azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxamida (55,9 mg, 44 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,60-8,80 (m, 1H), 7,35- 7,55 (m, 1H), 6,58-7,00 (m, 1H), 5,98-6,20 (m, 2H), 4,70-4,98 (m, 1H), 4,46-4,55 (m, 1H), 4,00-4,15 (m, 1H), 3,55-3,65 (m, 1H), 3,35-3,54 (m, 1H), 3,10-3,25 (m, 2H), 3,00-3,09 (m, 1H), 2,80-2,98 (m, 2H), 2,68-2,79 (m, 1H), 2,30-2,42 (m, 1H), 2,08-2,28 (m, 2H), 1,62-1,89 (m, 2H), 1,30-1,48 (m, 3H), 1,10-1,29 (m, 3H), 0,83-0,98 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 564 $[M+H]^+$.

Ejemplo 21

Compuesto 21



21

A una mezcla agitada de ácido ciclopropancarboxílico (27,5 mg, 0,319 mmol, 1,1 eq.) en

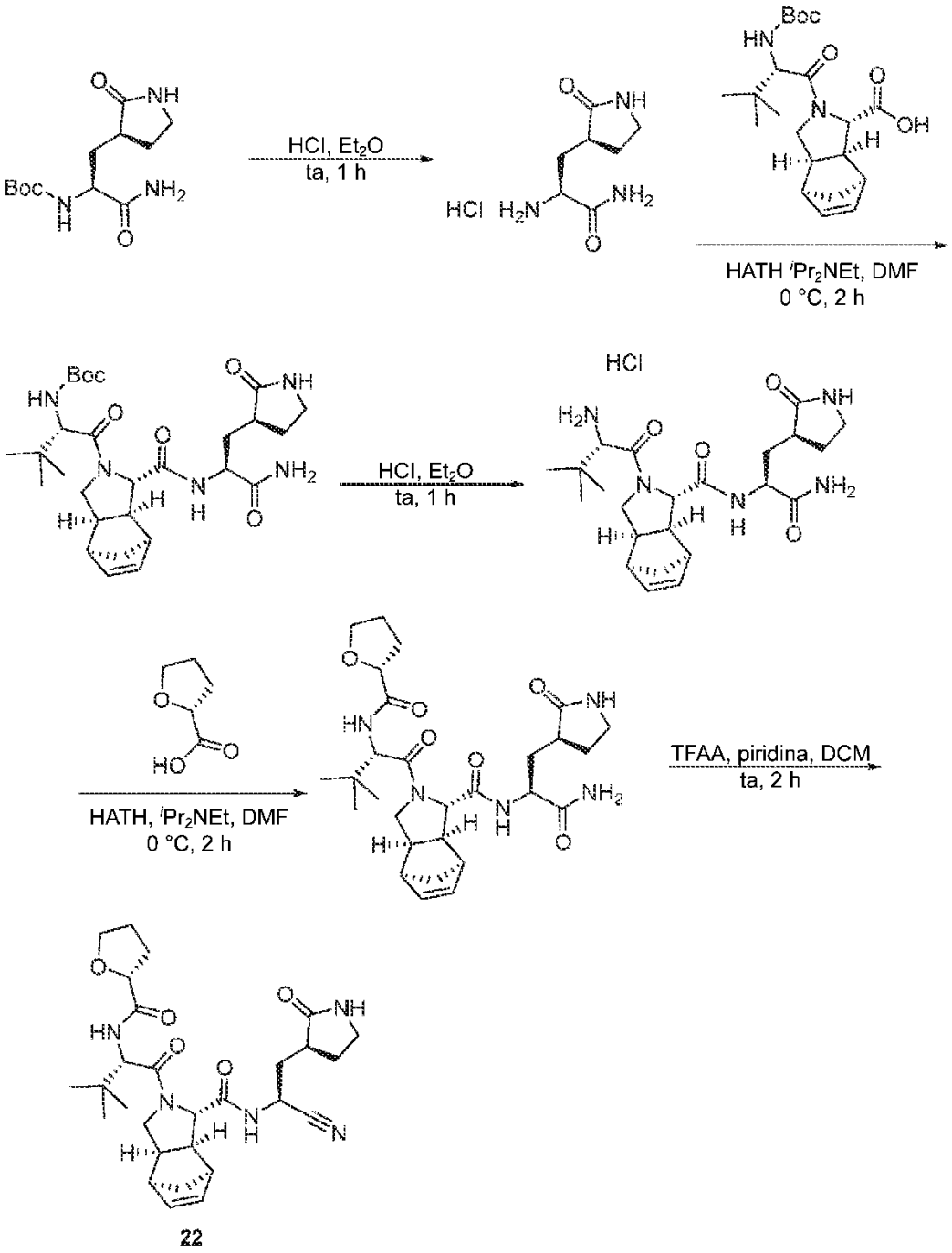
DMF (2 ml) se añadió hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (132 mg, 0,348 mmol, 1,2 eq.) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (225 mg, 1,74 mmol, 6,0 eq.). La mezcla se agitó durante 10 min a 0 °C. Se añadió clorhidrato de (2S)-2-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (140 mg, 0,290 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se purificó mediante columna C18 con CH_3CN:agua (0,05 % de FA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]ciclopropanocarboxamida (100 mg, 60 %) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, *m/z*): 514 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]ciclopropanocarboxamida (100 mg, 0,195 mmol, 1,0 eq.) en DCM (2 ml) se le añadió anhídrido trifluoroacético (81,7 mg, 0,390 mmol, 2,0 eq.) y piridina (53,9 mg, 0,682 mmol, 3,5 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con

agua (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparatoria con las siguientes(columna: columna preparatoria XBridge fenil OBD, 19*250 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 32 % B a 62 % B en 7 min, 62 % B; longitud de onda: 254 nm; TA1 (min): 6) para proporcionar (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]-4-[(2S)-2-(ciclopropilformamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxamida (16,5 mg, 16 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,55-8,80 (m, 1H), 7,70-7,85 (m, 1H), 7,30-7,55 (m, 1H), 5,91-6,20 (m, 2H), 4,81-4,98 (m, 1H), 4,40-4,52 (m, 1H), 3,91-4,10 (m, 1H), 3,42-3,62 (m, 2H), 3,08-3,20 (m, 2H), 2,97-3,02 (m, 1H), 2,81-2,95 (m, 2H), 2,63-2,73 (m, 1H), 2,26-2,41 (m, 1H), 2,05-2,22 (m, 2H), 1,60-1,86 (m, 3H), 1,29-1,41 (m, 2H), 0,78-0,96 (m, 9H), 0,66-0,74 (m, 1H), 0,53-0,66 (m, 3H). LC-MS (ESI, *m/z*): 496 $[M+H]^+$.

Ejemplo 22

Compuesto 22



22

Una mezcla de ((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo (1,04 g, 3,83 mmol, 1,0 eq.) en cloruro de hidrógeno (10 ml, 2 M en Et2O) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para

producir clorhidrato de (S)-2-amino-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propanamida (0,650 g, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 172 $[M+H]^+$.

A una mezcla de ácido (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (1,50 g, 3,82 mmol, 1,0 eq.) en N,N-dimetilformamida (15 ml) se añadió hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1,74 g, 4,58 mmol, 1,2 eq.) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (3,95 g, 30,5 mmol, 8,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 20 min a 0 °C. se añadió (S)-2-amino-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-ilpropanamida (650 mg, 3,82 mmol, 1,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 80 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto en crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con MeOH:DCM (7:93) para proporcionar ((S)-1-((1S,3aR,4S,7R,7aS)-1-(((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)carbamoil)-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-metanoisoindol-2-il)-3,3-dimetil-1-

oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo (1,46 g, 70 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 546 $[M+H]^+$.

Una mezcla de ((S)-1-((1S,3aR,4S,7R,7aS)-1-(((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)carbamoil)-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-metanoisoindol-2-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo (150 mg, 0,275 mmol, 1,0 eq.) en cloruro de hidrógeno (2 ml, 2 M en Et_2O) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para producir clorhidrato de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (133 mg, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 446 $[M+H]^+$.

A una mezcla de ácido (R)-tetrahidrofuran-2-carboxílico (32,0 mg, 0,276 mmol, 1,0 eq.) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (125 mg, 0,331 mmol, 1,2 eq.) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (213 mg, 1,65 mmol, 6,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 20 min a 0 °C. Clorhidrato de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (133 mg, 0,276 mmol, 1,0 eq.) se añadió a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a 0 °C. La reacción se inactivó con agua (30 ml).

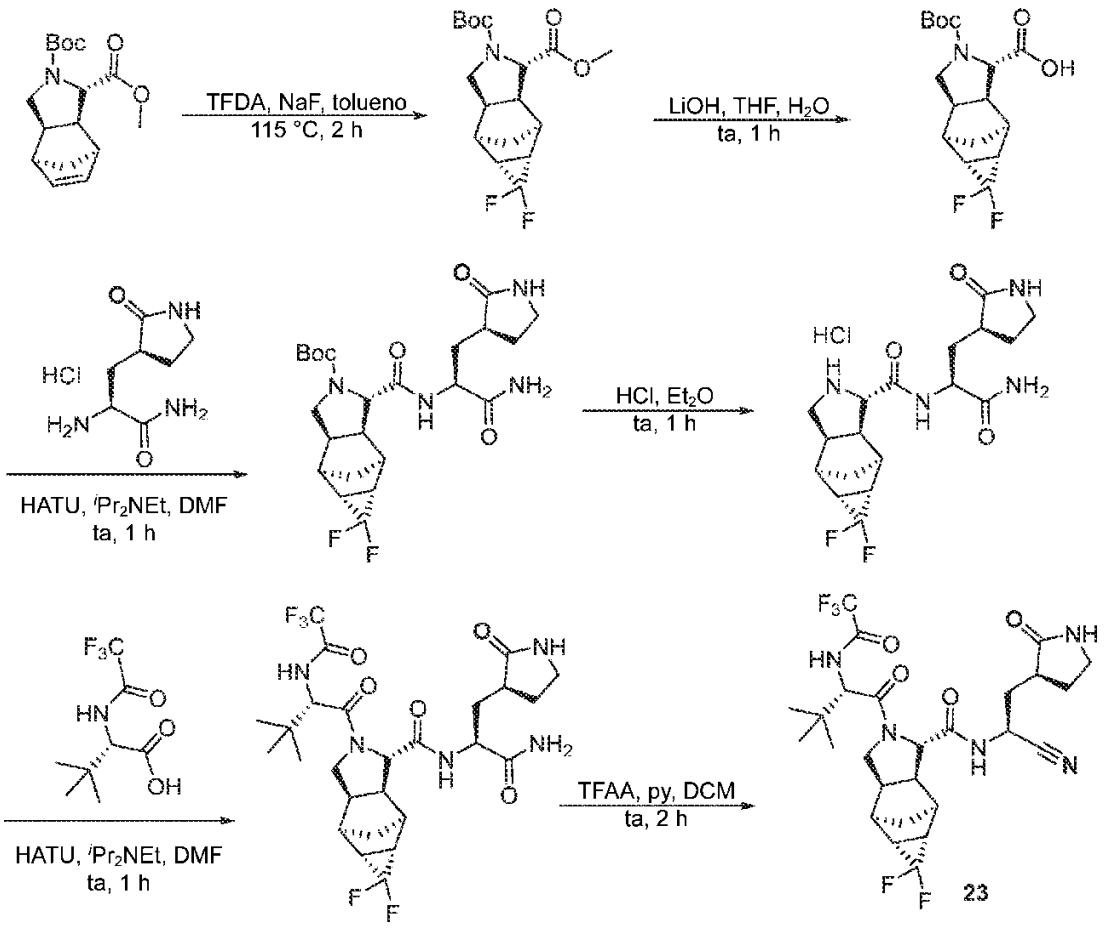
La mezcla se purificó mediante columna C18 con CH_3CN:agua (0,05 % de TFA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-((R)-tetrahidrofuran-2-carboxamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (80 mg, 54 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 544 $[M+H]^+$.

A una mezcla de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-((R)-tetrahidrofuran-2-carboxamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (50,0 mg, 0,092 mmol, 1,0 eq.) en DCM (2 ml) se le añadió piridina (50,9 mg, 0,644 mmol, 7,0 eq.) y anhídrido trifluoroacético (57,9 mg, 0,276 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (5 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna XBridge Shield RP18 OBD, 19*250 mm, 10 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 30 % B a 47 % B en 10 min, 47 % B; longitud de

onda: 254 nm; TA1 (min): 5,97) para proporcionar (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-ciano-2-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)etil)-2-((S)-3,3-dimetil-2-((R)-tetrahidrofuran-2-carboxamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (13,9 mg, 28 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,60-8,90 (m, 1H), 7,35-7,60 (m, 1H), 6,80-7,20 (m, 1H), 5,80-6,20 (m, 2H), 4,65-5,00 (m, 1H), 4,30-4,50 (m, 1H), 4,15-4,30 (m, 1H), 3,95-4,05 (m, 1H), 3,70-3,90 (m, 2H), 3,50-3,65 (m, 1H), 3,30-3,55 (m, 1H), 3,10-3,25 (m, 2H), 2,90-3,05 (m, 1H), 2,65-2,80 (m, 3H), 2,25-2,45 (m, 1H), 2,05-2,25 (m, 3H), 1,65-1,95 (m, 5H), 1,30-1,50 (m, 2H), 0,65-1,10 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 526 $[M+H]^+$.

Ejemplo 23

Compuesto 23



A una mezcla agitada de 3-metil (1R,2S,3S,6R,7S)-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo (1 g, 3,40 mmol, 1,0 eq.) en tolueno (4 ml) se le añadió fluoruro de sodio (50,0 mg, 1,19 mmol, 0,35 eq.). Se añadió 2.2-difluoro-2-sulfoacetato de trimetilsililo (4,27 g, 17,0 mmol, 5,0 eq.) lentamente durante 2 horas a 115 °C en nitrógeno. La reacción se inactivó con agua (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml)> Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto en crudo. El

producto en crudo se purificó mediante columna C18 con CH_3CN:agua (0,05 % de FA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar 3-metil (1S,2S,3S,6R,7R,8R,10S)-9,9-difluoro-4-azatetraciclo[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]undecan-3,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo (180 mg, 13 %) como un aceite amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 288 $[M-56+H]^+$.

A una mezcla agitada de 3-metil (1S,2S,3S,6R,7R,8R,10S)-9,9-difluoro-4-azatetraciclo[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]undecan-3,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo (180 mg, 0,524 mmol, 1,0 eq.) en THF (3 ml) y H_2O (1 ml) se añadió hidróxido de litio (37,6 mg, 1,57 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó a pH = 4 con ácido clorhídrico (2 M) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener ácido (1S,2S,3S,6R,7R,8R,10S)-4-(terc-butoxicarbonil)-9,9-difluoro-4-azatetraciclo[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]undecan-3-carboxílico (150 mg, crudo) como un aceite amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 328 $[M-H]^-$.

A una solución de ácido (1S,2S,3S,6R,7R,8R,10S)-4-(terc-butoxicarbonil)-9,9-difluoro-4-azatetraciclo[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]undecan-3-carboxílico (150 mg, 0,455 mmol, 1,0 eq.) y

hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (207 mg, 0,546 mmol, 1,2 eq.) en DMF (3 ml) se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (353 mg, 2,73 mmol, 6,0 eq.). La mezcla se agitó durante 10 min a 0 °C. se añadió (2S)-2-amino-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (104 mg, 0,501 mmol, 1,1 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se purificó mediante columna C18 con CH_3CN:agua (0,05 % de FA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar (1S,2S,3S,6R,7R,8R,10S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-9,9-difluoro-4-azatetraciclo[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]undecan-4-carboxilato de terc-butilo (160 mg, 65 %) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, *m/z*): 483 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de (1S,2S,3S,6R,7R,8R,10S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-9,9-difluoro-4-azatetraciclo[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]undecan-4-carboxilato de terc-butilo (160 mg, 0,332 mmol, 1,0 eq.) en DCM (1 ml) se añadieron cloruro de hidrógeno (5 ml, 2 M en Et_2O). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para proporcionar clorhidrato de (2S)-2-{[(1S,2S,3S,6R,7R,8R,10S)-9,9-difluoro-4-azatetraciclo[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]undecan-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida

(140 mg, crudo) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, *m/z*): 383 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de ácido (2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoico (83,5 mg, 0,367 mmol, 1,1 eq.) y hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (152 mg, 0,401 mmol, 1,2 eq.) en DMF (2 ml) se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (259 mg, 2,00 mmol, 6,0 eq.). La mezcla se agitó durante 10 min a 0 °C. Se añadió clorhidrato de (2S)-2-{[(1S,2S,3S,6R,7R,8R,10S)-9,9-difluoro-4-azatetraciclo[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]undecan-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (140 mg, 0,334 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El producto en crudo se purificó mediante columna C18 con CH_3CN:agua (0,05 % de FA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar (2S)-2-{[(1S,2S,3S,6R,7R,8R,10S)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-9,9-difluoro-4-azatetraciclo[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]undecan-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (140 mg, 63 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 592 $[M+H]^+$.

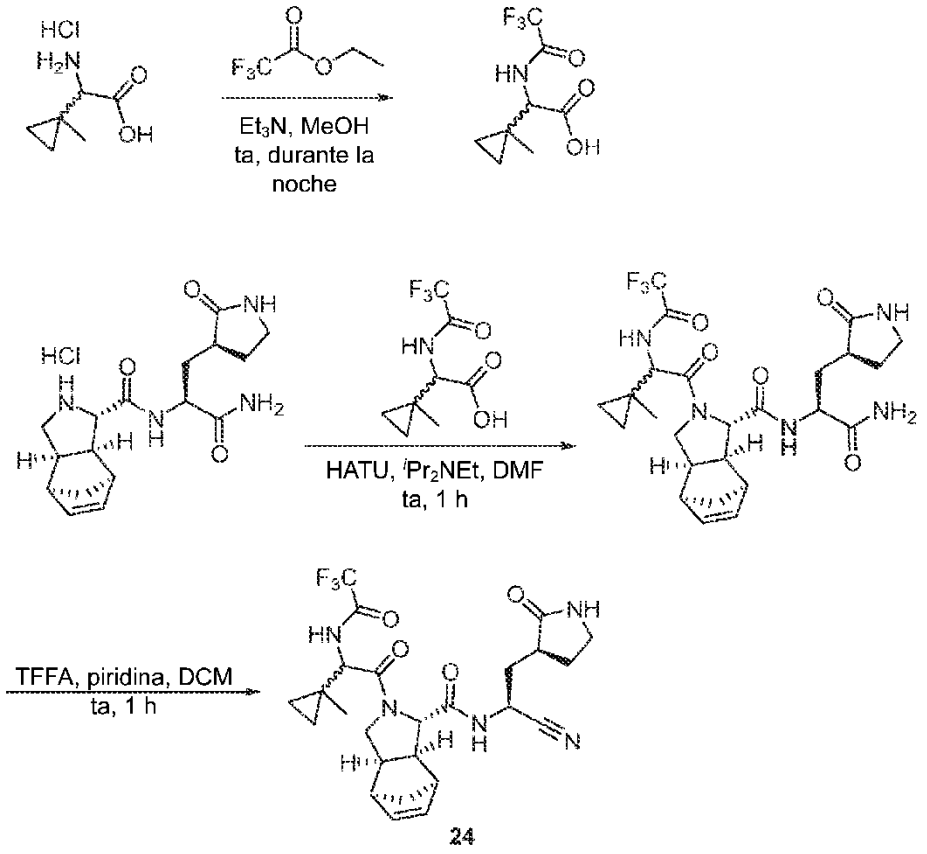
A una mezcla agitada de(2S)-2-{[(1S,2S,3S,6R,7R,8R,10S)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-9,9-difluoro-4-azatetraciclo[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]undecan-3-

il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (140 mg, 0,237 mmol, 1,0 eq.) en DCM (2 ml) se le añadió piridina (65,5 mg, 0,829 mmol, 3,5 eq.) y anhídrido trifluoroacético (99,4 mg, 0,474 mmol, 2,0 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparatoria con las siguientes(columna: columna preparatoria XBridge fenil OBD, 19*250 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 43 % B a 73 % B en 7 min, 73 % B; longitud de onda: 254 nm; TA1 (min): 5;) para proporcionar (1S,2S,3S,6R,7R,8R,10S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-9,9-difluoro-4-azatetraciclo[5.3.1.0^{2,6}.0^{8,10}]undecan-3-carboxamida (30,5 mg, 21 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,91-9,20 (m, 1H), 8,55-8,87 (m, 1H), 7,35-7,55 (m, 1H), 4,81-4,96 (m, 1H), 4,55-4,73 (m, 2H), 3,91-4,10 (m, 1H), 3,58-3,74 (m, 1H), 3,08-3,20 (m, 2H), 2,73 -2,82 (m, 2H), 2,62-2,72 (m, 1H), 2,50-2,60 (m, 1H), 2,26-2,38 (m, 1H), 2,07-2,20 (m, 2H), 1,62-1,87

(m, 3H), 1,45-1,57 (m, 1H), 1,26-1,37 (m, 1H), 1,09-1,23 (m, 1H), 0,84-1,03 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 574 $[M+H]^+$.

Ejemplo 24

Compuesto 24



24

A una mezcla de clorhidrato de ácido amino(1-metilciclopropil)acético (300 mg, 1,81 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (5 ml) se le añadió trietilamina (733 mg, 7,24 mmol, 4,0 eq.) y 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (309 mg, 2,17 mmol, 1,2 eq.). La mezcla se agitó durante la noche a ta. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se diluyó con agua (10 ml). El pH se

ajustó a 6 con ácido clorhídrico (1 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido (1-metilciclopropil)(2,2,2-trifluoroacetamido)acético (380 mg, 88 %) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,95 (br, 1H), 9,76 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,78 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 1,07 (s, 3H), 0,69-0,77 (m, 1H), 0,49-0,57 (m, 1H), 0,41-0,48 (m, 1H), 0,31-0,38 (m, 1H). LC-MS (ESI, *m/z*): 226 $[M+H]^+$.

A una mezcla de ácido (1-metilciclopropil)(2,2,2-trifluoroacetamido)acético (78,0 mg, 0,347 mmol, 1,0 eq.) y hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (158 mg, 0,416 mmol, 1,2 eq.) en DMF (3 ml) se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (269 mg, 2,08 mmol, 6,0 eq.) a 0 °C. Después de agitar durante 15 min a 0 °C, se añadió clorhidrato de (2S)-2-[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-ilformamido]-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (128 mg, 0,347 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se purificó mediante columna C18 con CH_3CN:agua (0,05 % de TFA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar (2S)-2-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[2-(1-metilciclopropil)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)acetil]-4-

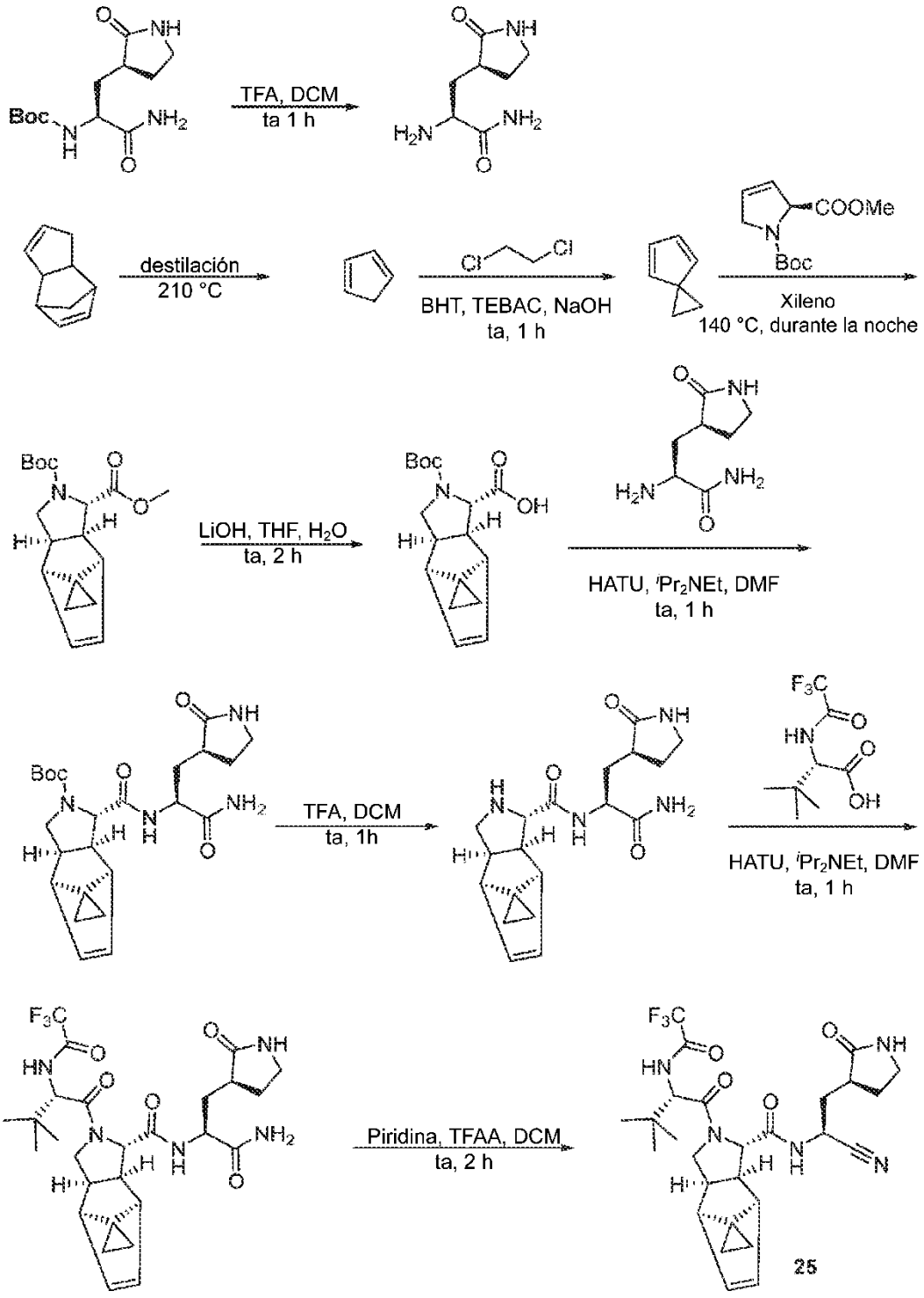
azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (110 mg, 50 %) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, *m/z*): 540 $[M+H]^+$.

A una mezcla de (2S)-2-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[2-(1-metilciclopropil)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)acetil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (110 mg, 0,204 mmol, 1,0 eq.) en DCM (2 ml) se añadió piridina (65,0 mg, 0,816 mmol, 4,0 eq.) y anhídrido trifluoroacético (77,0 mg, 0,367 mmol, 1,8 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 20 x 250 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 38 % B a 59 % B en 10 min, 59 % B; longitud de onda: 254 nm; TA: 7,47 min) para proporcionar (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]-4-[2-(1-metilciclopropil)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)acetil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxamida (22,1 mg, 20 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,85-9,10 (m, 1H), 8,65-8,80 (m, 1H), 7,34-7,55 (m, 1H), 6,12-6,30 (m, 1H), 5,95-

6,10 (m, 1H), 4,76-4,95 (m, 1H), 4,35-4,45 (m, 1H), 3,95-4,12 (m, 1H), 3,56-3,70 (m, 1H), 3,30-3,45 (m, 1H), 3,10-3,25 (m, 2H), 2,80-3,05 (m, 3H), 2,63-2,75 (m, 1H), 2,30-2,40 (m, 1H), 1,98-2,28 (m, 2H), 1,60-1,90 (m, 2H), 1,35-1,46 (m, 2H), 0,95-1,10 (m, 3H), 0,63-0,80 (m, 2H), 0,20-0,55 (m, 2H). LC-MS (ESI, *m/z*): 522 $[M+H]^+$.

Ejemplo 25

Compuesto 25



El triciclo[5.2.1.0^{2,6}]deca-3,8-dieno (110 g, 832 mmol, 1,0 eq.) se agitó a 210 °C. El ciclopentadieno fue destilación a 37 °C-43 °C. La fracción se recolectó para proporcionar el producto (46 g, 83 %)

como un líquido incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,60-6,69 (m, 2H), 4,43-6,56 (m, 2H), 3,04-3,05 (m, 2H).

A una mezcla agitada de ciclopentadieno (42,0 g, 635 mmol, 1,0 eq.) e ional (0,130 g, 0,572 mmol, 0,0009 eq.) en dicloruro de etileno (62,8 g, 635 mmol, 1,0 eq.). Después de agitar durante 20 min, se añadió hidróxido de sodio (139 g, 3462 mmol, 5,45 eq.) y cloruro de benciltrietilazanio (1,30 g, 5,72 mmol, 0,009 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se agitó a 130 °C. El espiro[2.4]hepta-4,6-dieno fue destilación a 60 °C ~ 65 °C a 0,7 MPa. La fracción deseada se recolectó para proporcionar espiro[2.4]hepta-4,6-dieno (10 g, 14 %) como un líquido incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,47-6,69 (m, 2H), 6,14-6,24 (m, 2H), 1,71-1,72 (m, 4H).

A una mezcla agitada de 2-metil (2R)-2,5-dihidropirrol-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo (6,00 g, 26,4 mmol, 1,0 eq.) en xileno (6 ml) se le añadió espiro[2.4]hepta-4,6-dieno (4,87 g, 52,8 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó durante 2 días a 140 °C y después se concentró a presión reducida. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con

EA:PE (30:70) para proporcionar el producto en crudo. El producto en crudo se purificó mediante columna C18 con CH_3CN:agua (0,05 % de TFA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar 3'-metil (1'R,2'S,3'S,6'R,7'S)-4'-azaespiro[ciclopropano-1,10'-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano]-8'-eno-3',4'-dicarboxilato de 4'-terc-butilo (1,98 g, 23 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,03-6,36 (m, 2H), 3,70-3,89 (m, 1H), 3,55-3,69 (m, 3H), 3,22-3,37 (m, 1H), 2,70-3,10 (m, 3H), 2,33-2,42 (m, 1H), 2,22-2,29 (m, 1H), 1,08-1,53 (m, 9H), 0,22-0,48 (m, 4H). LC-MS (ESI, m/z): 220 $[M+H-Boc]^+$.

A una mezcla agitada de 3'-metil (1'R,2'S,3'S,6'R,7'S)-4'-azaespiro[ciclopropano-1,10'-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano]-8'-eno-3',4'-dicarboxilato de 4'-terc-butilo (1,00 g, 3,13 mmol, 1,0 eq.) en THF (10 ml) se le añadió hidróxido de litio (300 mg, 12,5 mmol, 4,0 eq., en agua 10 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El pH se ajustó a 6 con ácido clorhídrico (2 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido (1'R,2'S,3'S,6'R,7'S)-4'-(terc-butoxicarbonil)-4'-azaespiro[ciclopropan-1,10'-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan]-8'-en-3'-carboxílico (917 mg, 89 %) como un aceite amarillo claro. LC-MS (ESI, m/z): 250 $[M+H-56]^+$.

A una mezcla agitada de (2S)-2-amino-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (500 mg, 2,92 mmol, 1,0 eq.) y hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1,33 g, 3,51 mmol, 1,2 eq.) en DMF (10 ml) se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (3,02 g, 23,4 mmol, 8,0 eq.) a 0 °C. Después de agitar durante 20 min a 0 °C, se añadió (2S)-2-amino-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (500 mg, 2,92 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con MeOH:DCM (1:11) para proporcionar (1'R,2'S,3'S,6'R,7'S)-3'-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4'-azaespiro[ciclopropan-1,10'-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan]-8'-en-4'-carboxilato de terc-butilo (758 mg, 55 %) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, m/z): 359 $[M-H-Boc]^+$.

A una mezcla agitada de (1'R,2'S,3'S,6'R,7'S)-3'-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4'-azaespiro[ciclopropan-1,10'-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan]-8'-en-4'-carboxilato de terc-butilo (750 mg, 1,63 mmol, 1,0 eq.) en DCM (10 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (3 ml). La mezcla se agitó

durante 1 hora a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para producir (2S)-2-[(1'R,2'S,3'S,6'R,7'S)-4'-azaespiro[ciclopropan-1,10'-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan]-8'-en-3'-ilformamido]-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (586 mg, crudo) como un aceite marrón. LC-MS (ESI, m/z): 359 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de ácido (2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoico (371 mg, 1,63 mmol, 1,0 eq.) y hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (746 mg, 1,96 mmol, 1,2 eq.) en DMF (10 ml) se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,69 g, 13,1 mmol, 8,0 eq.) a 0 °C. Después de agitar durante 20 min a 0 °C, se añadió (2S)-2-[(1'R,2'S,3'S,6'R,7'S)-4'-azaespiro[ciclopropan-1,10'-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan]-8'-en-3'-ilformamido]-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (586 mg, 1,63 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (15 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 15 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto en crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con MeOH:DCM (1:13) para proporcionar (2S)-2-[(1'R,2'S,3'S,6'R,7'S)-4'-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4'-azaespiro[ciclopropan-

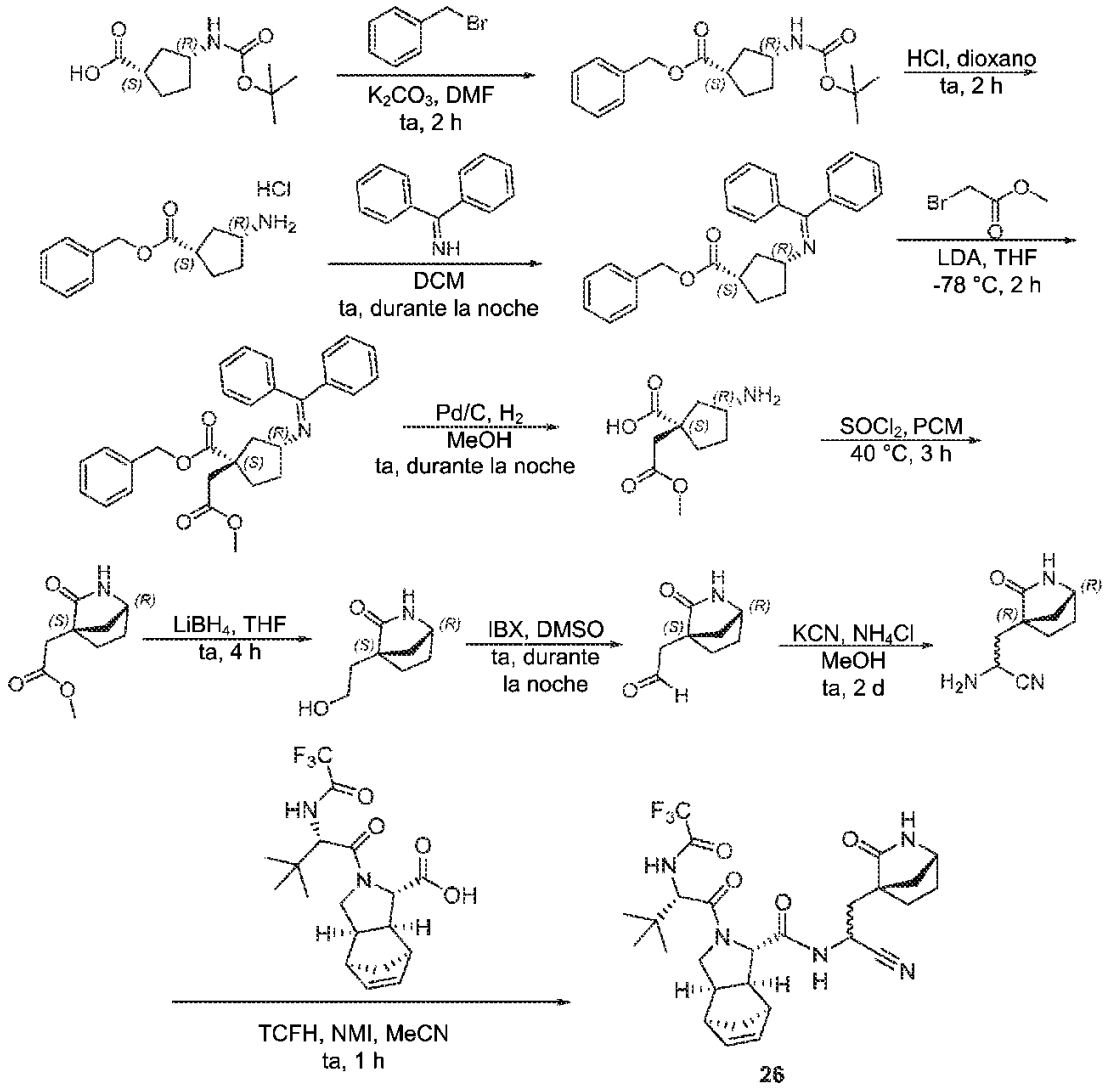
1,10'-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan]-8'-en-3'-ilformamido]-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (667 mg, 70 %) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, m/z): 568 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de (2S)-2-[(1'R,2'S,3'S,6'R,7'S)-4'-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4'-azaespiro[ciclopropan-1,10'-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan]-8'-en-3'-ilformamido]-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (150 mg, 0,264 mmol, 1,0 eq.) en DCM (4 ml) se añadieron piridina (73,2 mg, 0,924 mmol, 3,5 eq.) y anhídrido trifluoroacético (99,9 mg, 0,475 mmol, 1,8 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir después el producto en crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna XBridge Shield RP18 OBD, 30*150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 ml/min; Gradiente: 24 % B a 46 % B en 10 min, 46 % B a 46 % B en 11 min, 46 % B; longitud de onda: 254 nm; TA1 (min): 10,45) para proporcionar (1'R,2'S,3'S,6'R,7'S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]-4'-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4'-azaespiro[ciclopropan-1,10'-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan]-

8'-en-3'-carboxamida (43,4 mg, 29 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,75-9,00 (m, 1H), 8,60-8,74 (m, 1H), 7,32-7,59 (m, 1H), 6,00-6,30 (m, 2H), 4,80-5,00 (m, 1H), 4,45-4,70 (m, 1H), 4,00-4,29 (m, 1H), 3,60-3,98 (m, 1H), 3,36-3,53 (m, 1H), 3,10-3,30 (m, 2H), 2,75-3,02 (m, 2H), 2,40-2,48 (m, 1H), 2,25-2,39 (m, 2H), 2,00-2,24 (m, 2H), 1,60-1,90 (m, 2H), 0,83-1,05 (m, 9H), 0,30-0,45 (m, 4H). LC-MS (ESI, m/z): 550 $[M+H]^+$.

Ejemplo 26

Compuesto 26



A una mezcla de ácido (1S,3R)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclopentano-1-carboxílico (35,0 g, 109 mmol, 1,0 eq.) y carbonato de potasio (31,7 g, 229 mmol, 1,5 eq.) en DMF (250 ml) se le añadió bromuro de bencilo (31,3 g, 183 mmol, 1,2 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con acetato de etilo (3 x 100 ml). El filtrado se inactivó con agua (200 ml). La mezcla se

extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 300 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto en crudo. El producto crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (25 %-30 %) para proporcionar (1S,3R)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclopentano-1-carboxilato de bencilo (40,0 g, 85 %) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, *m/z*): 320 $[M+H]^+$.

A una mezcla de (1S,3R)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)ciclopentano-1-carboxilato de bencilo (40,0 g, 125 mmol, 1,0 eq.) en 1,4-dioxano (200 ml) se añadió cloruro de hidrógeno (400 ml, 4 M en 1,4-dioxano) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó 2 h a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para obtener clorhidrato de (1S,3R)-3-aminociclopentano-1-carboxilato de bencilo (25,1 g, crudo) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,26 (br, 3H), 7,31-7,42 (m, 5H), 5,12 (s, 2H), 3,42-3,53 (m, 1H), 2,80-2,95 (m, 1H), 2,23-2,33 (m, 1H), 1,60-1,99 (m, 5H). LC-MS (ESI, *m/z*): 220 $[M+H]^+$.

A una mezcla de clorhidrato de (1S,3R)-3-aminociclopentano-1-carboxilato de bencilo (25,1 g, 97,8 mmol, 1,0 eq.) en DCM (400 ml) se añadió difenilmetanimina (19,5 g, 108 mmol, 1,1 eq.). La mezcla se agitó durante la noche a ta. La mezcla se filtró a través

de una almohadilla de celite y se lavó con DCM(3 x 100 ml). La mezcla se concentró a presión reducida para producir después el producto en crudo. El producto crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (11 %-13 %) para proporcionar (1S,3R)-3-((difenilmetileno)amino)ciclopentano-1-carboxilato de bencilo (33,0 g, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 384 $[M+H]^+$.

A una mezcla de (1S,3R)-3-((difenilmetileno)amino)ciclopentano-1-carboxilato de bencilo (33,0 g, 86,2 mmol, 1,0 eq.) en THF (400 ml) se añadió gota a gota diisopropilamida de litio (56,1 ml, 112 mmol, 1,3 eq., 2 M en THF) a -78 °C en nitrógeno. Después de agitar durante 1 h a -78 °C, se añadió 2-bromoacetato de metilo (26,4 g, 172 mmol, 2,5 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a -78 °C. La mezcla se calentó hasta 0 °C y agitó durante 2 h a 0 °C en nitrógeno. La reacción se inactivó con agua (200 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 200 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (12 %-15 %) para proporcionar (1S,3R)-3-((difenilmetileno)amino)-1-(2-metoxi-2-

oxoetil)ciclopentano-1-carboxilato de bencilo (10,7 g, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 456 $[M+H]^+$.

A una mezcla de (1S,3R)-3-((difenilmetileno)amino)-1-(2-metoxi-2-oxoetil)ciclopentano-1-carboxilato de bencilo (10,7 g, 23,5 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (150 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbón activado (3,5 g). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente en hidrógeno y después se filtró. La torta de filtro se lavó con MeOH (3 x 150 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (1S,3R)-3-amino-1-(2-metoxi-2-oxoetil)ciclopentano-1-carboxílico (4,5 g, crudo) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*):202 $[M+H]^+$.

A una mezcla de ácido (1S,3R)-3-amino-1-(2-metoxi-2-oxoetil)ciclopentano-1-carboxílico (4,5 g, 22,4 mmol, 1,0 eq.) en DCM (50 ml) se añadió cloruro de tionilo (4,26 g, 35,8 mmol, 1,6 eq.). La mezcla se agitó 3 h a 40 °C. La reacción se inactivó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (70 %-85 %) para proporcionar 2-((1R,4S)-3-oxo-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)acetato de metilo (400 mg, 9 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

δ 5,99 (br, 1H), 3,89-3,90 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,86-2,91 (m, 1H), 2,68-2,72 (m, 1H), 2,05-2,09 (m, 1H), 1,92-1,99 (m, 1H), 1,82-1,88 (m, 1H), 1,65-1,73 (m, 1H), 1,60-1,63 (m, 1H), 1,51-1,59 (m, 1H). LC-MS (ESI, *m/z*): 184 $[M+H]^+$.

A una mezcla de 2-((1R,4S)-3-oxo-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)acetato de metilo (400 mg, 2,18 mmol, 1,0 eq.) en THF (5 ml) se le añadió borohidruro de litio (4,4 ml, 8,73 mmol, 4,0 eq., 2 M en THF) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (6 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con MeOH:DCM (2 %-4 %) para proporcionar (1R,4S)-4-(2-hidroxietil)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona (240 mg, 70 %) como un aceite amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,13 (br, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,75-3,86 (m, 2H), 3,11 (br, 1H), 2,06-2,14 (m, 1H), 1,92-2,03 (m, 3H), 1,65-1,77 (m, 3H), 1,41-1,44 (m, 1H). LC-MS (ESI, *m/z*): 156 $[M+H]^+$.

A una mezcla de (1R,4S)-4-(2-hidroxietil)-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona (120 mg, 0,773 mmol, 1,0 eq.) en DMSO (2 ml) se le añadió ácido 2-yodoxibenzoico (650 mg, 2,31 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó durante la noche a ta. La reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso

saturado (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (5 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-((1R,4S)-3-oxo-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)acetaldehído (80,0 mg, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 154 $[M+H]^+$.

A una solución de 2-((1R,4S)-3-oxo-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)acetaldehído (80,0 mg, 0,522 mmol, 1,0 eq.) en CH_3OH (2 ml) se añadió cloruro de amonio (83,8 mg, 1,57 mmol, 3,0 eq.). Tras agitar 2 h a temperatura ambiente, se añadió zyankali (44,1 mg, 0,679 mmol, 1,3 eq.). La mezcla se agitó durante 2 d a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó CH_3OH (3 x 20 ml) y DCM (3 x 20 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 2-amino-3-((1R,4R)-3-oxo-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)propanonitrilo (80,0 mg, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 180 $[M+H]^+$.

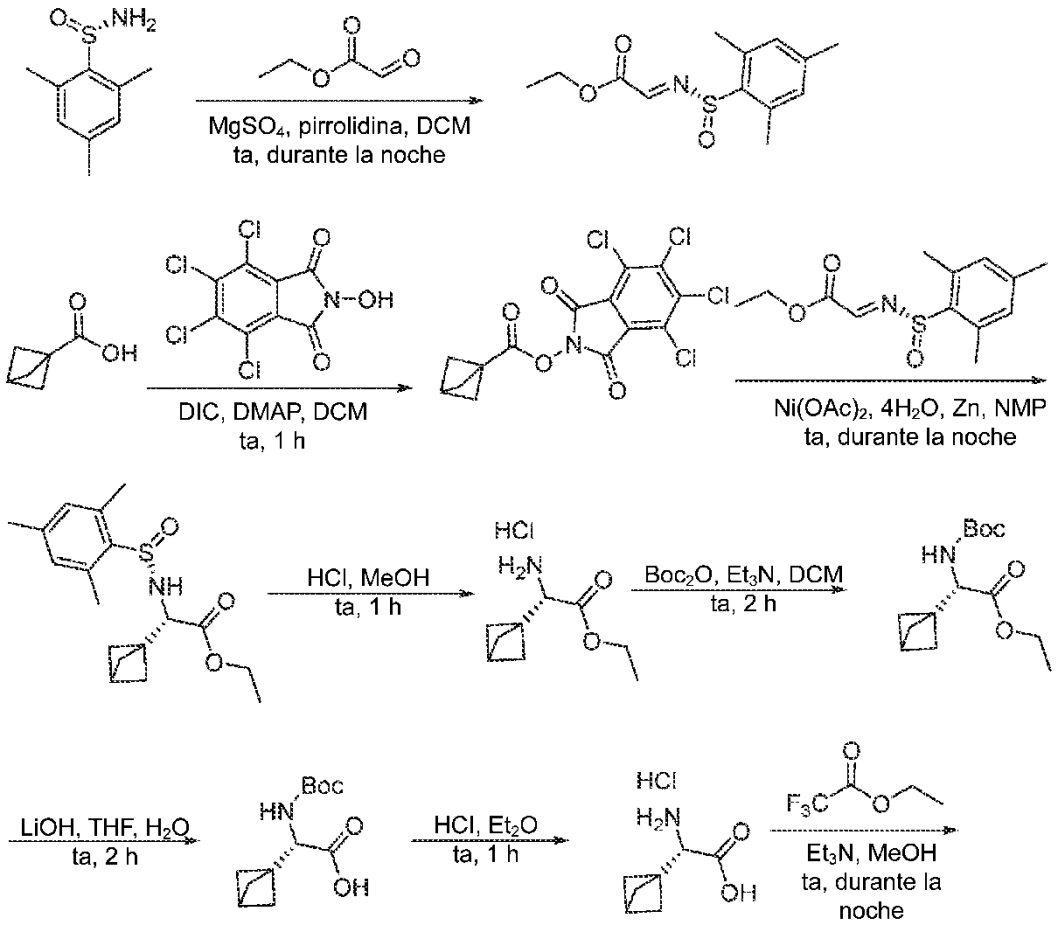
A una mezcla de 2-amino-3-((1R,4R)-3-oxo-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)propanonitrilo (80,0 mg, 0,446 mmol, 1,0 eq.), ácido (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxílico (191 mg, 0,491 mmol, 1,1 eq.) y hexafluorofosfato de N,N,N,N-

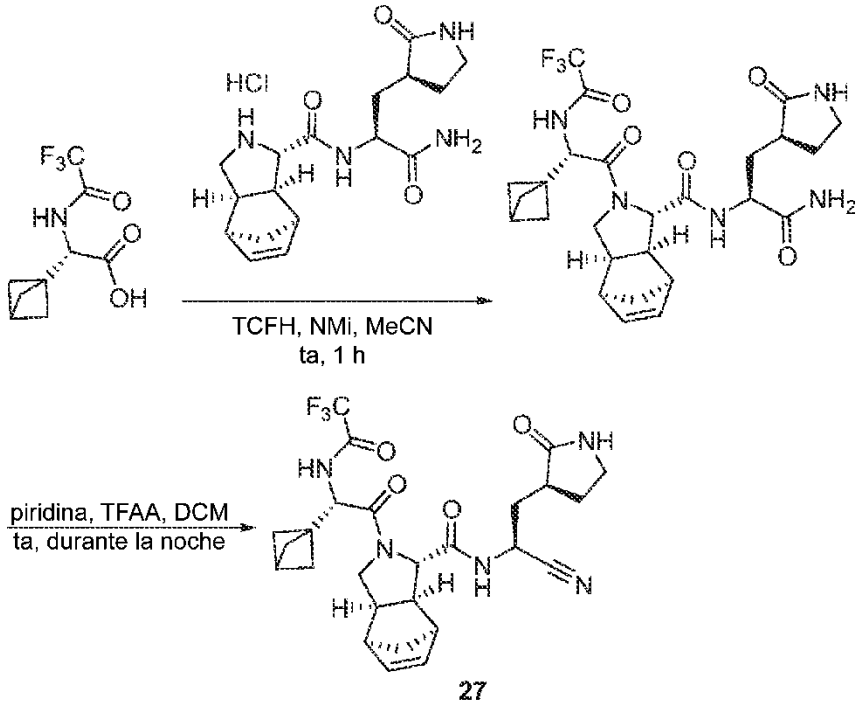
tetrametilcloroformamidinio (150 mg, 0,535 mmol, 1,2 eq.) en acetonitrilo (3 ml) se le añadió 1-metil-1H-imidazol (367 mg, 4,46 mmol, 10,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (78 %-85 %) para proporcionar el producto en crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna XBridge Shield RP18 OBD, 19*250 mm, 10 µm; Fase móvil A: Agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 35 % B a 55 % B en 10 min, 55 % B; longitud de onda: 220 nm; TA1 (min): 8,48;) para proporcionar (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-(1-ciano-2-((1R,4S)-3-oxo-2-azabiciclo[2.2.1]heptan-4-il)etil)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (17,4 mg, 7 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,53-8,94 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 5,93-6,16 (m, 2H), 4,71-4,88 (m, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,99-4,15 (m, 1H), 3,66-3,77 (m, 1H), 3,56-3,67 (m, 1H), 3,40-3,44 (m, 1H), 2,97-3,02 (m, 1H), 2,78-2,95 (m, 2H), 2,63-2,75 (m, 1H),

2,05-2,29 (m, 2H), 1,60-1,85 (m, 3H), 1,21-1,51 (m, 5H), 0,85-0,96 (m, 9H). LC-MS (ESI, m/z): 550 $[M+H]^+$.

Ejemplo 27

Compuesto 27





27

A una mezcla de (S)-2,4,6-trimetilbencenosulfinamida (400 mg, 2,18 mmol, 1,0 eq.) y sulfato de magnesio (1,31 g, 10,9 mmol, 5,0 eq.) en DCM (12 ml) se le añadió pirrolidina (16,0 mg, 0,218 mmol, 0,1 eq.) y glioxilato de etilo (1,34 g, 6,55 mmol, 3,0 eq., 50 % en tolueno). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para producir 2-{[(S)-2,4,6-trimetilbencenosulfinil]imino}acetato de etilo (584 mg, crudo) como un aceite amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 268 $[M+H]^+$.

A una mezcla de ácido biciclo[1.1.1]pentan-1-carboxílico (300 mg, 2,68 mmol, 1,0 eq.), 4,5,6,7-tetracloro-2-hidroxiisoindol-1,3-diona (805 mg,

2,68 mmol, 1,0 eq.) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (33,0 mg, 0,268 mmol, 0,1 eq.) en DCM (20 ml) se le añadió N,N'-diisopropilcarbodiimida (371 mg, 2,94 mmol, 1,1 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EtOAc:PE (15:85) para proporcionar biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de 4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisoindol-2-ilo (540 mg, 47 %) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2,60 (s, 1H), 2,30 (m, 6H).

A una mezcla de biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de 4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisoindol-2-ilo (540 mg, 1,38 mmol, 1,0 eq.), 2-{[(S)-2,4,6-trimetilbencenesulfinil]imino}acetato de etilo (585 mg, 2,19 mmol, 1,6 eq.) y tetrahidrato de acetato de níquel(II) (85,0 mg, 0,342 mmol, 0,25 eq.) en 1-metil-2-pirrolidinona (10 ml) se le añadió zinc (268 mg, 4,10 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente en nitrógeno. La reacción se inactivó con agua (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante TLC (fase móvil: EtOAc:PE =1:5; Rf = 0,5; detección: UV) para proporcionar (2S)-2-{biciclo[1.1.1]pentan-1-il}-2-{[(S)-

2,4,6-trimetilbencenesulfinil]amino}acetato de etilo (200 mg, 35 %) como un aceite amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 336 $[M+H]^+$.

A una mezcla de (2S)-2-{biciclo[1.1.1]pentan-1-il}-2-{[(S)-2,4,6-trimetilbencenesulfinil]amino}acetato de etilo (200 mg, 0,596 mmol, 1 eq.) en MeOH (2 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno (0,60 ml, 2,38 mmol, 4,0 eq., 4 M en EtOH). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para producir clorhidrato de (2S)-2-amino-2-{biciclo[1.1.1]pentan-1-il}acetato de etilo (120 mg, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 170 $[M+H]^+$.

A una mezcla de clorhidrato de (2S)-2-amino-2-{biciclo[1.1.1]pentan-1-il}acetato de etilo (120 mg, 0,583 mmol, 1,0 eq.) en DCM (3 ml) se añadió trietilamina (295 mg, 2,91 mmol, 5,0 eq.) y dicarbonato de di-terc-butilo (153 mg, 0,700 mmol, 1,2 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para eliminar el DCM. El residuo se purificó mediante columna C18 con CH_3CN:agua (0,05 % de TFA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar (2S)-2-{biciclo[1.1.1]pentan-1-il}-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]acetato de etilo (120 mg, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 214 $[M-56+H]^+$.

A una mezcla de (2S)-2-{biciclo[1.1.1]pentan-1-il}-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]acetato de etilo (120 mg,

0,446 mmol, 1,0 eq.) en THF (1,5 ml):agua (1,5 ml) se añadió hidróxido de litio (54,0 mg, 2,23 mmol, 5,0 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para eliminar el THF. El pH se ajustó a 6 con ácido clorhídrico (1 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 3 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 1 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir ácido (S)-biciclo[1.1.1]pentan-1-il[(terc-butoxicarbonil)amino]acético (100 mg, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 186 $[M-56+H]^+$.

Una mezcla de ácido (S)-biciclo[1.1.1]pentan-1-il[(terc-butoxicarbonil)amino]acético (100 mg, 0,414 mmol, 1,0 eq.) en cloruro de hidrógeno (2 ml, 2 M en Et_2O) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener clorhidrato de ácido (S)-amino(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acético (73 mg, crudo) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, *m/z*): 142 $[M+H]^+$.

A una mezcla de clorhidrato de ácido (S)-amino(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)acético (73 mg, 0,411 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (2 ml) se le añadió trietilamina (166 mg, 1,64 mmol, 4,0 eq.) y 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (117 mg, 0,822 mmol, 2,0 eq.). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y después se concentró a presión reducida para eliminar el MeOH. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y el pH se ajustó a 6 con ácido clorhídrico

(1 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 5 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se purificó mediante columna C18 con CH_3CN:agua (0,05 % de FA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (S)-biciclo[1.1.1]pentan-1-il(2,2,2-trifluoroacetamido)acético (40 mg, 37 %) como un aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6,65-6,87 (m, 1H), 4,70-4,77 (m, 1H), 2,61 (s, 1H), 1,79-1,94 (m, 6H). LC-MS (ESI, *m/z*): 236 $[M-H]^-$.

A una mezcla de clorhidrato de (2S)-2-[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-ilformamido]-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (62,0 mg, 0,168 mmol, 1,0 eq.), ácido (S)-biciclo[1.1.1]pentan-1-il(2,2,2-trifluoroacetamido)acético (40,0 mg, 0,168 mmol, 1,0 eq.) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametilcloroformamidinio (61,0 mg, 0,218 mmol, 1,3 eq.) en MeCN (2 ml) se le añadió N-metilimidazol (138 mg, 1,68 mmol, 10,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se purificó mediante columna C18 con CH_3CN:agua (0,05 % de FA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar (2S)-2-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-{biciclo[1.1.1]pentan-1-il}-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)acetil]-4-

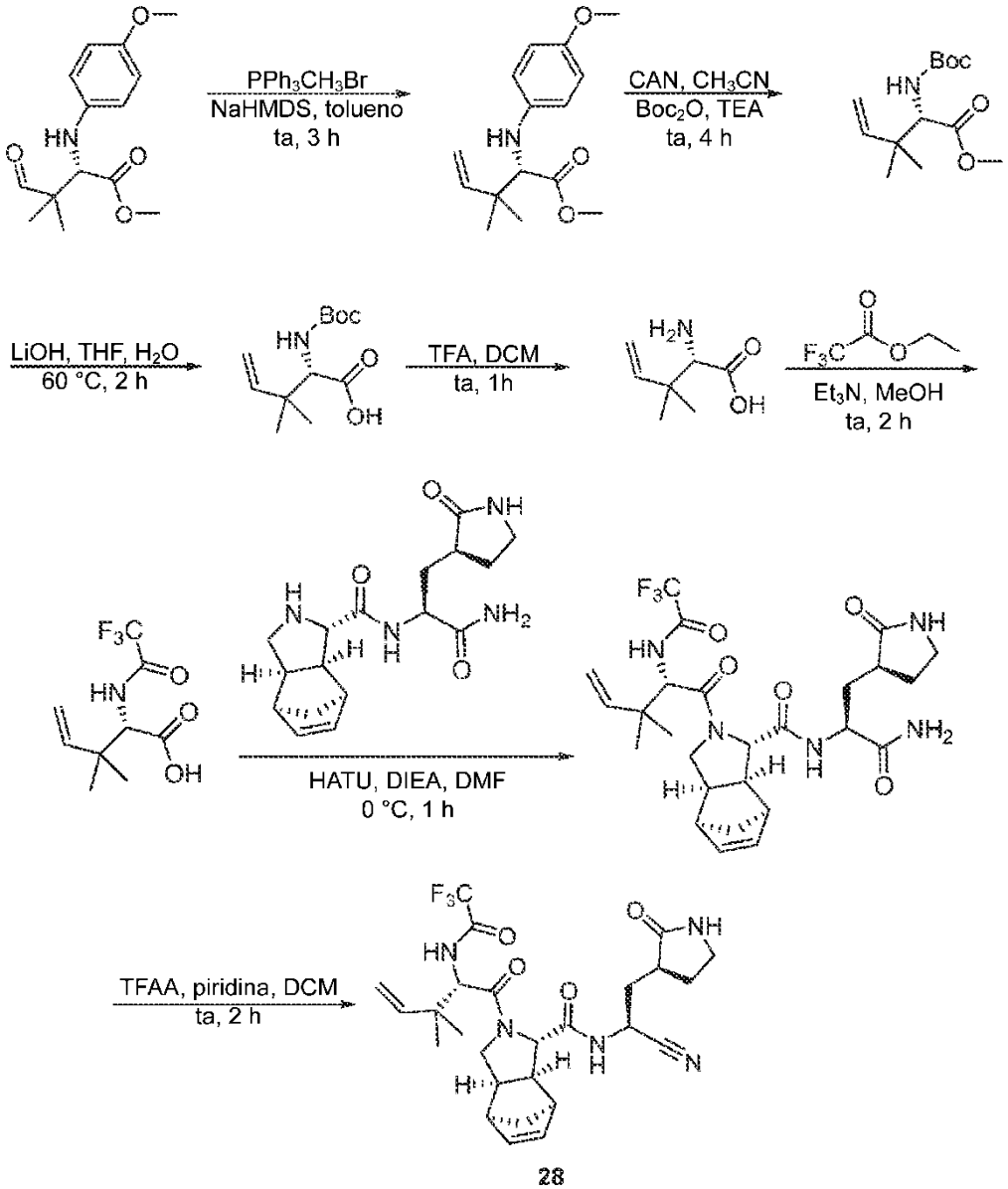
azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (60,0 mg, 54 %) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 552 $[M+H]^+$.

A una mezcla de (2S)-2-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-{biciclo[1.1.1]pentan-1-il}-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)acetil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (60,0 mg, 0,109 mmol, 1,0 eq.) en DCM (ml) se añadieron piridina (35,0 mg, 0,436 mmol, 4,0 eq.) y anhídrido trifluoroacético (41,0 mg, 0,196 mmol, 1,8 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (5 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 5 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna XBridge Shield RP18 OBD, 19 x 250 mm, 10 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 38 % B a 68 % B en 7 min, 68 % B; longitud de onda: 220 nm; TA: 5,28 min) para proporcionar (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-{biciclo[1.1.1]pentan-1-il}-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)acetil]-N-[(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]-4-

azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxamida (6,2 mg, 10 %) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, *m/z*): 534 $[M+H]^+$.

Ejemplo 28

Compuesto 28



A una solución de (S)-2-((4-metoxifenil)amino)-3,3-dimetil-4-oxobutanoato de metilo (5,17 g, 18,6 mmol, 1,1

eq.) en tolueno se le añadió bis(trimetilsilil)amida de sodio (3,42 g, 18,6 mmol, 1,1 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de enfriar a 0 °C, se añadió una solución de (2S)-2-[(4-metoxifenil)amino]-3,3-dimetil-4-oxobutanoato de metilo (4,50 g, 16,9 mmol, 1,0 eq.) en tolueno (50 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C y después se vertió en agua helada (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto en crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (6:94) para proporcionar el producto en crudo. El producto en crudo se purificó mediante columna C18 con CH_3CN:agua (0,05 % de FA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar (S)-2-((4-metoxifenil)amino)-3,3-dimetilpent-4-enoato de metilo (600 mg, crudo) como un aceite marrón. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,26 -7,33 (m, 4H), 5,64-6,16 (m, 1H), 4,76-5,27 (m, 2H), 3,72-3,87 (m, 1H), 3,37 -3,71 (m, 6H), 0,47-1,43 (m, 6H). LC-MS (ESI, *m/z*): 264 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de (S)-2-((4-metoxifenil)amino)-3,3-dimetilpent-4-enoato de metilo (0,460 g, 1,75 mmol, 1,0 eq.) en CH_3CN (2,4 ml) y H_2O (0,8 ml) se añadió nitrato de amonio (4,80 g, 8,73 mmol, 5,0 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante

2 horas a temperatura ambiente y se añadieron THF (2,5 ml), trimetilamina (basificada a pH=8), dicarbonato de di-terc-butilo (2,28 g, 10,4 mmol, 6,0 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (10:90) para proporcionar (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilpent-4-enoato de metilo (195 mg, 43 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,75-7,25 (m, 1H), 5,52-6,16 (m, 1H), 4,68-5,20 (m, 2H), 3,80-4,10 (m, 1H), 3,43-3,70 (m, 3H), 1,13-1,73 (m, 9H), 0,64-1,10 (m, 6H). LC-MS (ESI, *m/z*): 202 $[M-56+H]^+$.

A una mezcla agitada de (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilpent-4-enoato de metilo (195 mg, 0,758 mmol, 1,0 eq.) en THF (2 ml) y H_3O (1 ml) se añadió hidróxido de litio (90,7 mg, 3,79 mmol, 5,0 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h a 60 °C y después se acidificó a pH = 3 con ácido clorhídrico (1M). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para

proporcionar ácido (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilpent-4-enoico (160 mg, 86 %) como un sólido anaranjado claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 188 $[M-56+H]^+$.

A una mezcla agitada de ácido (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilpent-4-enoico (160 mg, 0,658 mmol, 1,0 eq.) en DCM (3 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para ácido (2S)-2-amino-3,3-dimetilpent-4-enoico (200,0 mg, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 144 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de ácido (2S)-2-amino-3,3-dimetilpent-4-enoico (200 mg, 1,39 mmol, 1,0 eq.) y trietilamina (565 mg, 5,58 mmol, 4,0 eq.) en MeOH (3 ml) se le añadió 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (396 mg, 2,79 mmol, 2,0 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se acidificó a pH = 4 con ácido clorhídrico (1M). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para producir ácido (2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)pent-4-enoico (100 mg, 29 %) como un aceite amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,19-9,65 (m, 1H), 5,76-6,11 (m, 1H), 4,69-5,29 (m, 2H), 4,13-4,51 (m, 1H), 1,08-1,26 (m, 6H). LC-MS (ESI, *m/z*): 240 $[M+H]^+$.

A una mezcla de ácido (2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)pent-4-enoico (107 mg, 0,451 mmol, 1,0

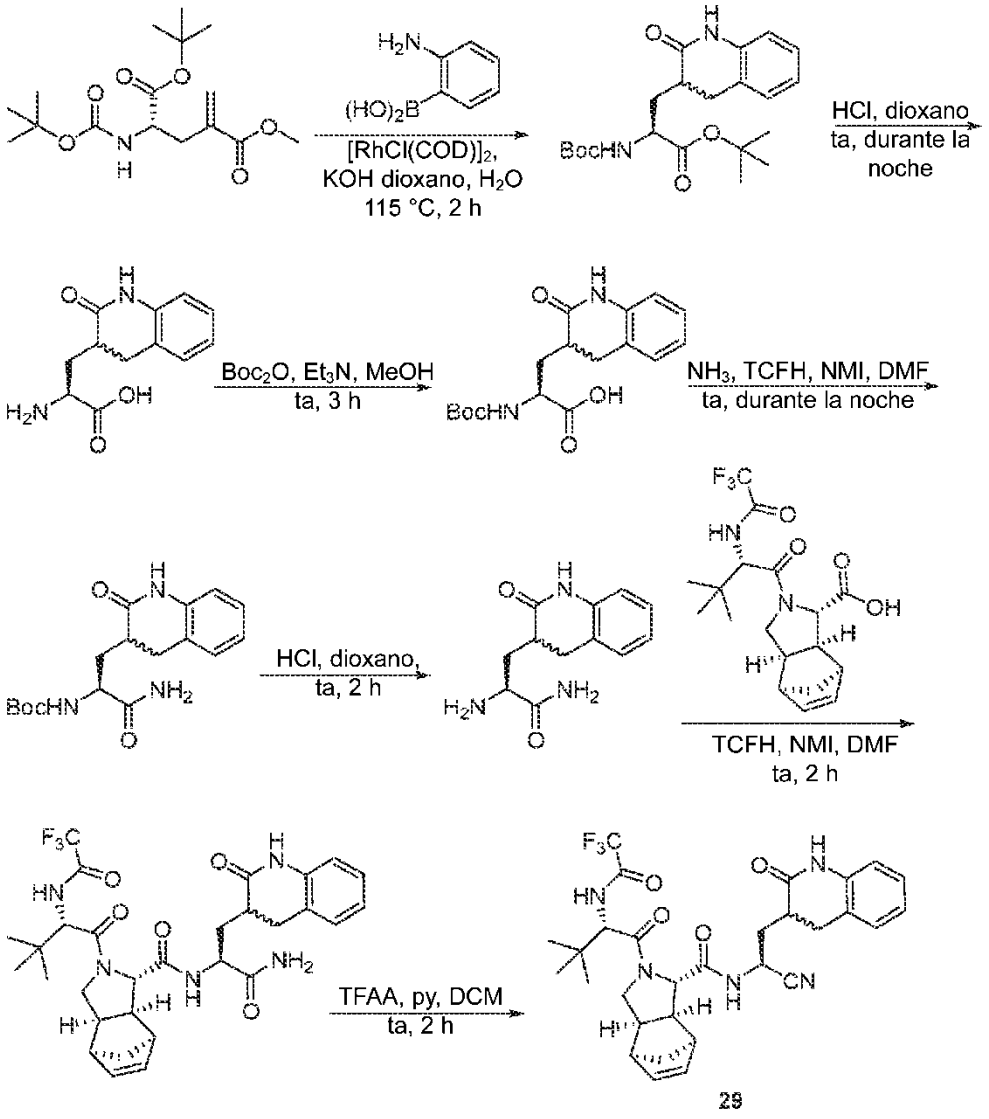
eq.) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (205 mg, 0,541 mmol, 1,2 eq.) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (349 mg, 2,70 mmol, 6,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 20 min a 0 °C, y después se añadió(2S)-2-[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-ilformamido]-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (150 mg, 0,451 mmol, 1,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. La mezcla se purificó mediante columna C18 con CH_3CN:agua (0,05 % de FA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar (2S)-2-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)pent-4-enoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (100 mg, 40 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 554 $[M+H]^+$.

A una mezcla de (2S)-2-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)pent-4-enoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida

(100 mg, 0,181 mmol, 1,0 eq.) en DCM (2 ml) se añadió piridina (57,1 mg, 0,724 mmol, 4,0 eq.) y anhídrido trifluoroacético (68,2 mg, 0,326 mmol, 1,8 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (5 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna XBridge Shield RP18 OBD, 19*250 mm, 10 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 30 % B a 47 % B en 10 min, 47 % B; longitud de onda: 254 nm; TA1 (min): 5,97) para proporcionar (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)pent-4-enoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxamida (9,3 mg, 10 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,40-9,00 (m, 2H), 7,30-7,62 (m, 1H), 5,75-6,30 (m, 3H), 4,80-5,10 (m, 3H), 4,45-4,75 (m, 1H), 3,85-4,40 (m, 1H), 3,60-3,80 (m, 1H), 3,30-3,58 (m, 1H), 3,10-3,28 (m, 3H), 2,55-3,00 (m, 3H), 2,00-2,45 (m, 3H), 1,60-1,95 (m, 2H), 1,15-1,50 (m, 2H), 0,80-1,10 (m, 6H). LC-MS (ESI, *m/z*): 536 $[M+H]^+$.

Ejemplo 29

Compuesto 29



A una solución de 5-metil (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-metilenopentanodioato de 1-(terc-butilo) (2 g, 6,07 mmol, 1,0 eq.) en dioxano (30 ml) se le añadió ácido 2-aminofenilborónico (1,66 g, 12,1 mmol, 2,0 eq.), dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio (89,8 mg,

0,18 mmol, 0,03 eq.), solución de hidróxido de potasio (0,6 ml, 1,52 mmol, 0,25 eq.), se agitó a 115 °C durante 2 horas en N_2. La reacción se inactivó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con EA (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (1:4) para proporcionar (2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)propanoato de terc-butilo (1,5 g, 57 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,13 (s, 1H), 7,01-7,24 (m, 3H), 6,82-6,92 (m, 2H), 3,86-4,12(m, 1H), 2,86-2,95 (m, 1H), 2,59-2,71 (m, 1H), 2,38-2,49 (m, 1H), 2,07-2,18 (m, 1H), 1,54-1,69 (m, 1H), 1,35-1,44 (m, 18H). LC-MS (ESI, *m/z*): 391 $[M+H]^+$.

A una solución de (2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)propanoato de terc-butilo (1,3 g, 3,33 mmol, 1,0 eq.) en dioxano (15 ml) se añadió ácido clorhídrico (15 ml, 9 mol/l en dioxano). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (2S)-2-amino-3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)propanoico (700 mg, crudo) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, *m/z*): 235 $[M+H]^+$.

A una mezcla de ácido (2S)-2-amino-3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)propanoico (700 mg,

2,99 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (10 ml) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (717 mg, 3,29 mmol, 1,1 eq.) y trietilamina (907 mg, 8,96 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)propanoico (800 mg, crudo) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, *m/z*): 335 $[M+H]^+$.

A una solución de ácido (2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)propanoico (800 mg, 2,39 mmol, 1,0 eq.) en DMF (10 ml) se le añadió hexafluorofosfato de N,N,N,N-tetrametilcloroformamidinio (4,03 g, 14,4 mmol, 6,0 eq.), NMI (4,91 g, 59,8 mmol, 25,0 eq.), NH_3 (120 ml, 0,4 mol/l en dioxano, 47,8 mmol, 20,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se sometió a cromatografía en una columna C18 con MeCN:H2O (1:4) para proporcionar ((2S)-1-amino-1-oxo-3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo (600 mg, 68 %) como un sólido amarillo pardo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,12-10,14 (m, 1H), 7,12-7,24 (m, 3H), 6,84-7,01 (m, 4H), 4,01-4,11 (m, 1H), 2,88-3,18 (m, 1H), 2,63-2,72 (m, 1H), 2,41-2,45 (m, 1H), 2,05-2,18 (m, 1H), 1,49-1,67 (m, 1H), 1,36-1,48 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 334 $[M+H]^+$.

Una solución de ((2S)-1-amino-1-oxo-3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)propan-2-il)carbamato de

terc-butilo (150 mg, 0,450 mmol, 1 eq.) en ácido clorhídrico (3 ml, 4 M en dioxano) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró a presión reducida para proporcionar (2S)-2-amino-3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)propenamida (100 mg, crudo) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, *m/z*): 234 $[M+H]^+$.

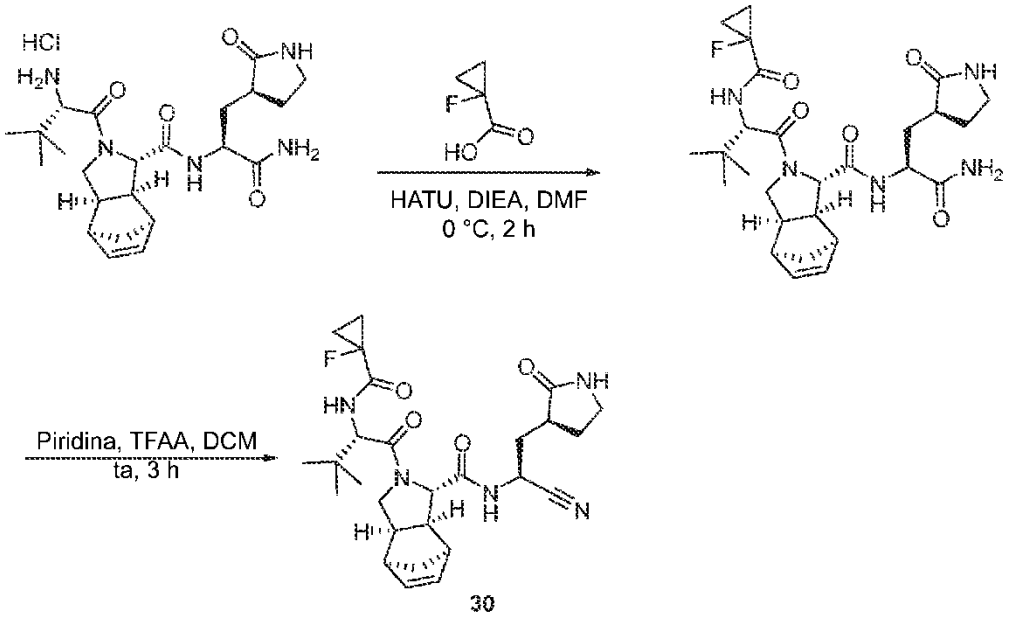
A una solución de (2S)-2-amino-3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)propanamida (100 mg, 0,43 mmol, 1,0 eq.) en DMF (3 ml) se le añadieron ácido (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (183 mg, 0,47 mmol, 1,1 eq.), hexafluorofosfato de N,N,N,N-tetrametilcloroformamidinio (156 mg, 0,56 mmol, 1,3 eq.) y NMI (176 mg, 2,15 mmol, 5,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se sometió a cromatografía en una columna C18 con agua:MeCN (3:1) para proporcionar (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((2S)-1-amino-1-oxo-3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (200 mg, 70 %) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, *m/z*): 604 $[M+H]^+$.

A una solución de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((2S)-1-amino-1-oxo-3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-

trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (90 mg, 0,15 mmol, 1,0 eq.) en DCM (30 ml) se le añadió piridina (71 mg, 0,89 mmol, 6,0 eq.) y TFAA (94 mg, 0,45 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se inactivó con agua (3 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna XBridge Shield RP18 OBD, 30*150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 ml/min; Gradiente: 45 % B a 75 % B en 7 min, 75 % B; longitud de onda: 254 nm; TA1 (min): 5,88) para proporcionar (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((1S)-1-ciano-2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)etil)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (24,7 mg, 28 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 80 °C) δ 9,86-10,07 (m, 1H), 8,29-8,84 (m, 2H), 6,81-7,24 (m, 4H), 5,98-6,18 (m, 2H), 4,90-5,13 (m, 1H), 4,39-4,52 (m, 1H), 3,98-4,18 (m, 1H), 3,17-3,68 (m, 2H), 3,01-3,03 (m, 1H), 2,88-2,98 (m, 3H), 2,68-2,81 (m, 2H), 2,50-2,52 (m, 1H), 2,29-2,43 (m, 1H), 1,82-1,97 (m, 1H), 1,38-1,47 (m, 2H), 0,51-1,04 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 586 $[M+H]^+$.

Ejemplo 30

Compuesto 30



30

A una mezcla de ácido 1-fluorociclopropan-1-carboxílico (25,9 mg, 0,249 mmol, 1,0 eq.) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (113 mg, 0,299 mmol, 1,2 eq.) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (193 mg, 1,49 mmol, 6,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 20 min a 0 °C, y después se añadió clorhidrato de (2S)-2-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (120 mg, 0,249 mmol, 1,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y

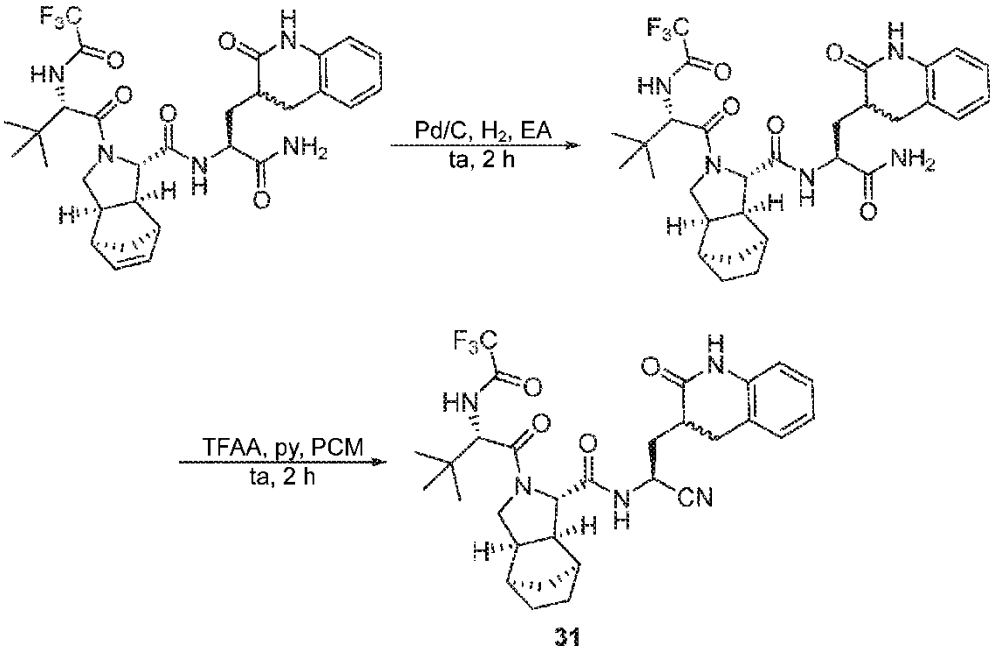
después se purificó mediante columna C18 con CH_3CN:agua (0,05 % de FA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-1-fluorociclopropano-1-carboxamida (70,0 mg, 52 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 532 $[M+H]^+$.

A una mezcla de N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-1-fluorociclopropano-1-carboxamida (70,0 mg, 0,132 mmol, 1,0 eq.) en DCM (2 ml) se le añadió piridina (41,7 mg, 0,528 mmol, 4,0 eq.) y anhídrido trifluoroacético (49,8 mg, 0,238 mmol, 1,8 eq.). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (5 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna XBridge Shield RP18 OBD, 19*250 mm, 10 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 38 % B a 68 % B en 7 min, 68 % B; longitud de onda: 254 nm; TA1 (min): 4,48) para

proporcionar (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]-4-[(2S)-2-[(1-fluorociclopropil)formamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-azatriciclo [5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxamida (29,2 mg, 42 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,60-8,90 (m, 1H), 7,30-7,60 (m, 1H), 6,90-7,20 (m, 1H), 5,90-6,40 (m, 2H), 4,80-5,00 (m, 1H), 4,40-4,65 (m, 1H), 4,00-4,25 (m, 1H), 3,55-3,80 (m, 1H), 3,35-3,55 (m, 1H), 3,10-3,25 (m, 2H), 2,90-3,00 (m, 2H), 3,70-2,90 (m, 1H), 2,30-2,45 (m, 1H), 2,05-2,30 (m, 2H), 1,60-1,95 (m, 2H), 1,30-1,60 (m, 3H), 1,00-1,30 (m, 4H), 0,70-1,00 (m, 9H). LC-MS (ESI, m/z): 514 $[M+H]^+$.

Ejemplo 31

Compuesto 31



31

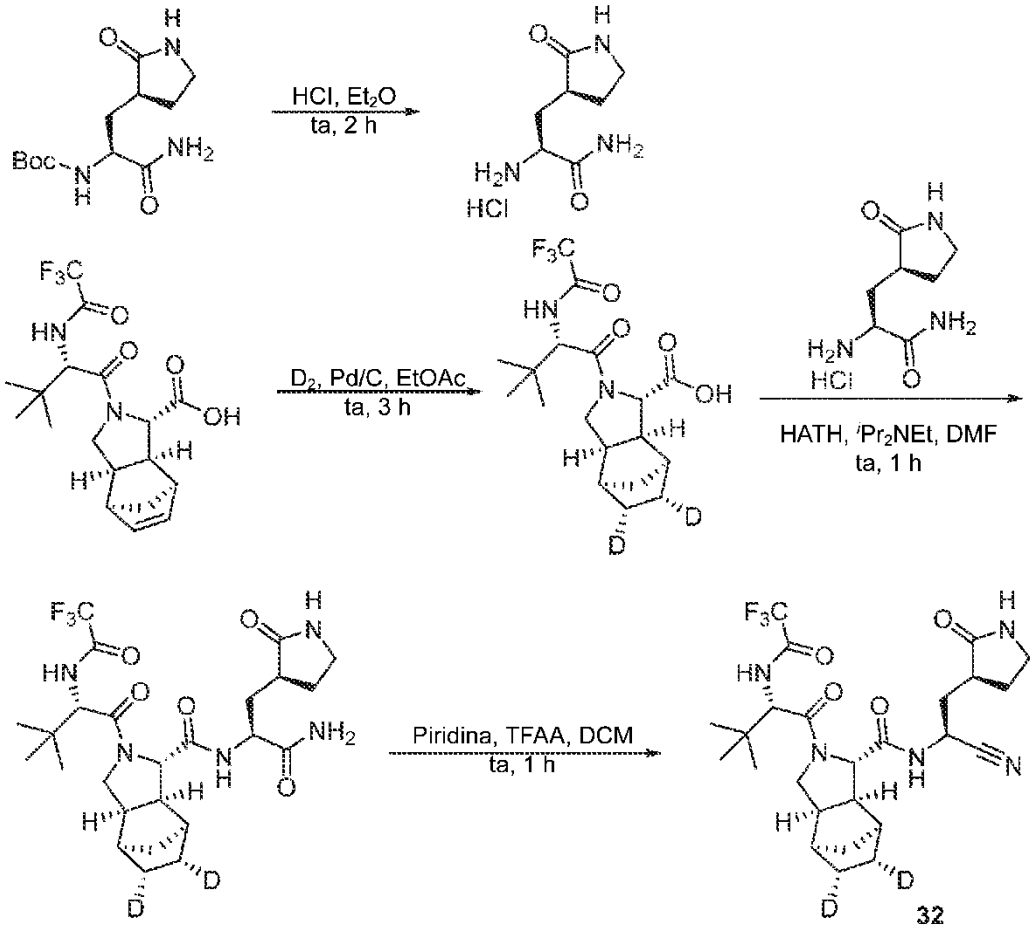
Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((2S)-1-amino-1-oxo-3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (100 mg, 0,17 mmol, 1,0 eq.), acetato de etilo (5 ml), 10 % de paladio sobre carbón activado (50 mg). El contenido del matraz se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno (3 atm). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los sólidos se filtraron. La capa orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar (1S,3aR,4R,7S,7aS)-N-((2S)-1-amino-1-oxo-3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)octahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (50 mg, 45 %) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, *m/z*): 606 $[M+H]^+$.

A una solución de (1S,3aR,4R,7S,7aS)-N-((2S)-1-amino-1-oxo-3-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)octahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (45 mg, 0,07 mmol, 1,0 eq.) en DCM (2 ml) se le añadió TFAA (31 mg, 0,15 mmol, 2,0 eq.) y piridina (24 mg, 0,3 mmol, 4,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se inactivó con agua (3 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron

en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna XBridge Shield RP18 OBD, 19*250 mm, 10 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 48 % B a 78 % B en 7 min, 78 % B; longitud de onda: 254 nm; TA1 (min): 5,67) para proporcionar (1S,3aR,4R,7S,7aS)-N-((1S)-1-ciano-2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-il)etil)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)octahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (24,1 mg, 55 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 80 °C) δ 9,96-10,00 (m, 1H), 8,83-9,01 (m, 1H), 8,64-8,66 (m, 1H), 7,10-7,16 (m, 2H), 6,84-6,90 (m, 2H), 4,93-5,08 (m, 1H), 4,61-4,72 (m, 1H), 4,46-4,56 (m, 1H), 3,75-3,81 (m, 1H), 3,58-3,64 (m, 1H), 2,93-3,07 (m, 1H), 2,51-2,80 (m, 3H), 2,30-2,48 (m, 3H), 2,10-2,22 (m, 1H), 1,82-1,94 (m, 1H), 1,37-1,55 (m, 2H), 1,19-1,34 (m, 3H), 1,03-1,17 (m, 1H), 0,85-0,99 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 588 $[M+H]^+$.

Ejemplo 32

Compuesto 32



A una mezcla de ácido (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxílico (200 mg, 0,515 mmol, 1,0 eq.) en EtOAc (5 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbón activado (80 mg). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente en deuterio. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (1S,3aR,4R,5S,6R,7S,7aS)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)octahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico-5,6-d_2 (190 mg, 91 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ

12,73 (br, 1H), 9,14-9,61 (m, 1H), 4,69-4,84 (m, 1H), 4,41-4,59 (m, 1H), 3,76-3,88 (m, 1H), 3,43-3,67 (m, 1H), 2,53-2,82 (m, 2H), 2,26-2,41 (m, 1H), 2,13-2,24 (m, 1H), 1,35-1,54 (m, 2H), 1,15-1,31 (m, 2H), 0,93-1,06 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 393 $[M+H]^+$.

A una mezcla de ácido (1S,3aR,4R,5S,6R,7S,7aS)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)octahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico-5,6-d_2 (144 mg, 0,366 mmol, 1,0 eq.) y hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (167 mg, 0,439 mmol, 1,2 eq.) en DMF (3 ml) se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (284 mg, 2,20 mmol, 6,0 eq.) a 0 °C. Después de agitar durante 15 min a 0 °C, se añadió clorhidrato de (2S)-2-amino-3- [(3S)-2-oxopirrolidin-3-il] propanamida (76,0 mg, 0,366 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se purificó mediante columna C18 con CH_3CN:agua (0,05 % de TFA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar (1S,3aR,4R,5S,6R,7S,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)octahidro-1H-4,7-metanoisoindol-5,6-d_2-1-carboxamida (160 mg, 75 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 546 $[M+H]^+$.

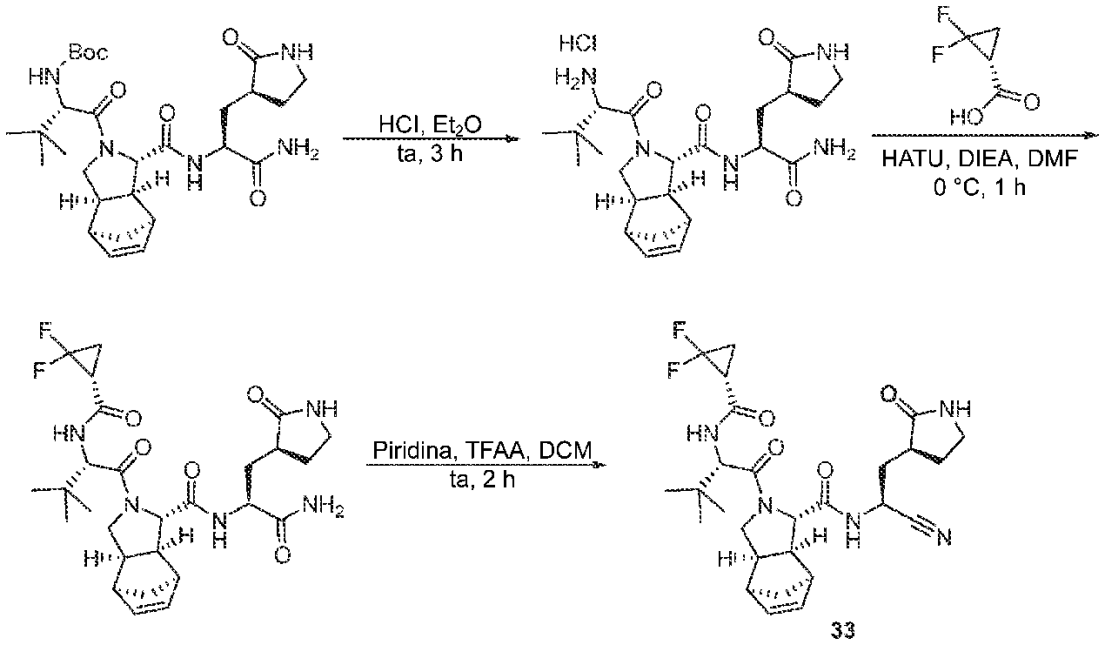
A una mezcla de (1S,3aR,4R,5S,6R,7S,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-

((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)octahidro-1H-4,7-metanoisoindol-5,6-d_2-1-carboxamida (160 mg, 0,293 mmol, 1,0 eq.) en DCM (5 ml) se añadió piridina (139 mg, 1,76 mmol, 6,0 eq.) y anhídrido trifluoroacético (136 mg, 0,645 mmol, 2,2 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir después el producto en crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna preparatoria XBridge fenil OBD, 19 x 250 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,05 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 42 % B a 72 % B en 7 min, 72 % B; longitud de onda: 254 nm; TA: 5 min) para proporcionar (1S,3aR,4R,5S,6R,7S,7aS)-N-((S)-1-ciano-2-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)etil)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)octahidro-1H-4,7-metanoisoindol-5,6-d^2-1-carboxamida (45,4 mg, 28 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,85-9,10 (m, 1H), 8,56-8,80 (m, 1H), 7,32-7,60 (m, 1H), 4,80-4,95 (m, 1H), 4,60-4,75 (m, 1H), 4,45-4,58 (m, 1H), 3,75-3,88 (m, 1H), 3,55-3,73 (m, 1H), 3,10-3,22 (m, 2H), 2,50-2,70 (m, 1H), 2,25-2,48 (m, 3H), 2,06-2,24 (m, 3H), 1,60-1,90

(m, 2H), 1,35-1,58 (m, 2H), 1,20-1,34 (m, 1H), 1,05-1,19 (m, 1H), 0,78-1,04 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 528 $[M+H]^+$.

Ejemplo 33

Compuesto 33



A una mezcla de ácido (R)-2,2-difluorociclopropan-1-carboxílico (49,1 mg, 0,403 mmol, 1,0 eq.) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (183 mg, 0,484 mmol, 1,2 eq.) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (312 mg, 2,41 mmol, 6,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 20 min a 0 °C, después se añadió clorhidrato de (2S)-2-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-

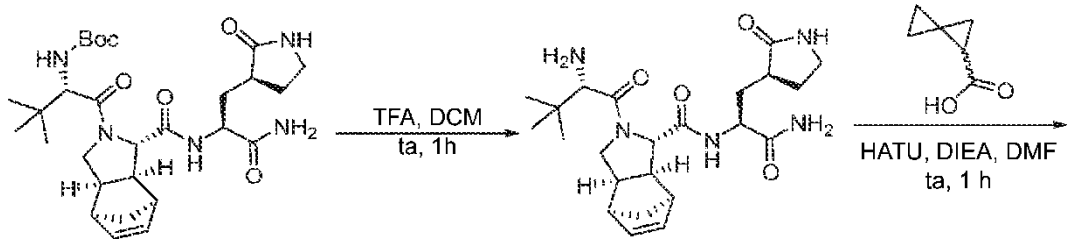
3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (194 mg, 0,403 mmol, 1,0 eq.) a 0 °C durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se purificó mediante columna C18 con CH_3CN:agua (0,05 % de FA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-2-((R)-2,2-difluorociclopropano-1-carboxamido)-3,3-dimetilbutanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (160 mg, 72 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 550 $[M+H]^+$.

A una mezcla de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-2-((R)-2,2-difluorociclopropano-1-carboxamido)-3,3-dimetilbutanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (160 mg, 0,291 mmol, 1,0 eq.) en DCM (2 ml) se le añadió piridina (92,1 mg, 1,16 mmol, 4,0 eq.) y anhídrido trifluoroacético (110 mg, 0,524 mmol, 1,8 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (5 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna preparatoria XBridge OBD C18, 19*250 mm, 5 µm; Fase móvil

A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 38 % B a 68 % B en 7 min, 68 % B; longitud de onda: 254 nm; TA1 (min): 4,95) para proporcionar(1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-ciano-2-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)etil)-2-((S)-2-((R)-2,2-difluorociclopropano-1-carboxamido)-3,3-dimetilbutanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (47,0 mg, 30 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,55-8,75 (m, 1H), 8,05-8,30 (m, 1H), 7,30-7,60 (m, 1H), 5,80-6,30 (m, 2H), 4,80-5,00 (m, 1H), 4,40-4,60 (m, 1H), 3,90-4,15 (m, 1H), 3,45-3,75 (m, 2H), 3,05-3,30 (m, 2H), 2,95-3,00 (m, 1H), 2,85-2,95 (m, 3H), 2,60-2,85 (m, 1H), 2,30-2,50 (m, 1H), 2,05-2,30 (m, 2H), 1,80-2,00 (m, 1H), 1,60-1,80 (m, 3H), 1,30-1,50 (m, 2H), 0,80-1,00 (m, 9H). LC-MS (ESI, m/z): 532 $[M+H]^+$.

Ejemplo 34

Compuesto 34





34

A una mezcla agitada de N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamato de terc-butilo (220 mg, 0,403 mmol, 1,0 eq.) en DCM (6 ml) se añadió ácido trifluoroacético (2 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para producir (2S)-2-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (179 mg, crudo) como un aceite marrón. LC-MS (ESI, *m/z*): 379 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de ácido espiro[2.2]pentan-1-carboxílico (47,3 mg, 0,422 mmol, 1,05 eq.) y hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (183 mg, 0,482 mmol, 1,2 eq.) en DMF (5 ml) se añadió N-etil-N-isopropipropan-2-amina (415 mg, 3,21 mmol, 8,0 eq.) a 0 °C. Después de agitar durante 20 min

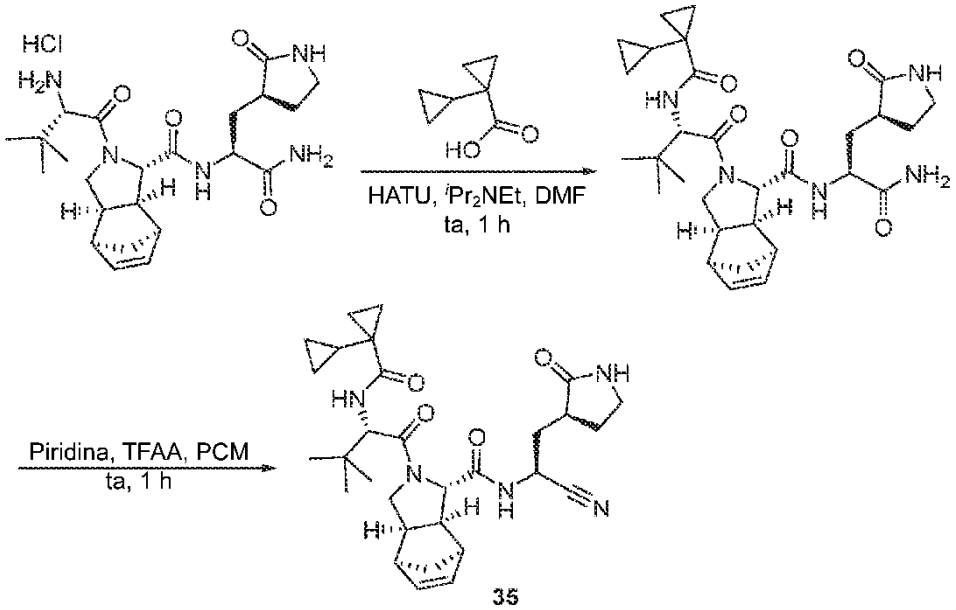
a 0 °C, se añadió (2S)-2-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (179 mg, 0,402 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El producto en crudo se purificó mediante columna C18 con CH_3CN:agua (0,05 % de TFA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]espiro[2.2]pentano-1-carboxamida (145 mg, 65 %) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 540 $[M+H]^+$

A una mezcla agitada de N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]espiro[2,2]pentano-1-carboxamida (120 mg, 0,222 mmol, 1,0 eq.) en DCM (4 ml) se le añadió piridina (66,8 mg, 0,844 mmol, 3,8 eq.) y anhídrido trifluoroacético (38,8 mg, 0,400 mmol, 1,8 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto en crudo. El producto

crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna preparatoria XBridge OBD C18, 19*250 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 38 % B a 68 % B en 7 min, 68 % B; longitud de onda: 254 nm; TA1 (min): 4,78) para proporcionar (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-{spiro[2.2]pentan-1-ilformamido}butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxamida (34,8 mg, 29 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,50-8,83 (m, 1H), 7,28-7,70 (m, 2H), 5,84-6,25 (m, 2H), 4,65-5,00 (m, 1H), 4,25-4,64 (m, 1H), 3,81-4,24 (m, 1H), 3,40-3,80 (m, 2H), 3,10-3,39 (m, 2H), 2,97-3,05 (m, 1H), 2,80-2,96 (m, 2H), 2,62-2,79 (m, 1H), 2,44-2,23 (m, 1H), 2,00-2,43 (m, 3H), 1,61-1,90 (m, 2H), 1,34-1,50 (m, 2H), 1,00-1,33 (m, 2H), 0,70-0,99 (m, 12H), 0,47-0,69 (m, 1H). LC-MS (ESI, *m/z*): 522 $[M+H]^+$.

Ejemplo 35

Compuesto 35



35

A una mezcla de ácido [1,1'-bi(ciclopropan)]-1-carboxílico (47,0 mg, 0,367 mmol, 1,0 eq.) y hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (168 mg, 0,440 mmol, 1,2 eq.) en DMF (3 ml) se añadió N-etil-N-isopropipropan-2-amina (285 mg, 2,20 mmol, 6,0 eq.) a 0 °C. Después de agitar durante 15 min a 0 °C, se añadió clorhidrato de (2S)-2-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (177 mg, 0,367 mmol, 1,0 eq.). El resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se purificó mediante columna C18 con CH_3CN:agua (0,05 % de TFA). El compuesto deseado se concentró a presión reducida para proporcionar N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4-

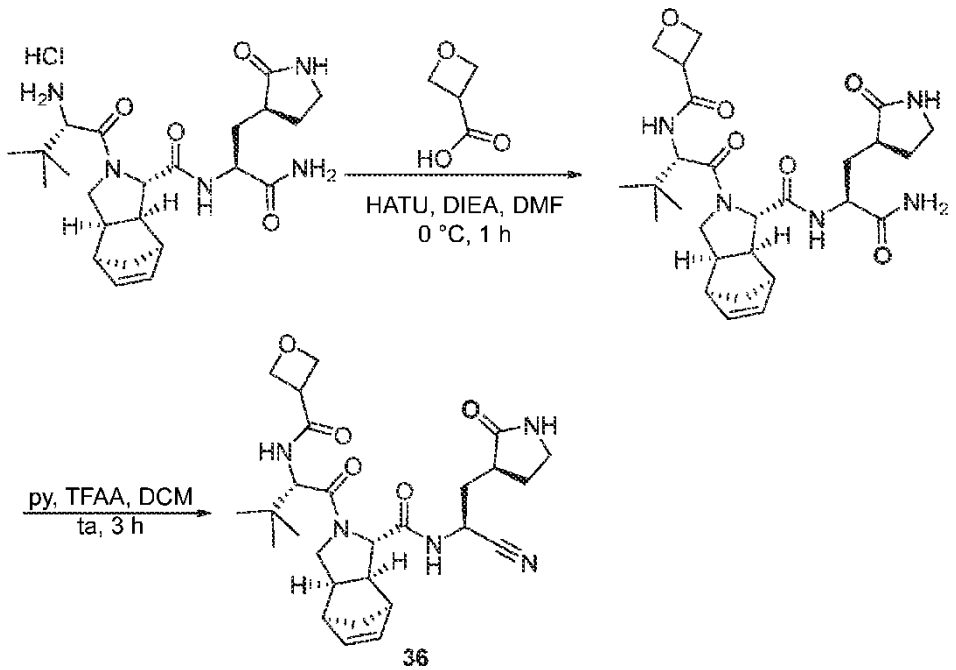
azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-[1,1'-bi(ciclopropan)]-1-carboxamida (180 mg, 81 %) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, *m/z*): 554 $[M+H]^+$.

A una mezcla de N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-[1,1'-bi(ciclopropan)]-1-carboxamida (180 mg, 0,325 mmol, 1,0 eq.) en DCM (5 ml) se añadió piridina (103 mg, 1,30 mmol, 4,0 eq.) y anhídrido trifluoroacético (123 mg, 0,585 mmol, 1,8 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna preparatoria XBridge OBD C18, 19 x 250 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 40 % B a 70 % B en 7 min, 70 % B; longitud de onda: 254 nm; TA: 5,32 min) para proporcionar (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-{[1,1'-bi(ciclopropano)]-1-ilformamido}-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxamida (62,4 mg, 35 %) como un sólido blanco.

^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,60-8,85 (m, 1H), 7,32-7,60 (m, 1H), 6,84-7,13 (m, 1H), 5,90-6,20 (m, 2H), 4,60-4,98 (m, 1H), 4,40-4,53 (m, 1H), 3,96-4,20 (m, 1H), 3,55-3,77 (m, 1H), 3,38-3,54 (m, 1H), 3,10-3,25 (m, 2H), 3,00-3,05 (m, 1H), 2,78-2,99 (m, 2H), 2,60-2,77 (m, 1H), 2,30-2,42 (m, 1H), 2,05-2,29 (m, 2H), 1,63-1,89 (m, 2H), 1,30-1,45 (m, 2H), 1,15-1,29 (m, 1H), 0,85-1,10 (m, 10H), 0,70-0,84 (m, 1H), 0,32-0,65 (m, 4H), 0,05-0,20 (m, 2H). LC-MS (ESI, *m/z*): 536 $[M+H]^+$.

Ejemplo 36

Compuesto 36



36

A una mezcla agitada de ácido oxetan-3-carboxílico (40,7 mg, 0,399 mmol, 1,1 eq.) y hexafluorofosfato de o-(7-

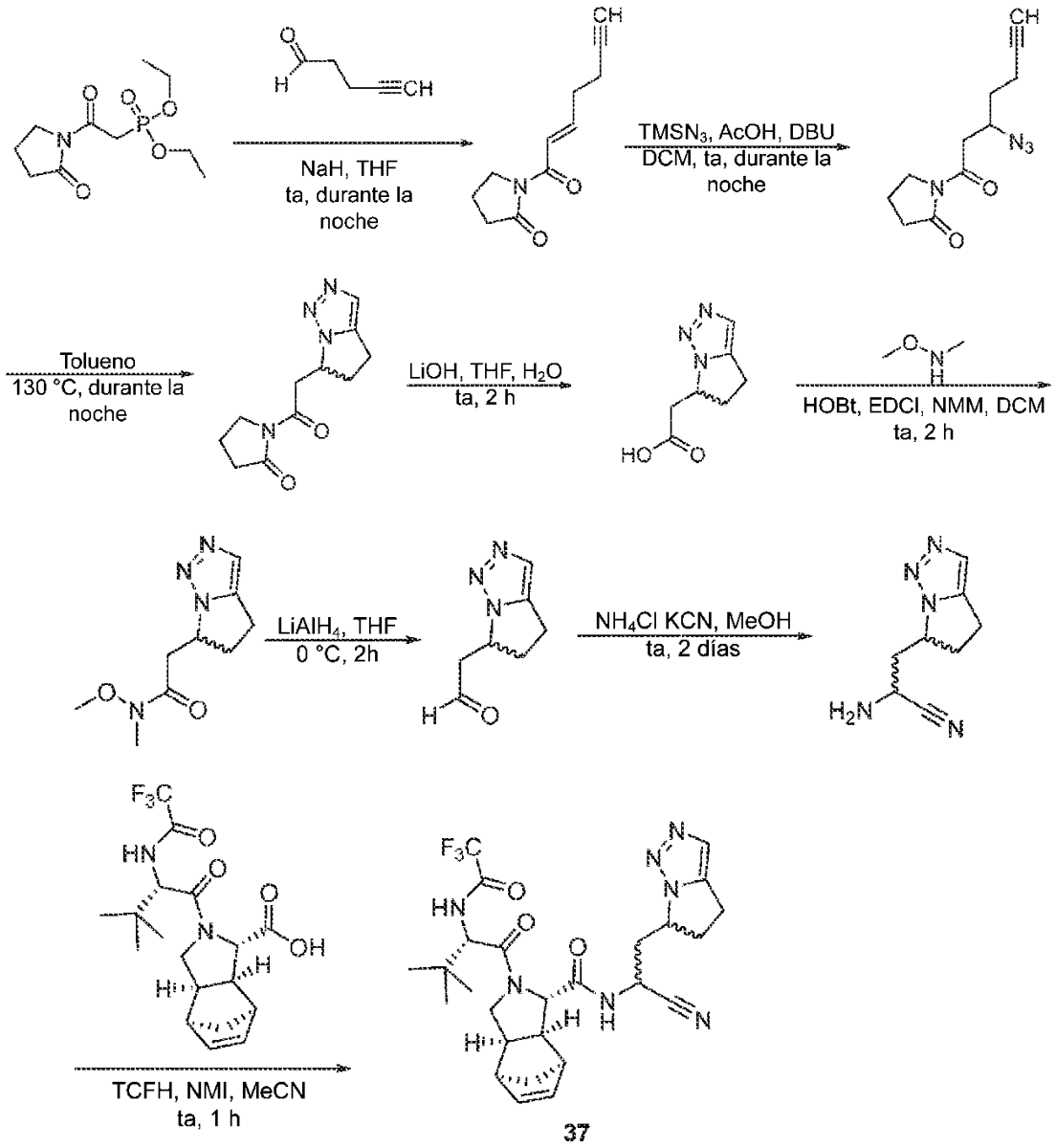
azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (165 mg, 0,436 mmol, 1,2 eq.) en DMF (4 ml) se añadió N-etil-N-isopropipropan-2-amina (281 mg, 2,17 mmol, 6,0 eq.). La mezcla se agitó durante 10 min a 0 °C y se añadió clorhidrato de (2S)-2-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (175 mg, 0,363 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se purificó mediante columna C18 con CH_3CN:agua (0,05 % de FA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]oxetano-3-carboxamida (170 mg, 83 %) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, *m/z*): 530 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]oxetano-3-carboxamida (170 mg, 0,321 mmol, 1,0 eq.) en DCM (3 ml) se le añadió piridina (101 mg, 1,28 mmol, 4,0 eq.) y anhídrido trifluoroacético (155 mg, 0,738 mmol, 2,3 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las

capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparatoria con las siguientes(columna: columna preparatoria XBridge fenil OBD, 19*250 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 30 % B a 60 % B en 7 min, 60 % B; longitud de onda: 254 nm; TA1 (min): 6) para proporcionar (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(oxetan-3-ilformamido)butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxamida (54,2 mg, 32 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,57-8,65 (m, 1H), 7,58-7,65 (m, 1H), 7,30-7,55 (m, 1H), 6,09-6,14 (m, 1H), 5,90-5,96 (m, 1H), 4,83-4,92 (m, 1H), 4,53-4,75 (m, 3H), 4,44-4,52 (m, 2H), 3,92-4,20 (m, 1H), 3,75-3,92 (m, 1H), 3,58-3,67 (m, 1H), 3,50-3,58 (m, 1H), 3,07-3,21 (m, 2H), 2,97-3,02 (m, 1H), 2,83-2,97 (m, 2H), 2,64-2,83 (m, 1H), 2,26-2,40 (m, 1H), 2,04-2,19 (m, 2H), 1,60-1,81 (m, 2H), 1,33-1,42 (m, 2H), 0,80-0,90 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 512 $[M+H]^+$.

Ejemplo 37

Compuesto 37



A una mezcla de 2-oxo-2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilfosfonato de dietilo (Gansauer et al., Ang. Chem. Int. Ed. (2009) 48(47), 8882-8885, S8882/1-S8882/32; 5,29 g, 20,1 mmol, 1,1 eq.) en THF (50 ml) se añadió hidruro de sodio (804 mg, 20,1 mmol, 1,1 eq., 60 % en aceite mineral) a 0 °C. Después de agitar durante 20 min a 0 °C, se añadió una mezcla de pent-4-inal (1,50 g, 18,3 mmol, 1,0 eq.) en DCM (5 ml). La mezcla se agitó durante la noche a ta. La reacción se

inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se diluyó con DCM (60 ml) y se preparó en una suspensión con malla de gel de sílice de 100~200 (3 g). La suspensión se cargó en una columna después de eliminar el DCM. La muestra se purificó por cromatografía en columna (tamaño de columna 5 x 24 cm, volumen de columna: 300 ml, cantidad de tamaño de gel de sílice (malla 100 ~200): 120 g) y se eluyó con EtOAc:PE (0 %~50 % durante 30 min). Las fracciones recogidas: Las fracciones de 33 %-35 % de EtOAc/PE se eligieron como las fracciones puras. Esas fracciones se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 1-[(2E)-hept-2-en-6-inoil]pirrolidin-2-ona (2,00 g, 55 %) como un aceite amarillo claro. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 7,28-7,37 (m, 1H), 7,06-7,19 (m, 1H), 3,80-3,91 (m, 2H), 2,57-2,67 (m, 2H), 2,45-2,56 (m, 2H), 2,32-2,42 (m, 2H), 1,95-2,14 (m, 3H). LC-MS (ESI, *m/z*): 192 $[M+H]^+$.

A una mezcla de trimetilsilil azida (6,02 g, 52,3 mmol, 5,0 eq.) en DCM (50 ml) se añadió ácido acético (3,14 g, 52,3 mmol, 5,0 eq.). La mezcla se agitó durante 20 min a temperatura ambiente y se añadieron 1-[(2E)-hept-2-en-6-inoil]pirrolidin-2-ona (2,00 g, 10,5 mmol, 1,0 eq.) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (318 mg, 2,09 mmol,

0,2 eq.) en DCM (50 ml). La mezcla se agitó durante la noche a ta. La reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se diluyó con DCM (60 ml) y se preparó en una suspensión con malla de gel de sílice de 100 ~200 (5 g). La suspensión se cargó a una columna después de retirar el DCM. La muestra se purificó por cromatografía en columna (tamaño de columna 5 x 24 cm, volumen de columna: 300 ml, cantidad de tamaño de gel de sílice (malla 100 ~200): 120 g) y se eluyó con EtOAc:PE (0 %~50 % durante 30 min). Las fracciones recogidas: Las fracciones de 33 %-35 % de EtOAc/PE se eligieron como las fracciones puras. Esas fracciones se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 1-(3-azidohept-6-inoil)pirrolidin-2-ona (2,4 g, 96 %) como un aceite amarillo claro. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 4,05-4,22 (m, 1H), 3,78-3,96 (m, 2H), 3,15-3,28 (m, 1H), 2,98-3,10 (m, 1H), 2,55-2,66 (m, 2H), 2,31-2,46 (m, 2H), 1,93-2,17 (m, 3H), 1,64-1,85 (m, 2H). LC-MS (ESI, *m/z*): 235 $[M+H]^+$.

Una solución de 1- (3-azidohept-6-inoil) pirrolidin-2-ona (2,40 g, 10,2 mmol, 1,0 $CDCl_3$) en tolueno (20 ml) se agitó durante la noche A 130 °C. La mezcla se

concentró a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se diluyó con DCM (0 ml) y se preparó en una suspensión con malla de gel de sílice de 100~200 (5 g). La suspensión se cargó a una columna después de retirar el DCM. La muestra se purificó por cromatografía en columna (tamaño de columna 5 x 24 cm, volumen de columna: 300 ml, cantidad de tamaño de gel de sílice (malla 100 ~200): 120 g) y se eluyó con MeOH:DCM (0 %~5 % durante 20 min). Las fracciones recogidas: Las fracciones de 2 %-3 % de MeOH:DCM se eligieron como las fracciones puras. Esas fracciones se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 1- (2- {4H, 5H, 6H-pirrolo [1,2-c] [1,2,3] triazol-6-il} acetil) pirrolidin-2-ona (2,20 g, 73 %) como un semisólido marrón. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 7,38 (s, 1H), 5,00-5,11 (m, 1H), 3,78-3,91 (m, 3H), 3,28-3,40 (m, 1H), 3,04-3,17 (m, 1H), 2,87-2,99 (m, 2H), 2,57-2,64 (m, 2H), 2,44-2,55 (m, 1H), 2,02-2,13 (m, 2H). LC-MS (ESI, *m/z*): 235 $[M+H]^+$.

A una mezcla de 1-(2-{4H,5H,6H-pirrolo[1,2-c][1,2,3]triazol-6-il}acetil)pirrolidin-2-ona (1,00 g, 4,27 mmol, 1,0 eq.) en THF (5 ml):agua (5 ml) se añadió hidróxido de litio (307 mg, 12,8 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el THF, y se ajustó a pH = 6 con HCl (2 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (5 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se

lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir ácido 4H,5H,6H-pirrolo[1,2-c][1,2,3]triazol-6-ilacético (600 mg, crudo) como un semisólido amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 168 $[M+H]^+$.

A una mezcla de 4H, 5H, 6H-pirrolo [1,2-c] [1,2,3] triazol-6-ilacético (600 mg, 3,59 mmol, 1,0 eq.) en DCM (15 ml) se le añadió clorhidrato de N, o-dimetilhidroxilamina (350 mg, 3,59 mmol, 1,0 eq.), 1-hidroxibenzotriazol (485 mg, 3,59 mmol, 1,0 eq.), clorhidrato de 1- (3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (757 mg, 3,95 mmol, 1,1 eq.) y N-metilmorfina (1,09 g, 10,77 mmol, 3,0 eq.) a ta. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (30 ml). La mezcla se extrajo con DCM (4 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto en crudo. El producto en crudo se diluyó con DCM (30 ml) y se preparó en una suspensión con malla de gel de sílice de 100~200 (3 g). La suspensión se cargó a una columna después de retirar el DCM. La muestra se purificó por cromatografía en columna (tamaño de columna 5 x 24 cm, volumen de columna: 300 ml, cantidad de tamaño de gel de sílice (malla 100 ~200): 120 g) y se eluyó con MeOH:DCM (0 %~10 % durante 20 min). Las

fracciones recogidas: Las fracciones de 3 % de MeOH:DCM se eligieron como las fracciones puras. Esas fracciones se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar N-metoxi-N-metil-2-{4H,5H,6H-pirrolo[1,2-c][1,2,3]triazol-6-il}acetamida (340 mg, 40 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 7,43 (s, 1H), 4,91-5,05 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,46-3,56 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,08-3,20 (m, 1H), 2,80-2,98 (m, 3H), 2,45-2,59 (m, 1H). LC-MS (ESI, *m/z*): 211 $[M+H]^+$.

A una mezcla de N-metoxi-N-metil- 2- {4H, 5H, 6H-pirrolo [1,2-c] [1,2,3] triazol-6-il} acetamida (300 mg, 1,43 mmol, 1,0 eq.) en THF (6 ml) se le añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio (0,68 ml, 1,71 mmol, 1,2 eq., 2,5 M en THF) a 0 °C en nitrógeno. La mezcla se agitó durante 2 h a 0 °C. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml). La mezcla se extrajo con cloroformo:alcohol isopropílico (5/1, 4 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir ácido 2-{4H,5H,6H-pirrolo[1,2-c][1,2,3]triazol-6-il}acetaldehido (216 mg, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 152 $[M+H]^+$.

A una mezcla de 2- {4H, 5H, 6H-pirrolo [1,2-c] [1,2,3] triazol-6-il} acetaldehído (216 mg, 1,43 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (5 ml) se le añadió cloruro de amonio (153 mg,

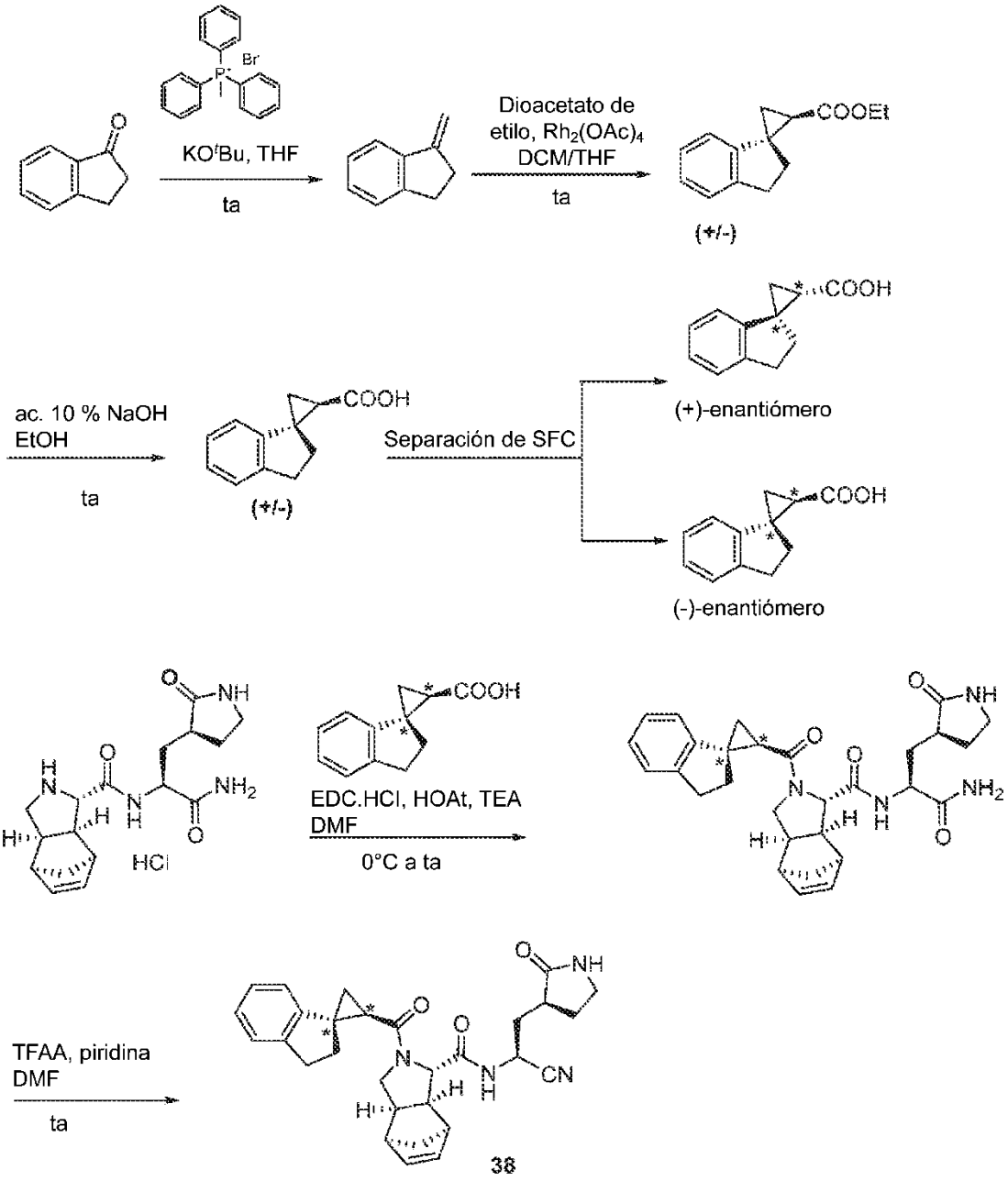
2,86 mmol, 2,0 eq.). Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, se añadió cianuro potásico (140 mg, 2,14 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó durante 2 días a temperatura ambiente y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para eliminar el MeOH. El residuo se diluyó con DCM (5 ml) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2-amino-3- {4H, 5H, 6H-pirrolo [1,2-c] [1,2,3] triazol-6-il} propanonitrilo (190 mg, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 178 $[M+H]^+$.

A una mezcla de ácido (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-carboxílico (416 mg, 1,07 mmol, 1,0 eq.), 2-amino-3-{4H,5H,6H-pirrolo[1,2-c][1,2,3]triazol-6-il}propanonitrilo (190 mg, 1,07 mmol, 1,0 eq.) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametilcloroformamidinio (391 mg, 1,39 mmol, 1,3 eq.) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió N-metilimidazol (880 mg, 10,7 mmol, 10,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para eliminar después el EtOAc. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con MeOH:DCM (8/92) para obtener el producto

en crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Xselect CSH C18 OBD 30 x 150 mm 5 µm, n; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 ml/min; Gradiente: 25 % B a 45 % B en 8 min, 45 % B; longitud de onda: 254/220 nm; TA: 6,7 min) para proporcionar (1R,2S,3S,6R,7S)-N-(1-ciano-2-{4H,5H,6H-pirrolo[1,2-c][1,2,3]triazol-6-il}etil)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxamida (56,0 mg, 9 %) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, *m/z*): 548 $[M+H]^+$.

Ejemplo 38

Compuesto 38



Se asignan provisionalmente centros quirales indicados con "*".

A una suspensión de 2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (4,0 g, 30,3 mmol, 1 eq.) y bromuro de metiltrifenilfosfonio (16,2 g, 45,4 mmol, 2 eq.) en THF (52 ml) se le añadió gota a gota una solución de tBuOK (6,8 g, 60,5 mmol, 2 eq.) en

THF (27 ml) durante un período de 2 horas. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en hexano. La mezcla se filtró a través de un tapón de sílice-gel y se enjuagó con hexano para obtener 1-metileno-2,3-dihidro-1H-indeno (2,8 g, 71 %) como un líquido incoloro.

A una solución de 1-metileno-2,3-dihidro-1H-indeno (2 g, 15,4 mmol, 1 eq.) y $Rh_2(OAc)_4$ (69 mg, 0,153 mmol, 0,01 eq.) en DCM (6 ml) se añadió una solución de diazoacetato de etilo (4,05 ml, 38,4 mmol, 2,5 eq.) en THF (4 ml) durante un período de 1 hora. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente de EA (0 a 2 %) en PE y mediante HPLC preparatoria (columna: KROMOSIL-C18, 25×150 mm 7 um; Fase móvil A: 10 mM NH_4HCO_3 en agua, fase móvil B: ACN; velocidad de flujo: 22 ml/min; Eluyente isocrático: 70 % B) para producir 2',3'-dihidroespiro[ciclopropan-1,1'-indeno]-2-carboxilato de trans etilo (650 mg, 19 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,18-7,24 (m, 1H), 7,11-7,17 (m, 2H), 6,85-6,92 (m, 1H), 4,10 (q, 2H), 2,85-3,02 (m, 2H), 2,13 (t, 2H), 2,03 (t, 1H), 1,45-1,52 (m, 2H), 1,18 (t, 3H). LC-MS (ESI, *m/z*): 217 $[M+H]^+$.

También se obtuvieron 250 mg de 2',3'-dihidroespiro[ciclopropan-1,1'-indeno]-2-carboxilato de cis etilo.

A una solución de 2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de trans etilo (350 mg, 1,62 mmol, 1 eq.) en EtOH (3,7 ml) se le añadió una solución acuosa de NaOH al 10 % (2,7 ml, 6,17 mmol, 4 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con Et_2O (3 x 5 ml). La fase acuosa se acidificó con HCl 1 M y se extrajo con EA (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir ácido trans 2',3'-dihidroespiro[ciclopropan-1,1'-inden]-2-carboxílico (300 mg, 98 %) como un sólido blanco.

ácido trans 2',3'-dihidroespiro[ciclopropan-1,1'-inden]-2-carboxílico (450 mg) se purificó mediante SFC preparatoria usando las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak AD-H, 4,6*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: CO_2, Fase móvil B: MeOH; Velocidad de flujo: 60 g/min; gradiente: isocrático 15 % B; temperatura de columna: 30 °C; Contrapresión: 100 bares La purificación dio como resultado ácido (1S*,2S*)-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-indeno]-2-carboxílico (210 mg) y ácido (1R*,2R*)-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-indeno]-2-carboxílico (180 mg).

Ácido (1S*,2S*)-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-indeno]-2-carboxílico: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,99 (brs, 1H), 7,18-7,25 (m, 1H), 7,10-7,17 (m, 2H), 6,82-6,88 (m, 1H), 2,88-3,20 (m, 2H), 2,08-2,22 (m, 2H), 1,88-1,95 (m, 1H), 1,38-1,48 (m, 2H). $[\alpha]^{25}_D$: +444,3° (c 0,1, MeOH). SFC: Chiralpak IG, 4,6*150 mm, 5 µm, 30 °C, cosolvente: MeOH, mantener 7 min al 10 %, Rt: 2,21 min.

Ácido (1R*,2R*)-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-indeno]-2-carboxílico: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,10 (brs, 1H), 7,18-7,24 (m, 1H), 7,10-7,17 (m, 2H), 6,82-6,87 (m, 1H), 2,90-3,00 (m, 2H), 2,10-2,22 (m, 2H), 1,90-1,94 (m, 1H), 1,38-1,45 (m, 2H). $[\alpha]^{25}_D$: -335,9° (c 0,1, MeOH). SFC: Chiralpak IG, 4,6*150 mm, 5 µm, 30 °C, cosolvente: MeOH, mantener 7 min al 10 %, Rt: 2,89 min.

A una solución de clorhidrato de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (120 mg, 0,325 mmol, 1,0 eq.) en DMF (1,0 ml) enfriada a 0 °C se añadieron (1R*,2R*)-2',3'-dihidroespiro[ciclopropan-1,1'-inden]-2-carboxílico (61 mg, 0,324 mmol, 1,0 eq.), EDC-HCl (122 mg, 0,637 mmol, 2,0 eq.), HOAt (43 mg, 0,320 mmol, 1,0 eq.) y NEt3 (0,170 ml, 1,28 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EA (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron

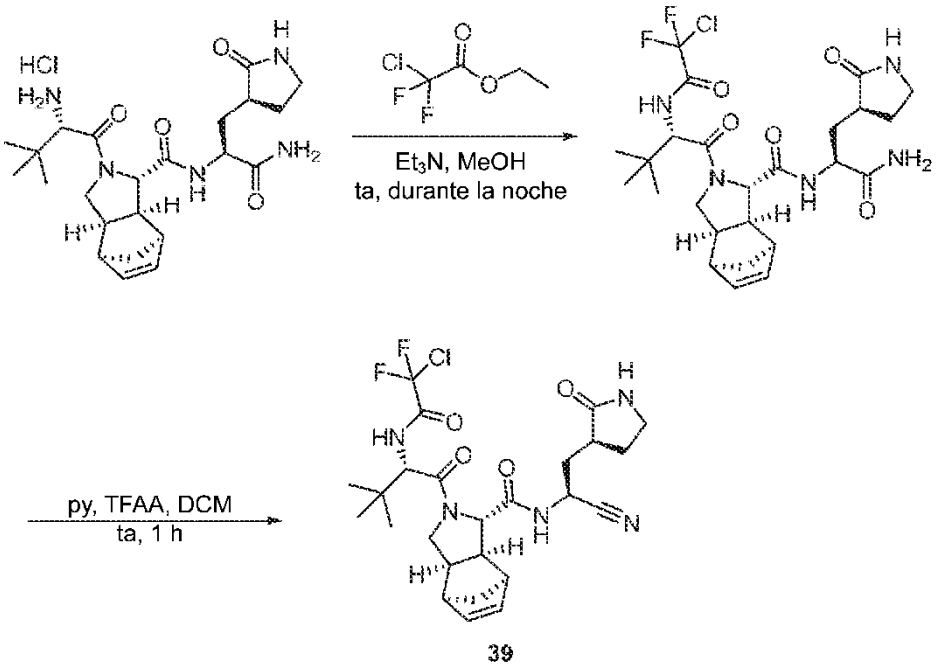
y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (columna de 12 g) usando un gradiente de MeOH (1 a 10 %) en DCM para obtener (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((1R*, 2R*)-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-indeno]-2-carbonil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (100 mg, 61 %) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, *m/z*): 503 $[M+H]^+$.

A una solución de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((1R*,2R*)-2',3'-dihidroespiro[ciclopropan-1,1'-inden]-2-carbonil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (80 mg, 0,159 mmol, 1,0 eq.) en DMF (0,8 ml) se le añadieron piridina (0,038 ml, 0,470 mmol, 3,0 eq.) y TFAA (0,040 ml; 0,318 mmol, 2,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EA (3x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel C18 (columna de 12 g) mediante el uso de bicarbonato/ACN de amonio al 0,01 % y mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (columna de 12 g) con un gradiente de MeOH (1 a 10 %) en DCM para obtener (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-ciano-2-((S)-2-oxopirrolidin-3-

il)etil)-2-((1R*,2R*)-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-indeno]-2-carbonil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (25 mg, 35 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 360K, DMSO-d_6) δ 8,25-8,55 (m, 1H), 7,00-7,42 (m, 4H), 6,70-6,88 (m, 1H), 5,85-6,22 (m, 2H), 4,25-4,95 (m, 1H), 3,98-4,12 (m, 1H), 3,31-3,67 (m, 1H), 3,00-3,22 (m, 4H), 2,70-2,95 (m, 5H), 2,30-2,42 (m, 1H), 1,94-2,22 (m, 4H), 1,68-1,90 (m, 2H), 1,20-1,55 (m, 5H). LCMS (ESI, m/z): 485 $[M+H]^+$.

Ejemplo 39

Compuesto 39



39

A una mezcla de clorhidrato de (2S)-2-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-4-

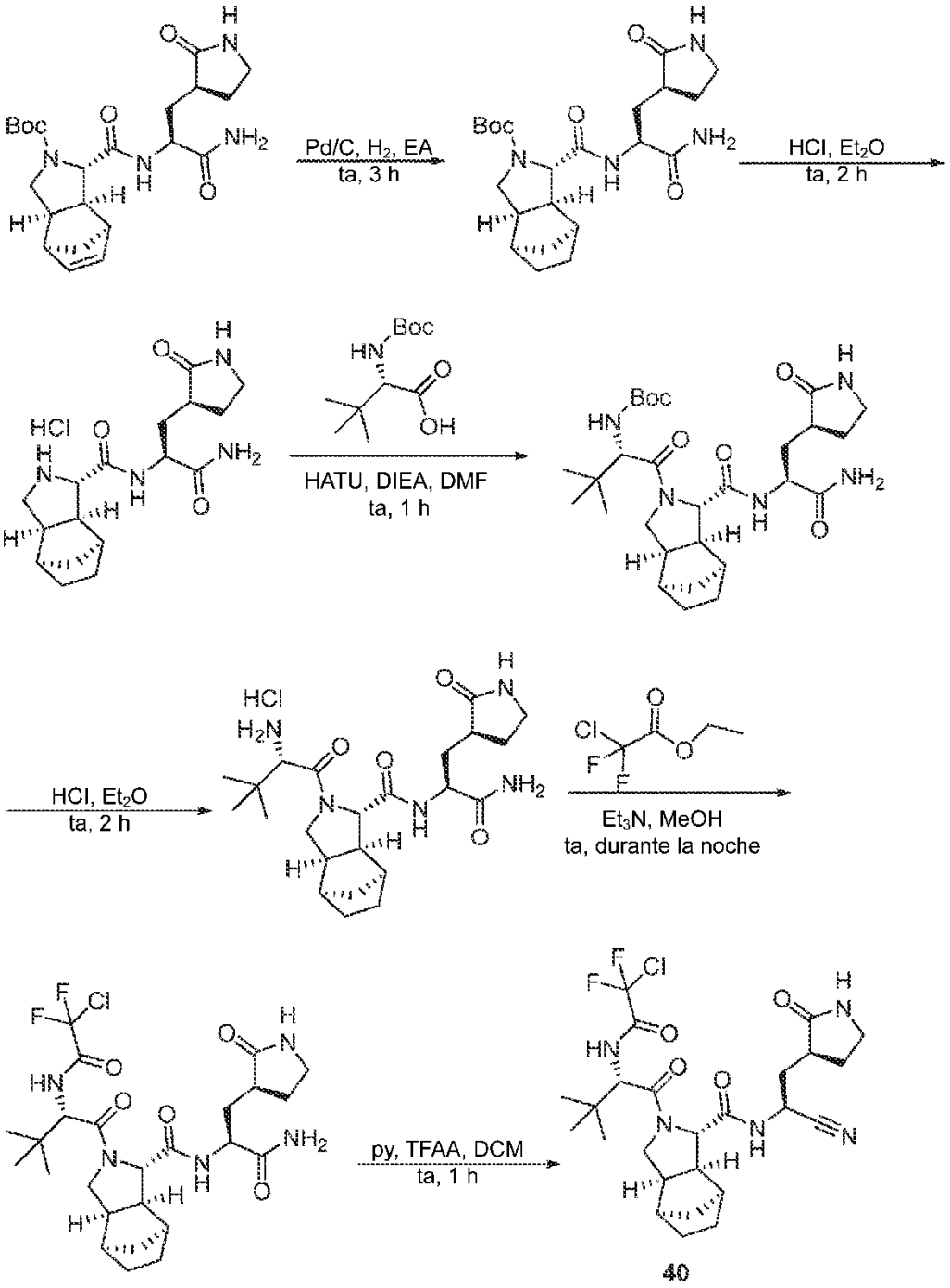
azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (177 mg, 0,367 mmol, 1,0 eq. 367 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (5 ml) se añadió trietilamina (446 mg, 4,40 mmol, 12,0 eq.) y 2-cloro-2,2-difluoroacetato de etilo (582 mg, 3,67 mmol, 10,0 eq.). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y después se concentró a presión reducida para eliminar el MeOH. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y el pH se ajustó a 6 con ácido clorhídrico (1 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (2S)- 2- {[(1R, 2S, 3S, 6R, 7S)- 4- [(2S)-2-(2-cloro-2,2-difluoroacetamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-azatriciclo [5.2.1.0^{2,6}] dec-8-en-3-il] formamido} - 3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il] propanamida (180 mg, 80 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 558 $[M+H]^+$.

A una mezcla de (2S)-2-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-(2-cloro-2,2-difluoroacetamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (180 mg, 0,323 mmol, 1,0 eq.) en DCM (3 ml) se añadió piridina (102 mg, 1,29 mmol, 4,0 eq.) y anhídrido trifluoroacético (122 mg, 0,581 mmol, 1,8 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con DCM

(3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna XBridge Shield RP18 OBD, 19 x 250 mm, 10 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 40 % B a 70 % B en 7 min, 70 % B; longitud de onda: 254 nm; TA: 5,4 min;) para proporcionar(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-(2-cloro-2,2-difluoroacetamido)-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxamida (41,2 mg, 23 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,65-8,90 (m, 1H), 8,40-8,64 (m, 1H), 7,30-7,62 (m, 1H), 5,95-6,25 (m, 2H), 4,83-5,01 (m, 1H), 4,40-4,75 (m, 1H), 3,95-4,20 (m, 1H), 3,56-3,75 (m, 1H), 3,32-3,55 (m, 1H), 3,06-3,30 (m, 2H), 3,01-3,05 (m, 1H), 2,80-3,00 (m, 2H), 2,60-2,79 (m, 1H), 2,21-2,40 (m, 1H), 2,00-2,20 (m, 2H), 1,60-1,95 (m, 2H), 1,30-1,48 (m, 2H), 0,72-1,10 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 540 $[M+H]^+$.

Ejemplo 40

Compuesto 40



A una mezcla de (1R,2S,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-4-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 0,578 mmol, 1,0 eq.) en EtOAc (5 ml) se añadió paladio al 10 % sobre carbono activado (120 mg). La

mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente en hidrógeno, y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (1S,2S,3S,6R,7R)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-4-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 75 %) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, *m/z*): 435 $[M+H]^+$.

Una mezcla de (1R, 2S, 3S, 6R, 7S)- 3- {[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il] etil] carbamoil} -4-azatriciclo [5.2.1.0^{2,6}] dec-8-eno-4-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,462 mmol, 1,0 eq.) en cloruro de hidrógeno (5 ml, 2M en Et_2O) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para producir clorhidrato de (2S)-2-[(1S,2S,3S,6R,7R)-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-3-ilformamido]-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (170 mg, crudo) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, *m/z*): 335 $[M+H]^+$.

A una mezcla de ácido (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoico (106 mg, 0,458 mmol, 1,0 eq.) y hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (209 mg, 0,550 mmol, 1,2 eq.) en DMF (3 ml) se añadió N-etil-N-isopropipropan-2-amina (355 mg, 2,75 mmol, 6,0 eq.) a 0 °C. Después de agitar durante 15 min a 0 °C, se añadió (2S)- 2-[(1S, 2S, 3S, 6R, 7R)-4-azatriciclo [5.2.1.0^{2,6}] decan-3-ilformamido]- 3- [(3S)-2-oxopirrolidin-3-il] propanamida

(170 mg, 0,458 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se purificó mediante columna C18 con CH_3CN:agua (0,05 % de TFA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar N-[(2S)-1-[(1S,2S,3S,6R,7R)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-4-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamato de terc-butilo (155 mg, 59 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 548 $[M+H]^+$.

Una mezcla de N-[(2S)-1-[(1S,2S,3S,6R,7R)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-4-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamato de terc-butilo (155 mg, 0,283 mmol, 1,0 eq.) en cloruro de hidrógeno (5 ml, 2M en Et_2O) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para producir clorhidrato de (2S)-2-{[(1S,2S,3S,6R,7R)-4-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (137 mg, crudo) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, *m/z*): 448 $[M+H]^+$.

A una mezcla de clorhidrato de (2S)-2-{[(1S,2S,3S,6R,7R)-4-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (137 mg, 0.283 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (3 ml) se añadió trietilamina

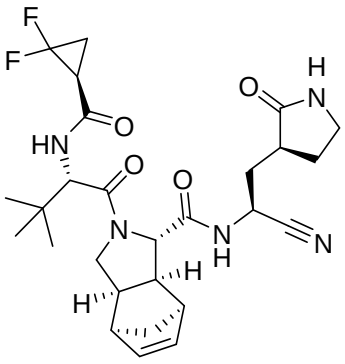
(344 mg, 3,40 mmol, 12,0 eq.) y 2-cloro-2,2-difluoroacetato de etilo (449 mg, 2,83 mmol, 10,0 eq.). La mezcla se agitó durante la noche a ta. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el MeOH. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y el pH se ajustó a 6 con ácido clorhídrico (1 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (2S)- 2- {[(1S, 2S, 3S, 6R, 7R)- 4- [(2S)-2-(2-cloro-2,2-difluoroacetamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-azatriciclo [5.2.1.0^{2,6}] decan-3-il] formamido} - 3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il] propanamida (100 mg, 57 %) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 560 $[M+H]^+$.

A una mezcla de (2S)-2-{[(1S,2S,3S,6R,7R)-4-[(2S)-2-(2-cloro-2,2-difluoroacetamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (100 mg, 0,179 mmol, 1,0 eq.) en DCM (3 ml) se añadió piridina (56,0 mg, 0,716 mmol, 4,0 eq.) y anhídrido trifluoroacético (68,0 mg, 0,322 mmol, 1,8 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida

para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna XBridge Shield RP18 OBD, 19 x 250 mm, 10 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 40 % B a 70 % B en 7 min, 70 % B; longitud de onda: 254 nm; TA: 5,43 min) para proporcionar (1S,2S,3S,6R,7R)-4-[(2S)-2-(2-cloro-2,2-difluoroacetamido)-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano-3-carboxamida (25,2 mg, 25 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,55-8,80 (m, 2H), 7,35-7,60 (m, 1H), 4,80-4,95 (m, 1H), 4,60-4,75 (m, 1H), 4,40-4,55 (m, 1H), 3,75-3,90 (m, 1H), 3,50-3,74 (m, 1H), 3,10-3,40 (m, 2H), 2,60-2,73 (m, 1H), 2,36-2,44 (m, 1H), 2,26-2,35 (m, 2H), 2,17-2,22 (m, 1H), 2,00-2,16 (m, 2H), 1,61-1,89 (m, 2H), 1,40-1,60 (m, 2H), 1,20-1,38 (m, 3H), 1,05-1,19 (m, 1H), 0,76-1,04 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 542 $[M+H]^+$.

Ejemplo 41

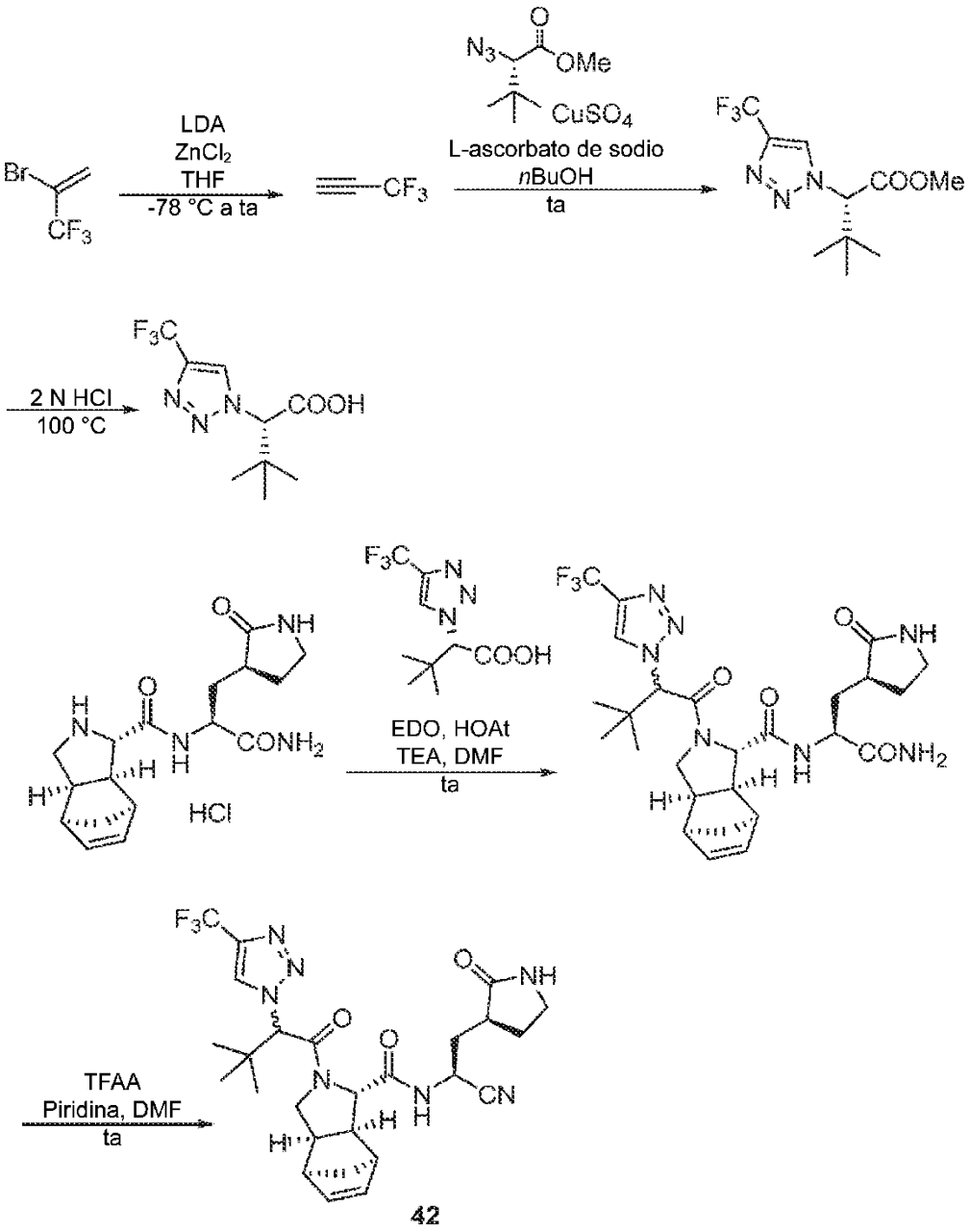
Compuesto 41



El compuesto 41 se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto 33, utilizando ácido (S)-2,2-difluorociclopropano-1-carboxílico en lugar de ácido (R)-2,2-difluorociclopropano-1-carboxílico. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,55-8,80 (m, 1H), 7,80-8,20 (m, 1H), 7,30-7,60 (m, 1H), 5,85-6,30 (m, 2H), 4,70-5,00 (m, 1H), 4,40-4,60 (m, 1H), 3,90-4,25 (m, 1H), 3,30-3,70 (m, 2H), 3,10-3,25 (m, 2H), 2,95-3,05 (m, 1H), 2,85-2,95 (m, 2H), 2,60-2,85 (m, 2H), 2,30-2,50 (m, 1H), 2,05-2,30 (m, 2H), 1,60-2,00 (m, 4H), 1,30-1,50 (m, 2H), 0,80-1,00 (m, 9H). LC-MS (ESI, m/z): 532 $[M+H]^+$.

Ejemplo 42

Compuesto 42



42

A una solución de diisopropilamina (3,0 g, 37,7 mmol, 2,2 eq.) en THF (30 ml) enfriada a -78 °C se añadió 1,6 M *n*BuLi en hexanos (23 ml, 37,7 mmol, 2,2 eq.) y 2-bromo-3,3,3-trifluoroprop-1-eno (3,0 g, 17,1 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min y 0,5 M de $ZnCl_2$ en THF (37 ml, 18,5 mmol, 1,1 eq.). La mezcla se calentó a ta

durante 1 hora. La solución de 3,3,3-trifluoroprop-1-ino en THF se usó tal cual directamente en la siguiente etapa.

A una mezcla de metilo (*S*)-2-azido-3,3-dimetilbutanoato (1,5 g, 8,77 mmol, 1,0 eq.) y una solución de 3,3,3-trifluoroprop-1-ino en THF (17,1 mmol, 2,0 eq.) en*n* - BuOH (13,5 ml) y agua (1,5 ml) se añadieron sulfato de cobre (69 mg, 0,043 mmol, 0,05 eq.) y ascorbato de sodio (260 mg, 1,31 mmol, 0,15 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (50 ml). El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua y dietil éter. Las fases del filtrado se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (3 x 10 ml) y salmuera (1 x 10 ml), se secó sobre Na2SO4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice usando un gradiente de EA (5 a 10 %) en hexano para obtener (S)-3,3-dimetil-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butanoato de metilo (600 mg, 21 %) como un líquido amarillo pálido. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,41 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,03 (s, 9H).

Una mezcla de (S)-3,3-dimetil-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butanoato (600 mg, 2,26 mmol, 1,0 eq.) y HCl 2M (4,0 ml, 8,00 mmol) se calentó a 100 °C durante 48 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4, se

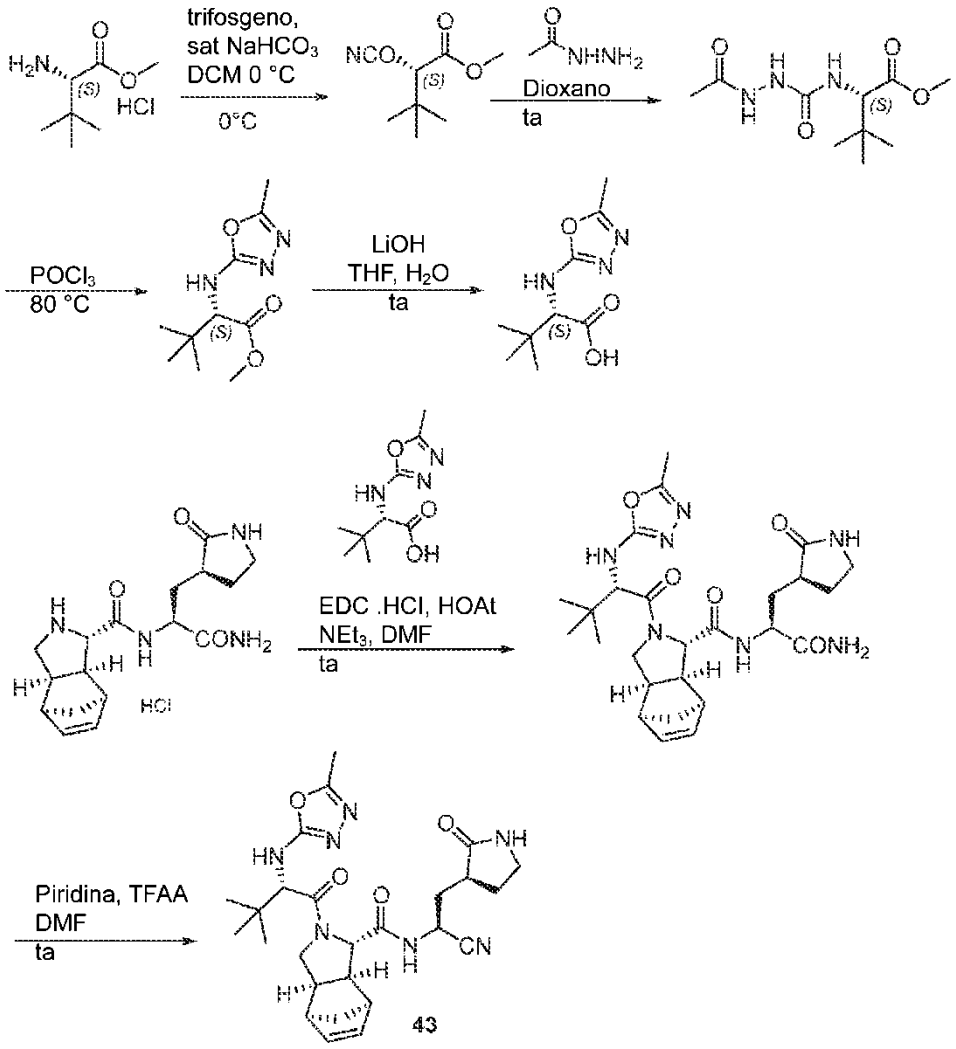
filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con dietil éter al 5 % en pentano para producir ácido (S)-3,3-dimetil-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) butanoico (0,720 g, 83 %) como un sólido blanco.

A una solución de clorhidrato de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (100 mg, 0,271 mmol, 1,0 eq.) en DMF (1,0 ml) enfriada a 0 °C se añadieron ácido (S)-3,3-dimetil-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butanoico (82 mg, 0,326 mmol, 1,2 eq.), EDC-HCl (104 mg, 0,543 mmol, 2,0 eq.), HOAt (37 mg, 0,271 mmol, 1,0 eq.) y NEt_3 (0,151 ml, 1,09 mmol, 4,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EA (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 12 g) usando un gradiente de MeOH (1 a 10 %) en DCM para producir (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-(3,3-dimetil-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (100 mg, 60 %) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, m/z): 566 $[M+H]^+$.

A una solución de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-(3,3-dimetil-2-(4- (trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (70 mg, 0,123 mmol, 1,0 eq.) en DMF (0,7 ml) se le añadieron piridina (0,030 ml, 0,371 mmol, 3,0 eq.) y TFAA (0,034 ml; 0,247 mmol, 2,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EA (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparatoria (columna: X-SELECT-C18, 19×150 mm 5 um; Fase móvil A: 10 mM de bicarbonato de amonio en agua, fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 17 ml/min; gradiente: 20 % de B a 70 % de B en 8 min) para producir (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-ciano-2-((S)-2-oxopirrolidin-3-il) etil)-2-(3,3-dimetil-2-(4- (trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il) butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (33 mg, 47 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 362K, DMSO-d_6) δ 8,42-8,76 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 6,16-6,30 (m, 1H), 5,61-5,83 (m, 1H), 5,44 (m, 1H), 4,90-5,01 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,40-3,53 (m, 1H), 3,07-3,24 (m, 4H), 2,87 (m, 1H), 2,73-2,85 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,03-2,19 (m, 2H), 1,55-1,84 (m, 2H), 1,35-1,44 (m, 2H), 0,94 (s, 9H). LCMS (ESI, m/z): 546 $[M-H]^-$.

Ejemplo 43

Compuesto 43



A una solución de clorhidrato de metilo (S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoato (1,0 g, 6,90 mmol, 1,0 eq.) en una mezcla de $NaHCO_3$ (43 ml) y DCM (22 ml) enfriado a 0 °C se le añadió trifosgeno (818 mg, 2,76 mmol, 0,4 eq.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con salmuera (10 ml). Se separaron

las fases. La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na $_2$ASI QUE $_4$, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar metil (S)-2-isocianato-3,3-dimetilbutanoato como un líquido amarillo pálido, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución de (S)-2-isocianato-3,3-dimetilbutanoato de metilo (6,90 mmol, 1,0 eq.) en dioxano (10 ml) se añadió acetohidrazida (649 mg, 8,77 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (columna de 24 g) usando un gradiente de EA (40 a 60 %) en PE para obtener (S)-2-(2-acetilhidrazina-1-carboxamido)-3,3-dimetilbutanoato de metilo (1,0 g, 59 % en dos pasos) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,56 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 6,54 (d, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,63 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 0,90 (s, 9H).

Una solución de (S)-2-(2-acetilhidrazina-1-carboxamido)-3,3-dimetilbutanoato de metilo (1,0 g, 4,08 mmol, 1,0 eq.) en POCl $_3$(4 ml) se calentó A 80 °C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en hielo/agua (20 ml), se basificó con $NaHCO_3$ hasta pH=8 y se extrajo con EA (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice

(columna de 24 g) usando un gradiente de EA (20 a 40 %) en PE para obtener (S)-3,3-dimetil-2-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)butanoato de metilo (800 mg, 90 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 (d, 1H), 3,91 (d, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

A una solución de (S)-3,3-dimetil-2-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) amino) butanoato de metilo (200 mg, 0,881 mmol, 1,0 eq.) en THF (1 ml) y agua (1 ml) se le añadió LiOH (42 mg, 1,76 mmol, 2,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (5 ml), se acidificó con ácido cítrico sat. y se extrajo con EA (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener ácido (S)-3,3-dimetil-2-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)butanoico (170 mg, 91 %) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, *m/z*): 214 $[M+H]^+$.

A una solución de clorhidrato de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (100 mg, 0,272 mmol, 1,0 eq.) en DMF (1,0 ml) enfriada a 0 °C se añadieron ácido (S)-3,3-dimetil-2-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)amino)butanoico (70 mg, 0,326 mmol, 1,2 eq.), EDC-HCl (103 mg, 0,544 mmol, 2,0 eq.), HOAt (37 mg, 0,272 mmol, 1,0 eq.) y NEt_3 (0,110 ml, 0,816 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó

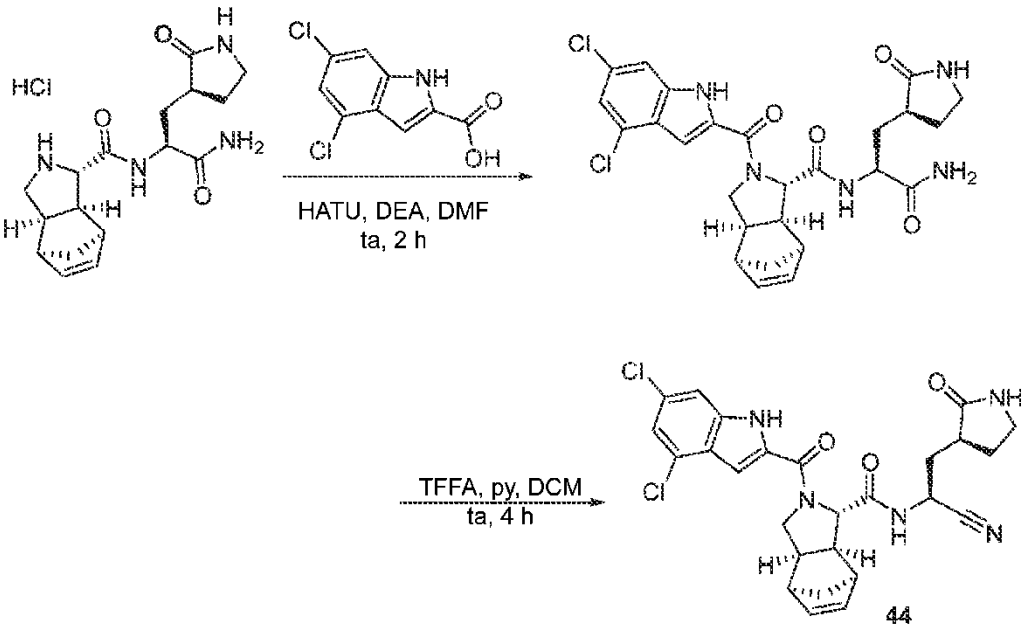
con agua (5 ml) y se extrajo con EA (2 x 5 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 5 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 12 g) usando un gradiente de MeOH (1 a 10 %) en DCM para producir (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) amino) butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (70 mg, 49 %) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, *m/z*): 528 $[M+H]^+$.

A una solución de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) amino) butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (70 mg, 0,132 mmol, 1,0 eq.) en DMF (0,7 ml) se le añadieron piridina (0,030 ml, 0,398 mmol, 3,0 eq.) y TFAA (0,030 ml; 0,260 mmol, 2,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EA (2 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparatoria (columna: X-SELECT-C18, 19×150 mm 5 um; Fase móvil A: 10 mM de bicarbonato de amonio, fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 17 ml/min; gradiente: 10 % de B a 60 % de B en 8 min)

para producir (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-ciano-2-((S)-2-oxopirrolidin-3-il) etil)-2-((S)-3,3-dimetil-2-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il) amino) butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (35 mg, 52 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, 363K, DMSO-d_6) δ 8,60 (br. s., 1H), 7,32 (s, 1H), 6,93 (br. s., 1H), 6,08 (m, 1H), 5,91 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,66 (m, 2H), 3,08-3,20 (m, 3H), 2,88 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,15 (m, 2H), 1,69-1,79 (m, 2H), 1,39 (s, 2H), 0,94 (s, 9H). LCMS (ESI, m/z): 508 [M-H]$^-$.

Ejemplo 44

Compuesto 44



A una solución de ácido 4,6-dicloro-1H-indol-2-carboxílico (83 mg, 0,36 mmol, 1,2 eq.) en DMF (2 ml) se

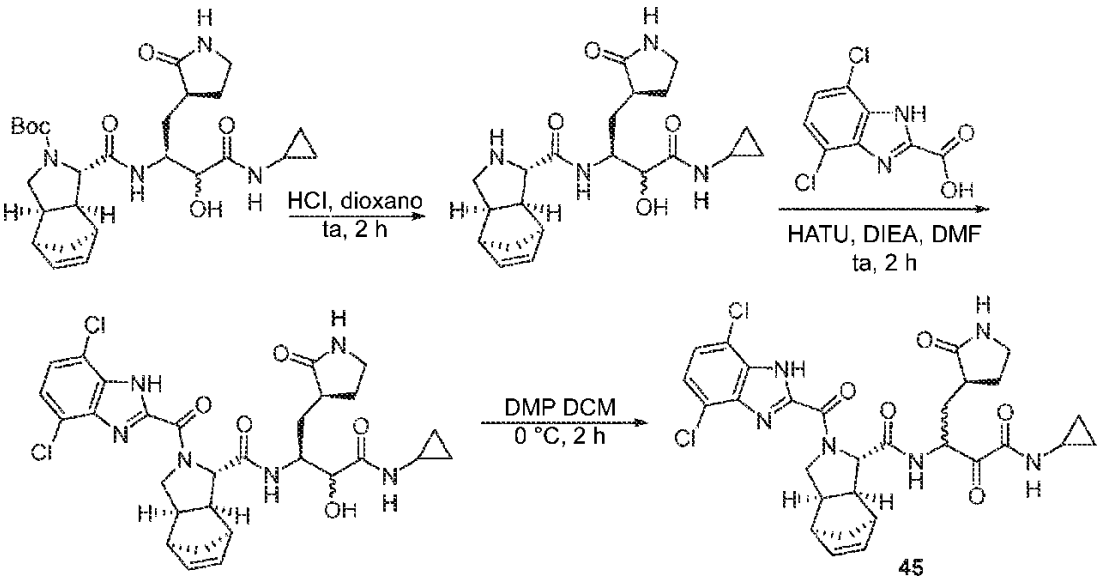
añadieron hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (149 mg, 0,39 mmol, 1,3 eq.) y N,N-diisopropiletilamina (272 mg, 2,1 mmol, 7,0 eq.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y se añadió (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (100 mg, 0,30 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se inactivó con agua (3 ml). La mezcla se extrajo con EA (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (3 x 5 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en una columna C18 con agua:MeCN (2:1) para proporcionar (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidina-3-il)propan-2-il)-2-(4,6-dicloro-1H-indol-2-carbonil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (70 mg, 40 %) como un sólido un amarillo pardo. LC-MS (ESI, *m/z*): 544 $[M+H]^+$.

A una solución de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-(4,6-dicloro-1H-indol-2-carbonil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (70 mg, 0,13 mmol, 1,0 eq.) en DCM (1 ml) se le añadieron TFAA (37,8 mg, 0,18 mmol, 1,4 eq.) y piridina (35,6 mg, 0,45 mmol, 3,5 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción

se inactivó con agua (2 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 3 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna XBridge Shield RP18 OBD, 30*150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 ml/min; Gradiente: 40 % B a 70 % B en 7 min, 70 % B; longitud de onda: 254 nm; TA1 (min): 5,2;) para proporcionar (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-ciano-2-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)etil)-2-(4,6-dicloro-1H-indol-2-carbonil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (18,3 mg, 27 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 80 °C) δ 11,78 (br, 1H), 8,72-9,00 (m, 1H), 7,44-7,52 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,59-6,90 (m, 1H), 6,05-6,25 (m, 2H), 4,80-5,05 (m, 1H), 4,30-4,61 (m, 1H), 3,85-4,05 (m, 1H), 3,63-3,65 (m, 1H), 3,01-3,10 (m, 3H), 2,79-2,96 (m, 3H), 2,01-2,50 (m, 3H), 1,56-1,96 (m, 2H), 1,44 (s, 2H). LC-MS (ESI, *m/z*): 526 $[M+H]^+$.

Ejemplo 45

Compuesto 45



A una solución de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-1-(((2S)-4-(ciclopropilamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)butan-2-il)carbamoil)-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-metanoisoindol-2-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0,8 mmol, 1,0 eq.) en ácido clorhídrico (8 ml, 4 M en dioxano), se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró a presión reducida para proporcionar (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((2S)-4-(ciclopropilamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)butan-2-il)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (300 mg, crudo) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, *m/z*): 403 $[M+H]^+$.

A una solución de ácido 4,7-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-2-carboxílico (63 mg, 0,27 mmol, 1,1 eq.) en DMF (2 ml) se añadieron hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (123 mg,

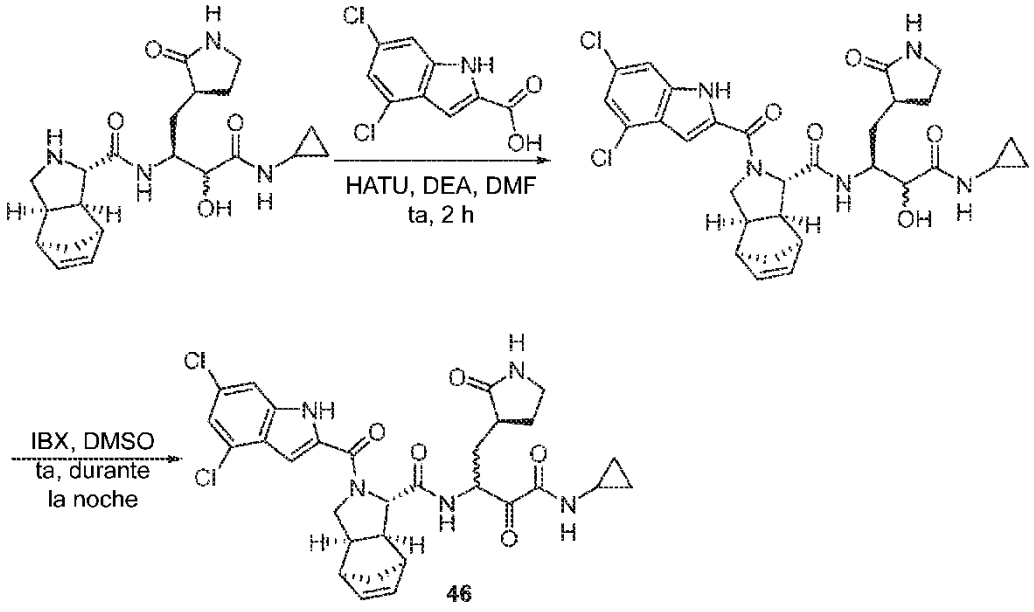
0,32 mmol, 1,3 eq.) y N,N-diisopropiletilamina (225 mg, 1,74 mmol, 7,0 eq.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y se añadió (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((2S)-4-(ciclopropilamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)butan-2-il)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (100 mg, 0,25 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se inactivó con agua (3 ml). La mezcla se extrajo con EA (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (3 x 5 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con DCM:MeOH (1:12) para proporcionar(1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((2S)-4-(ciclopropilamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)butan-2-il)-2-(4,7-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (80 mg, 47 %) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, *m/z*): 615 $[M+H]^+$.

A una solución de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((2S)-4-(ciclopropilamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)butan-2-il)-2-(4,7-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (80 mg, 0,13 mmol, 1,0 eq.) en DCM (2 ml) se le añadió DMP (165 mg, 0,39 mmol, 3,0 eq.) a 0 °C bajo N_2. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2

h. La reacción se inactivó con solución de tiosulfato de sodio (2 ml) y solución de bicarbonato de sodio (2 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante prep-TLC para proporcionar (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)butan-2-il)-2-(4,7-dicloro-1H-benzo[d]imidazol-2-carbonil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (30,4 mg, 38 %) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, *m/z*): 613 $[M+H]^+$.

Ejemplo 46

Compuesto 46



46

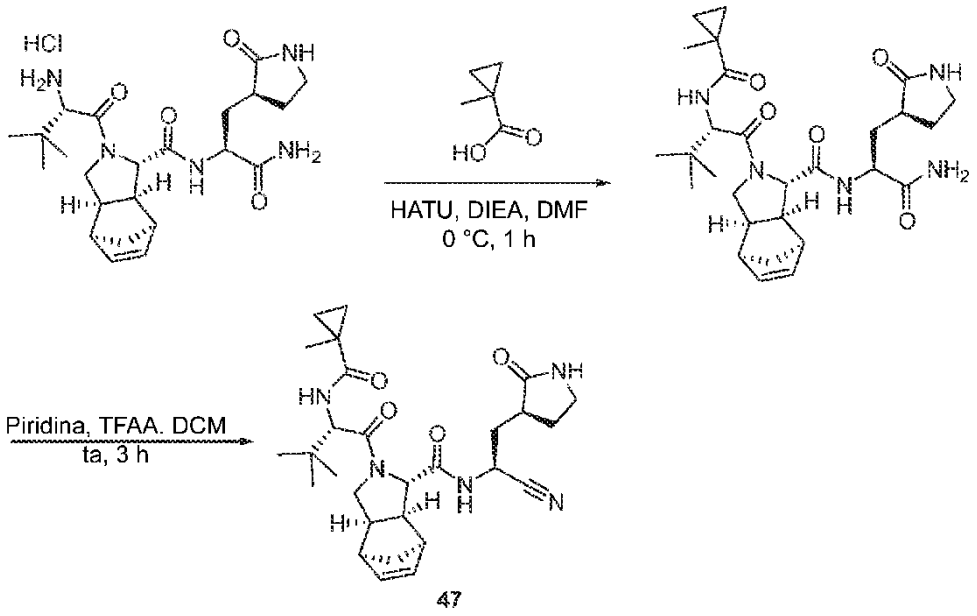
A una solución de ácido 4,6-dicloro-1H-indol-2-carboxílico (126 mg, 0,55 mmol, 1,1 eq.) en DMF (3 ml) se añadieron hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (246 mg, 0,65 mmol, 1,3 eq.) y N,N-diisopropiletilamina (450 mg, 3,48 mmol, 7,0 eq.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y se añadió (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((2S)-4-(ciclopropilamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)butan-2-il)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (200 mg, 0,5 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se inactivó con agua (3 ml). La mezcla se extrajo con EA (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (3 x 5 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con DCM:MeOH (1:12) para proporcionar (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((2S)-4-(ciclopropilamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)butan-2-il)-2-(4,6-dicloro-1H-indol-2-carbonil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (70 mg, 20 %) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, *m/z*): 614 $[M+H]^+$.

A una solución de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((2S)-4-(ciclopropilamino)-3-hidroxi-4-oxo-1-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)butan-2-il)-2-(4,6-dicloro-1H-indol-2-carbonil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-

carboxamida (70 mg, 0,11 mmol, 1,0 eq.) en DMSO (3 ml) se le añadió IBX (96 mg, 0,34 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con agua (3 ml). La mezcla se extrajo con EA (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por prep-TLC para proporcionar (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-(4-(ciclopropilamino)-3,4-dioxo-1-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)butan-2-il)-2-(4,6-dicloro-1H-indol-2-carbonil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (26,5 mg, 37 %) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, m/z): 612 $[M+H]^+$.

Ejemplo 47

Compuesto 47



47

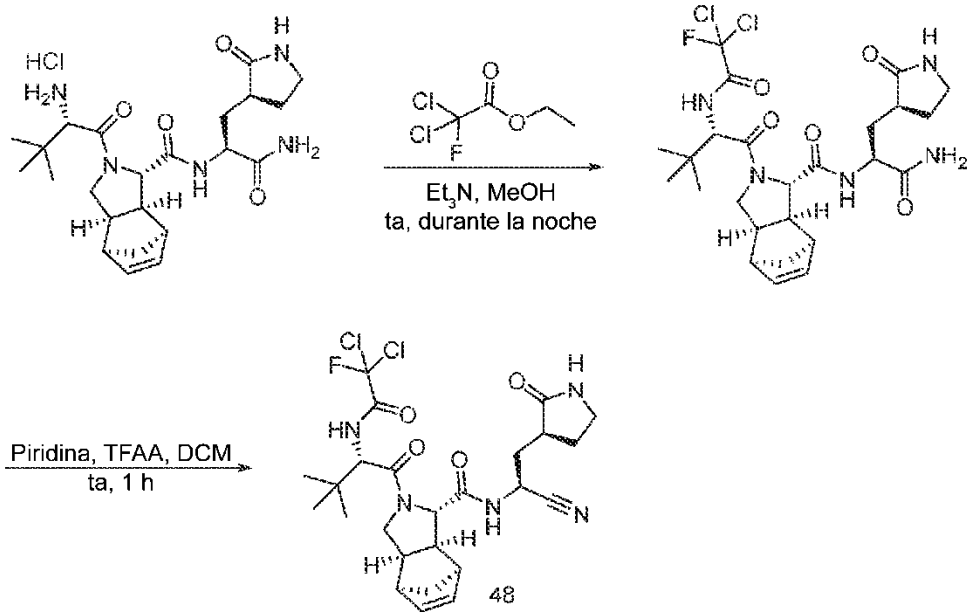
A una mezcla de ácido 1-metilciclopropano-1-carboxílico (36,3 mg, 0,363 mmol, 1,1 eq.) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadieron hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (163 mg, 0,429 mmol, 1,3 eq.) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (341 mg, 2,64 mmol, 8,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 20 min a 0 °C, y después se añadió de (2S)-2-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (140 mg, 0,314 mmol, 1,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se purificó mediante columna C18 con CH_3CN:agua (0,05 % de FA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-1-metilciclopropano-1-carboxamida (160 mg, 91 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 528 $[M+H]^+$.

A una mezcla de N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-1-metilciclopropano-1-carboxamida (160 mg, 0,303 mmol, 1,0 eq.) en DCM (2 ml) se añadió piridina (95,6 mg, 1,21 mmol, 4,0 eq.) y anhídrido

trifluoroacético (114 mg, 0,545 mmol, 1,8 eq.). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (5 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 19*250 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 37 % B a 67 % B en 7 min, 67 % B; longitud de onda: 254 nm; TA1 (min): 5,15) para proporcionar (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-[(1-metilciclopropil)formamido]butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxamida (27,9 mg, 16 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,55-8,85 (m, 1H), 7,30-7,60 (m, 1H), 6,35-6,60 (m, 1H), 5,90-6,30 (m, 2H), 4,60-5,00 (m, 1H), 4,40-4,55 (m, 1H), 3,95-4,20 (m, 1H), 3,55-3,70 (m, 1H), 3,35-3,55 (m, 1H), 3,15-3,30 (m, 1H), 3,05-3,15 (m, 2H), 2,80-3,00 (m, 2H), 2,60-2,80 (m, 1H), 2,25-2,45 (m, 1H), 2,05-2,25 (m, 2H), 1,60-1,95 (m, 2H), 1,35-1,50 (m, 2H), 1,15-1,35 (m, 3H), 0,75-1,10 (m, 11H), 0,40-0,75 (m, 2H). LC-MS (ESI, m/z): 510 $[M+H]^{+}$.

Ejemplo 48

Compuesto 48



A una mezcla de clorhidrato de (2S)-2-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (177 mg, 0,367 mmol, 1,0 eq. 367 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (3 ml) se añadió trietilamina (446 mg, 4,40 mmol, 12,0 eq.) y 2,2-dicloro-2-fluoroacetato de etilo (643 mg, 3,67 mmol, 10,0 eq.). La mezcla se agitó durante la noche a ta. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el MeOH. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se ajustó a pH = 6 con ácido clorhídrico (1 M). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron,

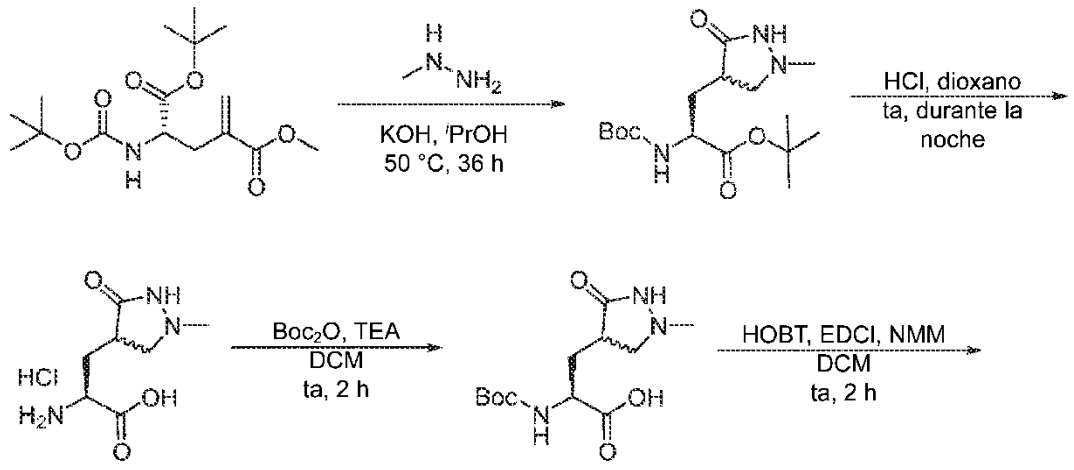
se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se trituró con Et_2O (5 ml) para proporcionar (2S)-2-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-(2,2-dicloro-2-fluoroacetamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (75,0 mg, 33 %) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, *m/z*): 574$[M+H]^+$.

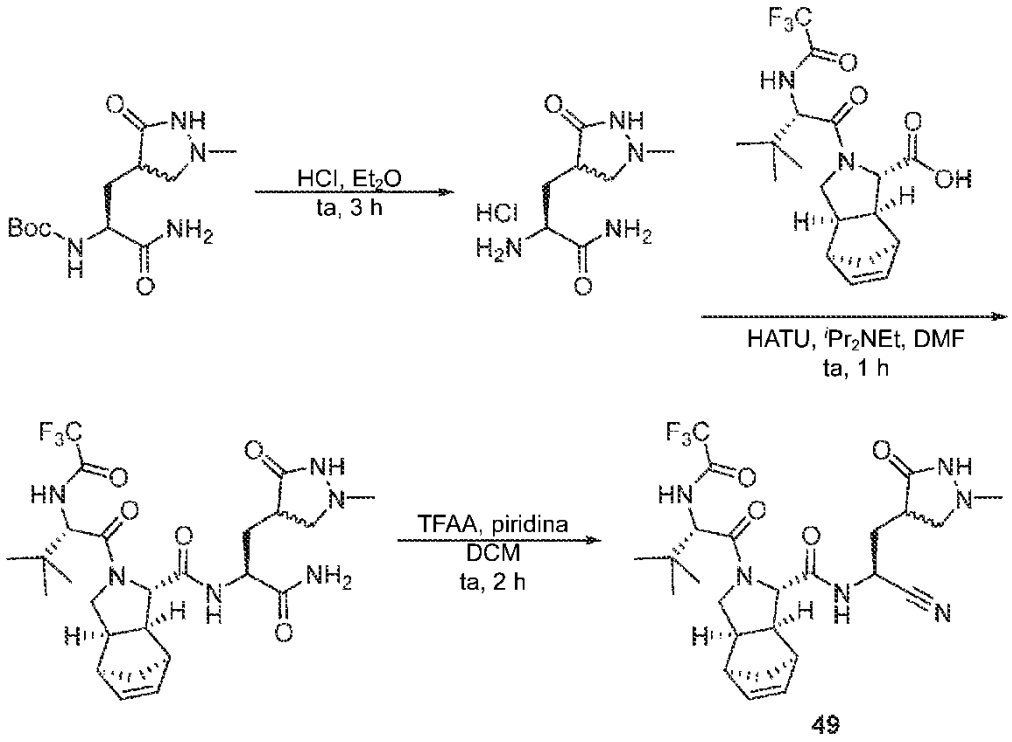
A una mezcla de (2S)-2-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-(2,2-dicloro-2-fluoroacetamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (75,0 mg, 0,131 mmol, 1,0 eq.) en DCM (2 ml) se añadió piridina (41,0 mg, 0,524 mmol, 4,0 eq.) y anhídrido trifluoroacético (49,0 mg, 0,236 mmol, 1,8 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (5 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 5 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: Kinetex EVO C18, 21,2 x 250 mm, 5µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 40 % B a 70 % B en 7 min, 70 % B; longitud de onda: 254 nm; TA: 5,55 min) para proporcionar

(1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]-4-[(2S)-2-(2,2-dicloro-2-fluoroacetamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxamida (28,3 mg, 37 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,60-8,90 (m, 1H), 7,90-8,20 (m, 1H), 7,30-7,62 (m, 1H), 5,90-6,25 (m, 2H), 4,65-5,00 (m, 1H), 4,40-4,52 (m, 1H), 3,95-4,23 (m, 1H), 3,56-3,75 (m, 1H), 3,35-3,55 (m, 1H), 3,08-3,30 (m, 2H), 2,98-3,05 (m, 1H), 2,78-2,97 (m, 2H), 2,63-2,77 (m, 1H), 2,30-2,45 (m, 1H), 2,05-2,29 (m, 2H), 1,62-1,93 (m, 2H), 1,30-1,50 (m, 2H), 0,73-1,15 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 556 $[M+H]^+$.

Ejemplo 49

Compuesto 49





49

A una mezcla de 5-metil (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-metilenopentanodioato de 1-(terc-butilo) (5,0 g, 15,2 mmol, 1,0 eq.) en ^{i}PrOH (50 ml) se añadieron metil hidrazina (3,50 g, 75,9 mmol, 5,0 eq.) e hidróxido de potasio (42,6 mg, 0,759 mmol, 0,05 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 36 h a 50 °C y después se concentró a presión reducida para producir el producto en crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (90 %-100 %) para proporcionar el producto en crudo. El producto en crudo se separó mediante columna prep-SFC-HPLC (columna: GreenSep básico, 3*15 cm, 5 µm; Fase móvil A: CO_2, Fase móvil B: MeOH (0,1 % 2M NH_3-MeOH); Velocidad de flujo: 75 ml/min; gradiente: isocrático 13 % B; temperatura de la columna (°C):

35; Contrapresión (bar): 100; longitud de onda: 220 nm; TA1 (min): 1,56; TA2 (min): 3,85; solvente de muestra: MeOH--HPLC; volumen de inyección: 1,5 ml;) para proporcionar (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(-1-metil-3-oxopirazolidin-4-il)propanoato de terc-butilo (1,75 g, 33 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,31-5,58 (m, 1H), 4,13-4,25 (m, 1H), 3,40-3,65 (m, 1H), 2,85-2,99 (m, 2H), 2,66-2,67 (m, 3H), 2,02-2,38 (m, 1H), 1,75-1,93 (m, 1H), 1,46-1,51 (m, 18H). LC-MS (ESI, m/z): 344 $[M+H]^+$.

A una solución de (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(1-metil-3-oxopirazolidin-4-il)propanoato de terc-butilo (800 mg, 2,33 mmol, 1,0 eq.) en 1,4-dioxano (8 ml) se añadió cloruro de hidrógeno (8 ml, 9 M en H2O). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para obtener clorhidrato de ácido (S)-2-amino-3-(1-metil-3-oxopirazolidin-4-il)propanoico (500 mg, crudo) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, m/z): 188 $[M+H]^+$.

A una solución de clorhidrato de ácido (S)-2-amino-3-(1-metil-3-oxopirazolidin-4-il)propanoico (500 mg, 2,23 mmol, 1,0 eq.) en DCM (10 ml) se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (537 mg, 2,46 mmol, 1,1 eq.) y trietilamina (679 mg, 6,71 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el DCM y se ajustó a pH = 6 con HCl (1 M). La mezcla

se extrajo con $CHCl_3$:^{i}PrOH (4:1) (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(1-metil-3-oxopirazolidin-4-il)propanoico (400 mg, crudo) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 288 $[M+H]^+$.

A una mezcla de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-((R)-1-metil-3-oxopirazolidin-4-il)propanoico (400 mg, 1,39 mmol, 1,0 eq.) en DCM (8 ml) se le añadió 1-hidroxibenzotriazol (225 mg, 1,67 mmol, 1,2 eq.), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (294 mg, 1,53 mmol, 1,1 eq.), amoníaco (0,04 ml, 0,280 mmol, 2,0 eq., 7 M en MeOH) y N-metilmorfolina (422 mg, 4,18 mmol, 3,0 eq.) agitado a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con $CHCl_3$:^{i}PrOH (4:1) (5 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con MeOH:DCM (12 %) para proporcionar ((S)-1-amino-3-(1-metil-3-oxopirazolidin-4-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (110 mg, crudo) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,87-6,99 (m, 2H), 5,85-5,99 (m, 2H), 4,36-4,42 (m, 1H), 3,38-3,56 (m, 1H), 2,84-3,14 (m,

2H), 2,64-2,68 (m, 3H), 1,94-2,16 (m, 2H), 1,45-1,48 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 287[M+H]$^+$.

Una mezcla de ((S)-1-amino-3-(1-metil-3-oxopirazolidin-4-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de terc-butilo (110 mg, 0,384 mmol, 1,0 eq.) en cloruro de hidrógeno (3 ml, 2 M en dietil éter) se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para producir clorhidrato de (S)-2-amino-3-((R)-1-metil-3-oxopirazolidin-4-il)propanamida (70 mg, crudo) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 187 [M+H]$^+$.

A una mezcla de ácido (1S,2S,3S,6R,7R)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano-3-carboxílico (129 mg, 0,330 mmol, 1,1 eq.) en dimetilformamida (3 ml) se añadieron hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (137 mg, 0,360 mmol, 1,2 eq.) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (232 mg, 1,80 mmol, 6,0 eq.) a 0 °C. Después de agitar 20 min, se añadió clorhidrato de (S)-2-amino-3-(1-metil-3-oxopirazolidin-4-il)propanamida (70 mg, 0,300 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (5 ml). La mezcla se purificó mediante columna C18 con CH_3CN/agua (0,05 % de TFA). La fracción se concentró a presión reducida para proporcionar (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-3-(1-metil-3-oxopirazolidin-4-il)-1-oxopropan-2-

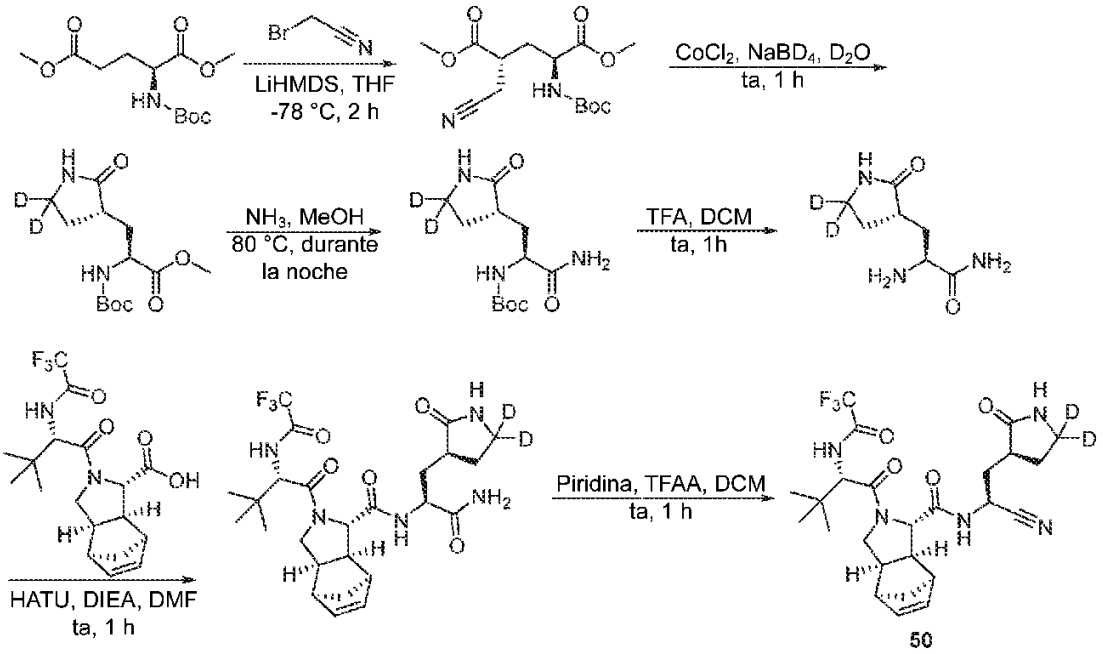
il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (50,0 mg, 29 %) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, m/z): 557 $[M+H]^+$.

A una mezcla de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-3-(1-metil-3-oxopirazolidin-4-il)-1-oxopropan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (50,0 mg, 0,090 mmol, 1,0 eq.) en DCM (2 ml) se le añadió piridina (28,4 mg, 0,360 mmol, 4,0 eq.) y anhídrido trifluoroacético (32,1 mg, 0,153 mmol, 1,7 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 19*250 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 39 % B a 69 % B en 7 min, 69 % B; longitud de onda: 254 nm; TA1 (min): 5,18;) para proporcionar (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-ciano-2-(1-metil-3-oxopirazolidin-4-il)etil)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-

4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (12,6 mg, 25 %) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, m/z): 539 $[M+H]^+$.

Ejemplo 50

Compuesto 50



A una mezcla de 1,5-dimetil (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]pentanodioato (60,0 g, 217 mmol, 1,0 eq.) en THF (500 ml) se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (80,2 g, 479 mmol, 2,2 eq.) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 1 h a -78 °C, se añadió 2-bromoacetonitrilo (28,7 g, 239 mmol, 1,1 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a- -78 °C en nitrógeno. La reacción se inactivó con metanol (200 ml) y ácido clorhídrico (300 ml, 2M). La mezcla se extrajo con acetato

de etilo (3 x 250 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 250 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto en crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (1:1) para proporcionar (2S,4R)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(cianometil)pentanodioato de 1,5-dimetilo (41,4 g, 57 %) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 315 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de (2S,4R)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-(cianometil)pentanodioato de 1,5-dimetilo (1,50 g, 4,77 mmol, 1,0 eq.) y cloruro de cobalto(II) (1,24 g, 9,54 mmol, 2,0 eq.) en D_2O (15 ml) se le añadió borodeuteruro de sodio (2,00 g, 47,7 mmol, 10 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con MeOH:DCM (1:20) para proporcionar (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il-5,5-d2)propanoato de metilo (190 mg, 13 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,53-7,73 (m, 1H), 7,28-7,49 (m, 1H), 3,96-4,11 (m, 1H), 3,54-3,71 (m,

3H), 2,20-2,32 (m, 1H), 2,07-2,18 (m, 1H), 1,91-2,06 (m, 1H), 1,50-1,70 (m, 2H), 1,30-1,44 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 189 $[M-Boc+H]^+$.

(S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il-5,5-d2)propanoato de metilo (190 mg, 0,659 mmol, 1,0 eq.) se agitó con NH_3 en MeOH (10 ml, 7 M NH_3 en MeOH). La mezcla se agitó durante la noche a 80 °C y después se concentró a presión reducida para obtener ((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il-5,5-d2)propan-2-il)carbamato de terc-butilo (140 mg, crudo) como un aceite marrón. LC-MS (ESI, *m/z*): 274 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de ((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il-5,5-d2)propan-2-il)carbamato de terc-butilo (140 mg, 0,512 mmol, 1,0 eq.) en DCM (4 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para obtener (S)-2-amino-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il-5,5-d2)propanamida (88 mg, crudo) en forma de aceite marrón. LC-MS (ESI, *m/z*): 174 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de ácido (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxílico (217 mg, 0,559 mmol, 1,1 eq.) y hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (231 mg, 0,610 mmol, 1,2 eq.) en DMF (3 ml) se añadió N-etil-N-

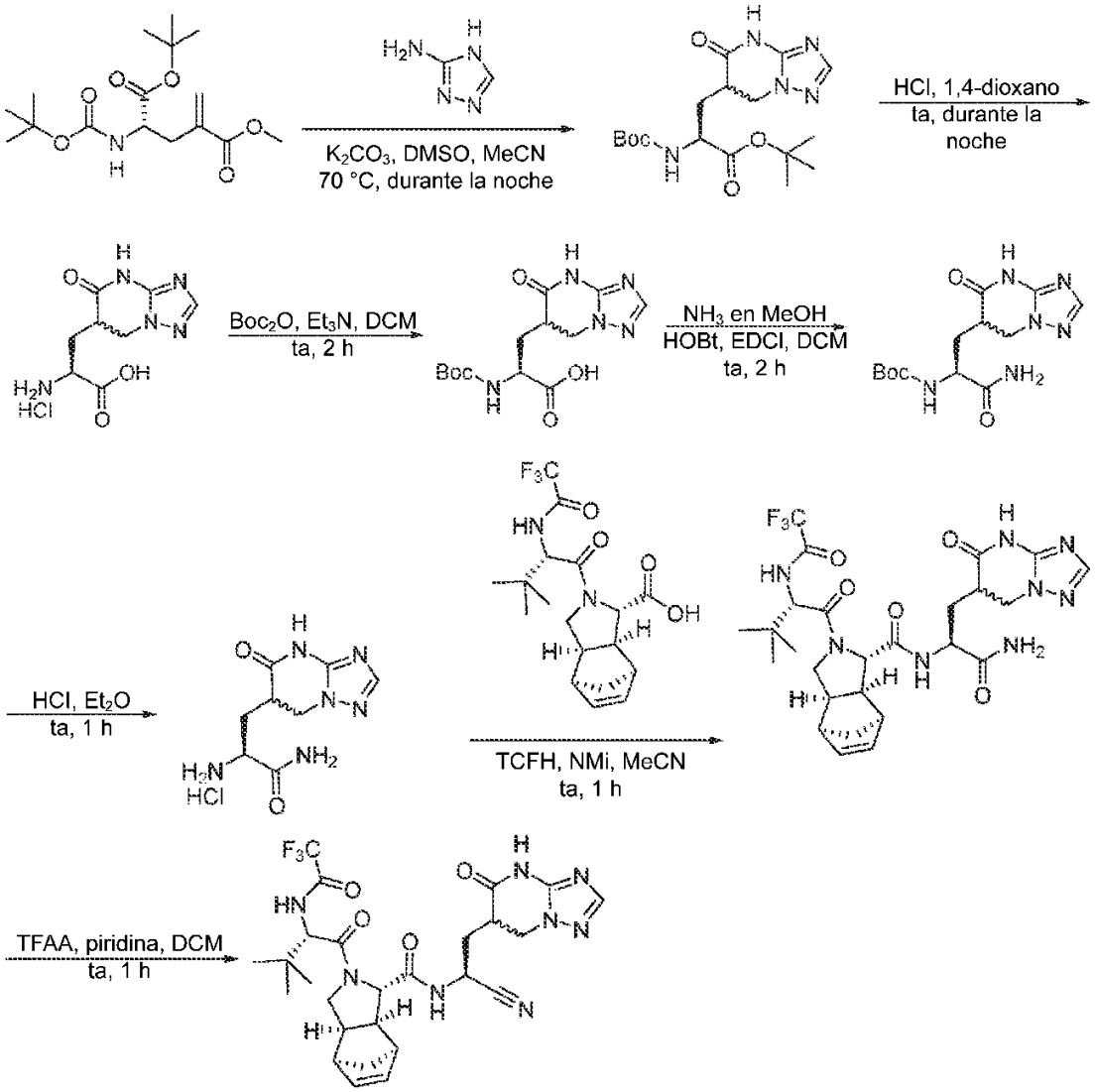
isopropilpropan-2-amina (525 mg, 4,06 mmol, 8,0 eq.) a 0 °C. Después de agitar durante 20 min a 0 °C, se añadió (S)-2-amino-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il-5,5-d2)propanamida (88,0 mg, 0,508 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (15 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 15 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con MeOH:DCM (9:91) para proporcionar (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il-5,5-d2)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (170 mg, 61 %) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, *m/z*): 544 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il-5,5-d2)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (170 mg, 0,313 mmol, 1,0 eq.) en DCM (4 ml) se le añadieron piridina (98,9 mg, 1,25 mmol, 4,0 eq.) y anhídrido trifluoroacético (111 mg, 0,532 mmol, 1,7 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua

(15 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 15 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 19*250 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 40 % B a 75 % B en 7 min, 75 % B; longitud de onda: 254 nm; TA1 (min): 5,42) para proporcionar (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-ciano-2-((S)-2-oxopirrolidin-3-il-5,5-d2)etil)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (58,6 mg, 35 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,73-9,09 (m, 1H), 8,30-8,72 (m, 1H), 7,29-7,62 (m, 1H), 5,91-6,29 (m, 2H), 4,80-5,01 (m, 1H), 4,40-4,75 (m, 1H), 3,92-4,25 (m, 1H), 3,56-3,79 (m, 1H), 3,30-3,55 (m, 1H), 3,00-3,05 (m, 1H), 2,89-2,99 (m, 2H), 2,60-2,88 (m, 1H), 2,30-2,40 (m, 1H), 2,00-2,29 (m, 2H), 1,60-1,93 (m, 2H), 1,19-1,53 (m, 2H), 0,70-1,15 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 526 $[M+H]^+$.

Ejemplo 51

Compuesto 51



51

A una mezcla de 5-metil (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-metilidenpentanodioato de 1-terc-butilo (1,00 g, 3,04 mmol, 1 eq.) en DMSO (5 ml)/MeCN (5 ml) se le añadieron 2-amino-1,3,4-triazol (383 mg, 4,55 mmol, 1,5 eq.) y carbonato de potasio (634 mg, 4,55 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó durante la noche a 70 °C. La reacción se inactivó con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas

orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EtOAc:PE (7:3) para proporcionar (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-{5-oxo-4H,6H,7H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}propanoato de terc-butilo (620 mg, 49 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,42-11,53 (m, 1H), 7,67-7,75 (m, 1H), 7,19-7,32 (m, 1H), 4,30-4,42 (m, 1H), 3,88-4,14 (m, 2H), 2,88-3,04 (m, 1H), 2,18-2,29 (m, 1H), 1,52-1,88 (m, 1H), 1,31-1,48 (m, 18H). LC-MS (ESI, *m/z*): 382 $[M+H]^+$.

A una mezcla de (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-{5-oxo-4H,6H,7H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}propanoato de terc-butilo (900 mg, 2,36 mmol, 1,0 eq.) en 1,4-dioxano (15 ml) se le añadió ácido clorhídrico (15 ml, 9 M). La mezcla se agitó durante la noche a ta. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener clorhidrato de ácido (2S)-2-amino-3-{5-oxo-4H,6H,7H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}propanoico (616 mg, crudo) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, *m/z*): 226 $[M+H]^+$.

A la mezcla de clorhidrato de ácido (2S)-2-amino-3-{5-oxo-4H,6H,7H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}propanoico (616 mg, 2,35 mmol, 1,0 eq.) en DCM (10 ml)

se añadieron trietilamina (1,43 g, 14,1 mmol, 6,0 eq.) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,03 g, 4,71 mmol, 2,0 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para eliminar el DCM. El residuo se diluyó con agua (30 ml) y se ajustó a pH = 6 con ácido clorhídrico (1 M). La mezcla se extrajo con IPA:cloroformo (1:4, 3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir ácido (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-{5-oxo-4H,6H,7H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}propanoico (768 mg, crudo) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, *m/z*): 270 $[M-56+H]^+$.

A una mezcla de ácido (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-{5-oxo-4H,6H,7H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}propanoico (384 mg, 1,18 mmol, 1,0 eq.) en DCM (5 ml) se le añadieron 1-hidroxibenzotriazol (191 mg, 1,42 mmol, 1,2 eq.), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (249 mg, 1,30 mmol, 1,1 eq.) y amoníaco (1,69 ml, 11,8 mmol, 10,0 eq., 7 M en MeOH). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con IPA:cloroformo (1:4, 3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para

producir el producto crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con MeOH:DCM (11:89) para proporcionar N-[(1S)-1-carbamoil-2-{5-oxo-4H,6H,7H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}etil]carbamato de terc-butilo (60,0 mg, 14 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,41-11,51 (m, 1H), 7,69-7,75 (m, 1H), 7,29-7,40 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,94-7,02 (m, 1H), 4,31-4,50 (m, 1H), 3,94-4,06 (m, 2H), 2,82-2,98 (m, 1H), 2,09-2,34 (m, 1H), 1,53-1,79 (m, 1H), 1,27-1,48 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 269 $[M-56+H]^+$.

Una mezcla de N-[(1S)-1-carbamoil-2-{5-oxo-4H,6H,7H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}etil]carbamato de terc-butilo (60,0 mg, 0,185 mmol, 1,0 eq.) en cloruro de hidrógeno (3 ml, 2 M en Et_2O) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para producir clorhidrato de (2S)-2-amino-3-{5-oxo-4H,6H,7H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}propanamida (48,0 mg, crudo) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, *m/z*): 225 $[M+H]^+$.

A una mezcla de clorhidrato de ácido (2S)-2-amino-3-{5-oxo-4H,6H,7H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}propanamida (48,0 mg, 0,184 mmol, 1,0 eq.), (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-carboxílico (72,0 mg, 0,184 mmol, 1,0 eq.) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'-

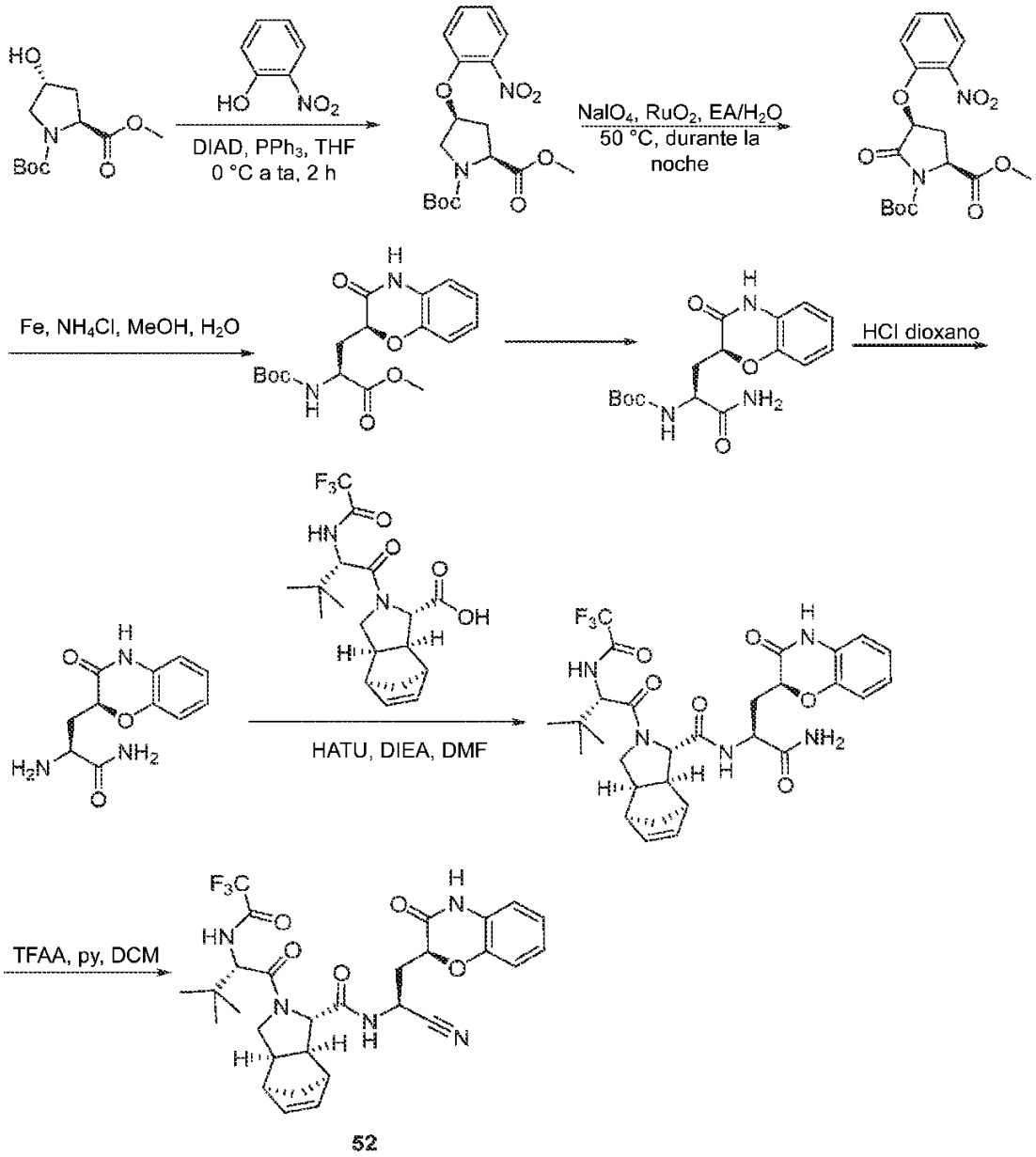
tetrametilcloroformamidinio (67,0 mg, 0,239 mmol, 1,3 eq.) en MeCN (3 ml) se le añadió N-metilimidazol (151 mg, 1,84 mmol, 10,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El producto en crudo se purificó mediante columna C18 con CH_3CN/agua (0,05 % de TFA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar (2S)-2-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-{5-oxo-4H,6H,7H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}propanamida (80,0 mg, 68 %) como un sólido blanquecino.

A una mezcla de (2S)-2-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-{5-oxo-4H,6H,7H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}propanamida (80,0 mg, 0,135 mmol, 1,0 eq.) en DCM (2 ml) se le añadieron piridina (43,0 mg, 0,540 mmol, 4,0 eq.) y anhídrido trifluoroacético (42,0 mg, 0,203 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna preparatoria XBridge fenil OBD, 19 x 250 mm, 5 µm; Fase móvil

A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 37 % B a 67 % B en 7 min, 67 % B; longitud de onda: 254 nm; TA: 5 min) para proporcionar (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-ciano-2-{5-oxo-4H,6H,7H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-6-il}etil]-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-carboxamida (23,5 mg, 30 %) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, *m/z*): 577$[M+H]^+$.

Ejemplo 52

Compuesto 52



52

El compuesto 52 se preparó de acuerdo con el esquema sintético descrito anteriormente. A una solución de 2-metil (2S,4R)-4-hidroxipirrolidine-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) (20,0 g, 81,5 mmol, 1,0 eq.), o-nitrofenol (11,3 g, 81,5 mmol, 1,0 eq.) y trifenilfosfina (25,7 g, 97,8 mmol, 1,2 eq.) en THF (300 ml) se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (19,8 g, 97,9 mmol, 1,2 eq.)

agitado a 0 °C en nitrógeno. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (200 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (45:100) para proporcionar 2-metil (2S,4S)-4-(2-nitrofenoxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo (23 g, 76 %) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,83-7,87 (m, 1H), 7,49-7,57 (m, 1H), 7,05-7,11 (m, 1H), 6,94-6,97 (m, 1H), 4,97-5,03 (m, 1H), 4,47-4,65 (m, 1H), 3,71-3,89 (m, 5H), 2,47-2,65 (m, 2H), 1,41-1,52 (m, 9H). LCMS (ESI, m/z): 367 $[M+H]^+$.

Una solución de peryodato de sodio (21,0 g, 98,3 mmol, 7,2 eq.) y óxido de rutenio(IV) (1,03 g, 6,82 mmol, 0,5 eq.) en H_2O (150 ml) se agitó durante 5 min a temperatura ambiente en nitrógeno. Después, se añadió 2-metil (2S,4S)-4-(2-nitrofenoxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) (5,00 g, 13,6 mmol, 1,0 eq.) en acetato de etilo (150 ml). La mezcla se agitó durante la noche a 50 °C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se lavó con bisulfito de sodio acuoso saturado (100 ml). La capas orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secaron en sulfato

de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto en crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (46:100) para proporcionar el producto en crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 5 um,19*150 mm; Fase móvil A: Agua (10 mmol/l NH_4HCO_3), Fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 25 % B a 70 % B en 7 min; 254 nm; Ta: 5,30 min) para proporcionar 2-metil (2S,4S)-4-(2-nitrofenoxi)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) (650 mg, 12 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,83-7,86 (m, 1H), 7,54-7,64 (m, 2H), 7,12-7,17 (m, 1H), 4,90-4,94 (m, 1H), 4,67-4,71 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,78-2,87 (m, 1H), 2,45-2,54 (m, 1H), 1,49-1,59 (m, 9H). LCMS (ESI, m/z): 381 $[M+H]^+$.

A una solución de 2-metil (2S,4S)-4-(2-nitrofenoxi)-5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) (650 mg, 1,71 mmol, 1,0 eq.) en metanol (8 ml) y H2O (2 ml) se añadió hierro (477 mg, 8,55 mmol, 5,0 eq.) y cloruro de amonio (219 mg, 4,10 mmol, 2,4 eq.). La mezcla se agitó durante 24 h a 70 °C. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con metanol (3 x 50 ml). El filtrado se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-((S)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-2-

il)propanoato de metilo (500 mg, crudo) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,72-10,77 (m, 1H), 7,25-7,49 (m, 1H), 6,70-7,00 (m, 4H), 4,44-4,74 (m, 1H), 4,03-4,30 (m, 1H), 3,51-3,70 (m, 3H), 1,98-2,22 (m, 2H), 1,25-1,57 (m, 9H). LCMS (ESI, m/z): 351 $[M+H]^+$.

Una mezcla de (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-((S)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-2-il)propanoato de metilo (500 mg, 1,43 mmol, 1,0 eq.) en amoníaco (8 ml, 7 M en metanol) se agitó durante la noche a 70 °C. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener ((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-2-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo (460 mg, crudo) como un sólido rojo. LCMS (ESI, m/z): 336 $[M+H]^+$.

A una mezcla de ((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-2-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo (300 mg, 0,895 mmol, 1,0 eq.) en 1,4-dioxano (4 ml) se añadió cloruro de hidrógeno (6 ml, 4 M en 1,4-dioxano). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para obtener clorhidrato de (S)-2-amino-3-((S)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-2-il)propanamida (250 mg, crudo) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 236 $[M+H]^+$.

A una mezcla de ácido (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico

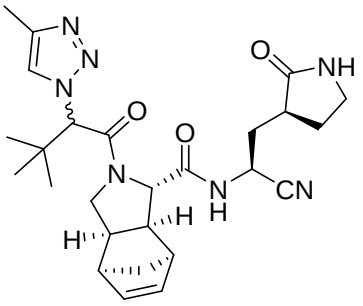
(357 mg, 0,920 mmol, 1,0 eq.) en dimetilformamida (10 ml) se añadió hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (385 mg, 1,01 mmol, 1,1 eq.) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (714 mg, 5,52 mmol, 6,0 eq.) a 0 °C. Después de agitar 20 min, se añadió clorhidrato de (S)-2-amino-3-((S)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-2-il)propanamida (250 mg, 0,920 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se purificó mediante columna C18 con CH_3CN/agua (0,05 % de TFA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-2-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (430 mg, 77 %) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 606 $[M+H]^+$.

A una mezcla de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-2-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (250 mg, 0,413 mmol, 1,0 eq.) en DCM (3 ml) se le añadió piridina (131 mg, 1,65 mmol, 4,0 eq.) y anhídrido trifluoroacético (130 mg, 0,619 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las

capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna XBridge Shield RP18 OBD, 30*150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 ml/min; Gradiente: 38 % B a 58 % B en 7 min, 58 % B; longitud de onda: 254 nm; TA1 (min): 6,4;) para proporcionar (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-ciano-2-((S)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-2-il)etil)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (101,6 mg, 42 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 10,55-10,56 (m, 1H), 8,70-8,93 (m, 2H), 6,86-6,99 (m, 4H), 5,95-6,16 (m, 2H), 5,04-5,06 (m, 1H), 4,44-4,82 (m, 2H), 4,01-4,16 (m, 1H), 3,62-3,70 (m, 1H), 3,40-3,49 (m, 1H), 2,95-3,05 (m, 2H), 2,82-2,94 (m, 2H), 2,75-2,80 (m, 1H), 2,20 -2,39 (m, 1H), 1,31-1,46 (m, 2H), 0,74-0,96 (m, 9H). LCMS (ESI, m/z): 588 $[M+H]^+$.

Ejemplo 53

Compuesto 53



El compuesto 53 se preparó de manera similar como se describe para el Compuesto 42 usando (S)-3,3-dimetil-2-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)butanoato en lugar de (S)-3,3-dimetil-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butanoato de metilo. ^{1}H NMR (500 MHz, 365K, DMSO-d_6) δ 8,62-8,78 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,36 (br. s., 1H), 6,21 (m, 1H), 5,83 (m, 1H), 5,51 (m, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,92 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,07-3,24 (m, 4H), 2,89-3,09 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,33-2,42 (m, 1H), 2,10-2,29 (m, 4H), 1,67-1,88 (m, 2H), 1,31-1,35 (m, 2H), 0,91-0,95 (s, 9H). LCMS (ESI, m/z): 492 $[M-H]^-$.

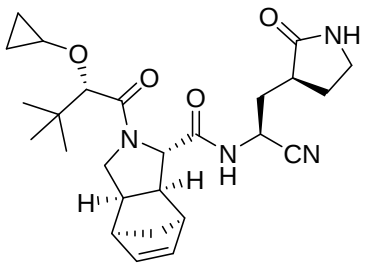
(S)-3,3-dimetil-2-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)butanoato de metilo: A una solución de 4-metilbencenosulfonohidrazida (1,57 g, 8,46 mmol, 1,0 eq.) en DMSO (4,0 ml) se añadió 1,1-dimetoxipropan-2-ona (1,0 g, 8,46 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se diluyó con agua (100 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 10 minutos. El precipitado se filtró y se secó a alto vacío para proporcionar N'-(1,1-dimetoxipropan-2-iliden)-4-

metilbencenosulfonohidrazida (800 mg, 41 %) como un sólido blanco.

Una solución de N'-(1,1-dimetoxipropan-2-ilidene)-4-metilbencenesulfonohidrazida (0,800 g, 2,89 mmol, 1,0 eq.), (S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoato de metilo (0,400 g, 2,79 mmol, 1,0 eq.) y NEt_3 (0,428 ml, 3,07 mmol, 1,1 eq.) en MeOH (16 ml) se calentó a 75 °C durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (80 ml) y se extrajo con EA (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice utilizando un 15 % de EA en PE como eluyente para obtener (S)-3,3-dimetil-2-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)butanoato de metilo (0,500 g, 84 %) como un sólido incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,78 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,02 (s, 9H).

Ejemplo 54

Compuesto 54



El compuesto 54 se preparó de manera similar como se describe para el Compuesto 42 usando ácido (S)-2-ciclopropoxi-3,3-dimetilbutanoico en lugar de ácido (S)-3,3-dimetil-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butanoico. ^{1}H NMR (500 MHz, 362K, DMSO-d_6) δ 8,63 (d, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,17 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,93-3,00 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,12-2,18 (m, 2H), 1,68-1,77 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 0,82 (s, 9H), 0,33-0,57 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 467 $[M-H]^-$.

Ácido (S)-2-ciclopropoxi-3,3-dimetilbutanoico: Una mezcla de (S)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutanoato de metilo (2,0 g, 13,7 mmol, 1,0 eq.), dímero de cloro-1,5-ciclooctadieno iridio(I) (453 mg, 0,674 mmol, 0,05 eq.), carbonato de sodio (870 mg, 8,21 mmol, 0,6 eq.) y acetato de vinilo (5 ml, 54,8 mmol, 4,0 eq.) en tolueno (20 ml) se calentó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice usando un gradiente de EA (5 a 10 %) en PE para obtener (S)-3,3-dimetil-2-(viniloxi)butanoato de metilo (900 mg, 40 %) como un líquido amarillo pálido.

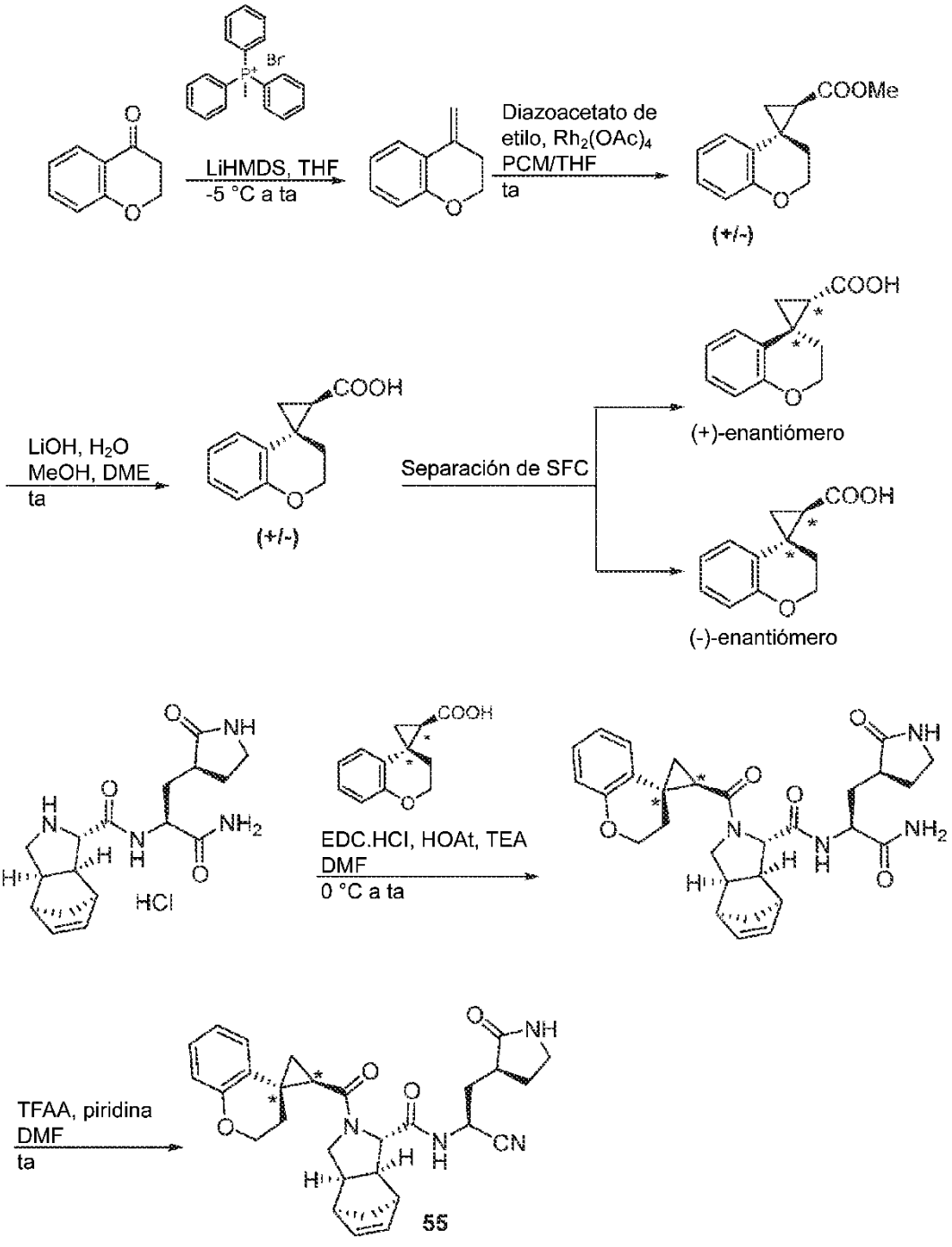
A una solución de (S)-3,3-dimetil-2-(viniloxi)butanoato de metilo (1,0 g, 5,81 mmol, 1,0 eq.) en DCM (10 ml) enfriada a 0 °C se le añadieron 1 M solución de dietilzinc en THF (14,53 ml, 14,53 mmol, 2,5 eq.)

seguido de diyodometano (2,3 ml, 29,1 mmol, 5,0 eq.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 16 h. La reacción se inactivó añadiendo agua fría (20 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (10 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice usando un gradiente de EA (15 a 20 %) en PE para obtener (S)-2-ciclopropoxi-3,3-dimetilbutanoato de metilo (700 mg, 65 %) como un líquido amarillo pálido.

A una solución de (S)-2-ciclopropoxi-3,3-dimetilbutanoato de metilo (400 mg, 2,15 mmol, 1,0 eq.) en THF (1,3 ml), MeOH (1,3 ml) y agua (1,3 ml) enfriada a 0 °C se añadió LiOH (180 mg, 4,30 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se concentró a presión reducida. Los residuos se absorbieron con agua, se acidificaron con solución saturada de ácido cítrico y se extrajeron con MeOH/DCM al 10 % (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (S)-2-ciclopropoxi-3,3-dimetilbutanoico (70 mg, 97 %) como un líquido amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,59 (br. s., 1H), 3,46 (s, 1H), 3,26 (m, 1H), 0,87 (s, 9H), 0,57 (m, 1H), 0,31-0,50 (m, 3H).

Ejemplo 55

Compuesto 55



Se asignan provisionalmente centros quirales indicados con “*”.

A una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (14,5 g, 40,5 mmol, 1,2 eq.) en THF (50 ml) enfriada a 0 °C se le añadió 1 M LiHMDS en THF (40,5 ml, 40,5 mmol, 1,2 eq.). La mezcla se agitó a rt durante 1 h. Después de enfriar a -5 °C, una solución de croman-4-ona (5,0 g, 33,8 mmol, 1,0 eq.) en THF (10 ml) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La masa de reacción se inactivó añadiendo NH_4Cl sat. (100 ml). Se extrajo la fase acuosa con EA (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando un gradiente de EA (20 a 25 %) en PE para obtener 4-metilenocromano (3,1 g, 63 %) como líquido incoloro.

A una solución de 4-metilenochromano (2,1 g, 14,4 mmol, 1,0 eq.), $Rh_2(OAc)_4$ (64 mg, 0,142 mmol, 0,01 eq.) en DCM (8,8 ml) se añadió una solución de diazoacetato de etilo (3,8 ml, 35,9 mmol, 2,5 eq.) en THF (4,2 ml) durante un período de 1 hora. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente de EA (3 a 5 %) en PE y mediante HPLC

preparatoria (columna: X-SELECT-C18, 19×250 mm, 5 um; Fase móvil A: 10 mM NH_4HCO_3 en agua, fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 17 ml/min; gradiente: 20 % de B a 70 % de B en 8 min) para proporcionar espiro[cromano-4,1'-ciclopropano]-2'-carboxilato de transetilo (800 mg, 24 %) como líquido incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,07-7,14 (m, 1H), 6,81-6,89 (m, 2H), 6,75-6,78 (m, 1H), 4,20-4,28 (m, 1H), 3,98-4,15 (m, 3H), 1,98-2,12 (m, 3H), 1,65-1,72 (m, 1H), 1,44 (t, 1H), 1,18 (t, 3H). LC-MS (ESI, m/z): 233 $[M+H]^+$. (también se obtuvo espiro[cromano-4,1'-ciclopropano]-2'-carboxilato de cis-etilo (500 mg)).

A una solución de espiro[cromano-4,1'-ciclopropano]-2'-carboxilato de transetilo (800 mg, 3,44 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (3,5 ml), DME (3,5 ml) y agua (1,4 ml) enfriada a 0 °C se le añadió LiOH (289 mg, 6,89 mmol, 2,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió ácido cítrico al 10 % (15 ml). La mezcla se extrajo con EA (4 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producirácido transespiro[cromano-4,1'-ciclopropano]-2'-carboxílico (690 mg, 98 %) como un sólido blanco.

Se purificó el ácido transespiro[cromano-4,1'-ciclopropano]-2'-carboxílico (690 mg) mediante SFC preparatoria usando las siguientes condiciones: Columna: Chiralcel OJ-H, 30*250 mm, 5 μm; Fase móvil A: CO_2, Fase

móvil B: MeOH; Velocidad de flujo: 90 g/min; gradiente: isocrático 20 % B; temperatura de columna: 30 °C; Contrapresión: 100 bares La purificación resultó en ácido (2'S*,4R*)-espiro[cromano-4,1'-ciclopropano]-2'-carboxílico (270 mg) y ácido (2'R*,4S*)-espiro[cromano-4,1'-ciclopropano]-2'-carboxílico (280 mg).

Ácido (2'S*,4R*)-espiro[cromano-4,1'-ciclopropano]-2'-carboxílico: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,41 (br. s., 1H), 7,05-7,12 (m, 1H), 6,82-6,87 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 4,28-4,30 (m, 1H), 4,00-4,08 (m, 1H), 1,98-2,08 (m, 3H), 1,60-1,65 (m, 1H), 1,39 (t, 1H). $[\alpha]^{25}_D$: +311,7° (c 0,1, MeOH). SFC: Chiralcel OJ-H, 4,6*250 mm, 3 µm, 30 °C, cosolvente: MeOH, mantener 5 min al 20 %, Rt: 1,29 min.

Ácido (2'R*,4S*)-espiro[cromano-4,1'-ciclopropano]-2'-carboxílico: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,38 (br. s., 1H), 7,05-7,12 (m, 1H), 6,82-6,87 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 4,28-4,30 (m, 1H), 4,00-4,08 (m, 1H), 1,98-2,08 (m, 3H), 1,60-1,65 (m, 1H), 1,39 (t, 1H). $[\alpha]^{25}_D$: -321,8° (c 0,1, MeOH). SFC: Chiralcel OJ-H, 4,6*250 mm, 3 µm, 30 °C, cosolvente: MeOH, mantener 5 min al 20 %, Rt: 1,76 min.

A una solución de clorhidrato de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (120 mg, 0,325 mmol, 1,0 eq.) en DMF (1,2 ml) enfriada a 0 °C se añadieron (2'R*,4S*)-espiro[cromano-4,1'-ciclopropano]-2'-

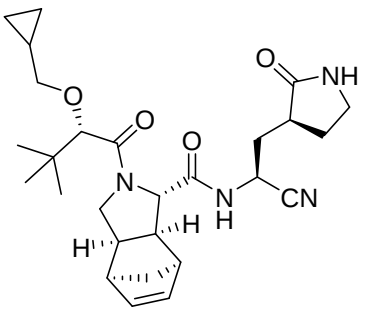
carboxílico (65 mg, 0,318 mmol, 1,0 eq.), EDC-HCl (122 mg, 0,637 mmol, 2,0 eq.), HOAt (43 mg, 0,320 mmol, 1,0 eq.) y NEt3 (0,170 ml, 1,28 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EA (3 x 5 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice utilizando un gradiente de MeOH (1 a 10 %) en DCM para obtener (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((2'R*, 4S*)-espiro[cromano-4,1'-ciclopropano]-2'-carbonil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (110 mg, 65 %) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, *m/z*): 519 $[M+H]^+$.

A una solución de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((2'R*,4S*)-espiro[cromano-4,1'-ciclopropano]-2'-carbonil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (90 mg, 0,174 mmol, 1,0 eq.) en DMF (0,9 ml) se le añadieron piridina (0,042 ml, 0,521 mmol, 3,0 eq.) y TFAA (0,040 ml; 0,390 mmol, 2,2 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EA (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se

concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH (1 a 10 %) en DCM y mediante cromatografía ultrarrápida en gel C18 usando un gradiente de ACN (30 a 40 %) en agua para producir (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-ciano-2-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)etil)-2-((2'R*,4S*)-espiro[cromano-4,1'-ciclopropano]-2'-carbonil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (30 mg, 34 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, 365K, DMSO-d_6) δ 8,52 (br. s., 1H), 7,29-7,46 (m, 1H), 6,95-7,10 (m, 1H), 6,62-6,88 (m, 3H), 6,25-6,00 (m, 2H), 4,35-4,92 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,91-4,12 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,10-3,40 (m, 4H), 2,70-2,95 (m, 3H), 2,38 (m, 1H), 1,90-2,22 (m, 4H), 1,68-1,86 (m, 3H), 1,40 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 501 $[M+H]^+$.

Ejemplo 56

Compuesto 56



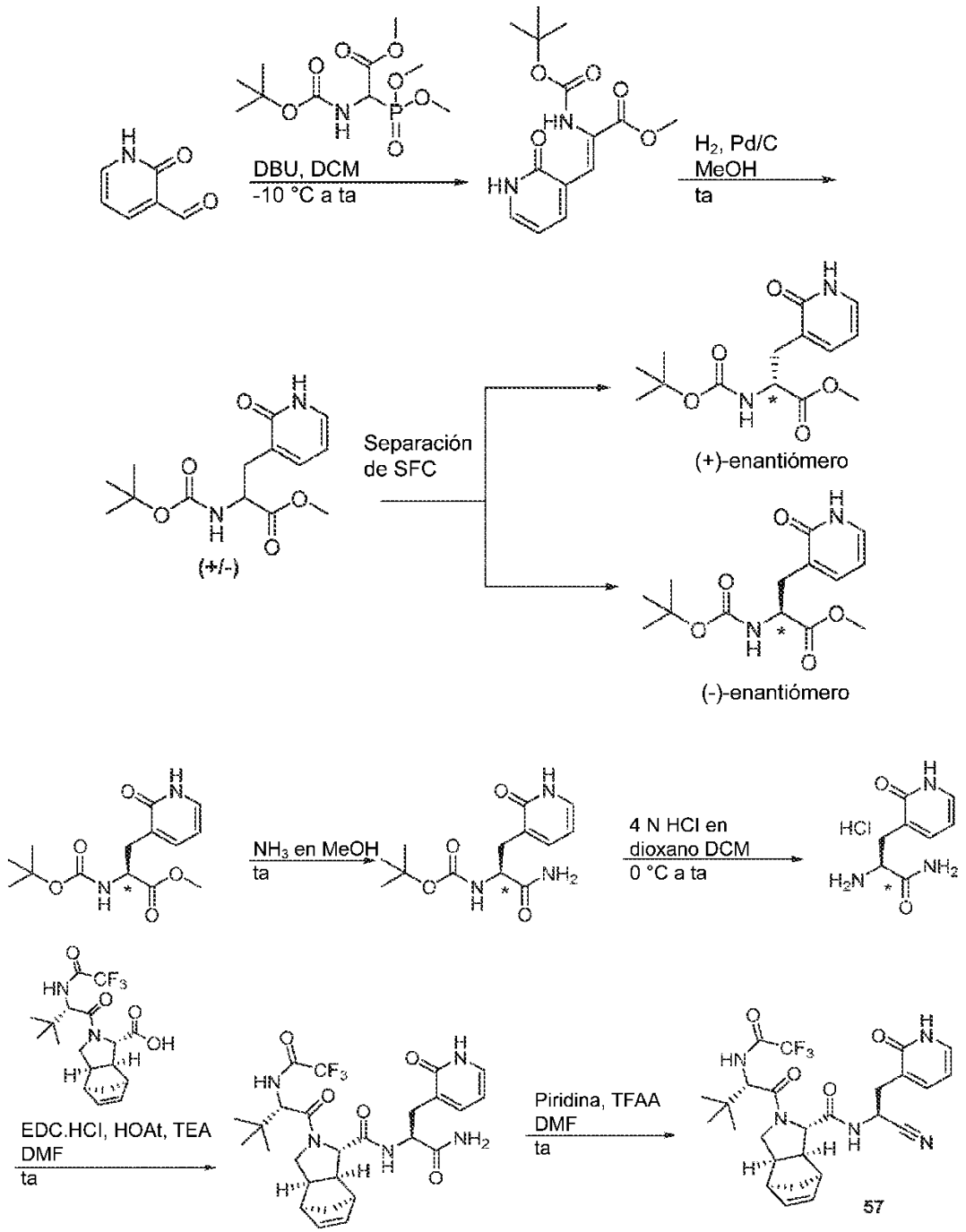
El compuesto 56 se preparó de manera similar como se describe para el Compuesto 42 usando ácido (S)-2-(ciclopropilmetoxi)-3,3-dimetilbutanoico en lugar de ácido (S)-3,3-dimetil-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butanoico. ^{1}H NMR (500 MHz, 363K, DMSO-d_6) δ 8,63 (br. s., 1H), 7,34-7,50 (m, 1H), 6,05-6,18 (m, 2H), 4,91 (m, 1H), 4,00-4,12 (m, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,05-3,25 (m, 5H), 2,90-3,00 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 1,68-1,84 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,00 (m, 1H), 0,90 (m, 9H), 0,40-0,50 (m, 2H), 0,10-0,22 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 483 $[M+H]^+$.

Ácido (S)-2-(ciclopropilmetoxi)-3,3-dimetilbutanoico: A una solución de (S)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutanoato de metilo (100 mg, 0,684 mmol, 1,0 eq.) y (bromometil)ciclopropano (0,140 ml, 1,37 mmol, 2,0 eq.) en DMF (1 ml) enfriada a 0 °C se añadió NaH en porciones (30 mg, 0,750 mmol, 1,1 eq.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 6 horas. La reacción se inactivó al añadir agua fría (5 ml). La mezcla se extrajo con Et_2O (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice utilizando un gradiente de Et2O (5 a 10 %) en pentano para obtener (S)-2-(ciclopropilmetoxi)-3,3-dimetilbutanoato de metilo (30 mg, 22 %) como líquido incoloro.

A una solución de (S)-2-(ciclopropilmetoxi)-3,3-dimetilbutanoato de metilo (350 mg, 1,75 mmol, 1,0 eq.) en THF (1,5 ml), MeOH (1,5 ml) y agua (0,4 ml) enfriada a 0 °C se añadió LiOH (221 mg, 5,25 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla se diluyó con EA (3 ml) y agua (2 ml), y después se acidificó con 1 N HCl. Se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EA (2 x 5 ml). La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener ácido (S)-2-(ciclopropilmetoxi)-3,3-dimetilbutanoico (100 mg, 36 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,43 (br. s., 1H), 3,45 (s, 1H), 3,26-3,35 (m, 1H), 3,09-3,15 (m, 1H), 0,95-1,02 (m, 1H), 0,92 (s, 9H), 0,40-0,50 (m, 2 H), 0,12-0,22 (m, 2H).

Ejemplo 57

Compuesto 57



A una solución de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo 1 (1,5 g, 12,2 mmol, 1,0 eq.) en DCM (20 ml) enfriado a -10 °C se añadió DBU (2,2 ml, 14,6 mmol, 1,2 eq.). La mezcla se agitó a -10 °C durante 30 min. Se añadió 2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-

carbaldehído (4,34 g, 14,6 mmol, 1,2 eq.), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EA (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH (1 a 10 %) en DCM para obtener 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)acrilato de metilo (1,5 g, 42 %) como un sólido blanquecino.

A una solución de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)acrilato de metilo (1,5 g, 5,10 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (15 ml) se le añadió Pd/C al 10 % (1,0 g). La mezcla se agitó durante 3 horas bajo presión de vejiga de hidrógeno y después se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH (1 a 10 %) en DCM para obtener 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)propanoato de metilo (1,4 g, 91 %) como un sólido blanco.

Se purificó 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)propanoato de metilo (1,2 g) mediante SFC preparatoria usando las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak - IG, 25*200 mm, 5 µm; Fase

móvil A: CO_2, Fase móvil B: MeOH; Velocidad de flujo: 100 g/min; gradiente: isocrático 15 % B; temperatura de columna: 30 °C; Contrapresión: 110 bares La purificación resultó en (R*)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)propanoato de metilo (500 mg) y (S*)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)propanoato de metilo (480 mg).

(R*)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)propanoato de metilo: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,64 (s, 1H), 7,22-7,31 (m, 3H), 6,12 (t, 1H), 4,24-4,29 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,87 (dd, 1H), 2,54-2,60 (m, 1H), 1,20-1,37 (m, 9H). $[\alpha]^{25}_D$: +70,2° (c 0,1, MeOH). SFC: Chiralpak-IG, 4,6*150 mm, 3 µm, 30 °C, cosolvente: 0,5 % de DEA en MeOH, mantener 12 min al 20 %, Rt: 1,74 min.

(S*)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)propanoato de metilo: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,63 (s, 1H), 7,22-7,31 (m, 3H), 6,12 (t, 1H), 4,24-4,29 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,87 (dd, 1H), 2,58 (dd, 1H), 1,23-1,33 (m, 9H). $[\alpha]^{25}_D$: -97,9° (c 0,1, MeOH). SFC: Chiralpak-IG, 4,6*150 mm, 3 µm, 30 °C, cosolvente: 0,5 % de DEA en MeOH, mantener 12 min al 20 %, Rt: 3,73 min.

Una solución de (S*)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)propanoato de metilo (300 mg, 1,01 mmol, 1,0 eq.) en 7 M NH_3 en MeOH (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 32 horas en un tubo sellado. La mezcla se concentró a presión

reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH (1 a 10 %) en DCM para obtener (S*)-(1-amino-1-oxo-3-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo (260 mg, 91 %) como un sólido blanco.

A una solución de (S*)-(1-amino-1-oxo-3-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo (260 mg, 0,925 mmol, 1,0 eq.) en DCM (3 ml) enfriado a 0 °C se añadió 4 N de HCl en dioxano (0,920 ml, 3,70 mmol, 4,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró a presión reducida para producir clorhidrato de (S*)-2-amino-3-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)propanamida (150 mg, 89 %) como un sólido blanco.

A una solución de ácido (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (150 mg, 0,386 mmol, 1,0 eq.) en DMF (1,5 ml) enfriada a 0 °C se le añadió clorhidrato de (S*)-2-amino-3-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)propanamida (100 mg, 0,463 mmol, 1,2 eq.), EDC•HCl (147 mg, 0,772 mmol, 2,0 eq.), HOAt (52 mg, 0,386 mmol, 1,0 eq.) y NEt_3 (0,16 ml, 1,15 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EA (2 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo

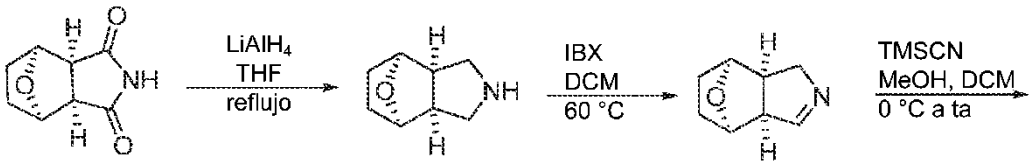
se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel C18 usando FA al 0,01 % en ACN para producir (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S*)-1-amino-1-oxo-3-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (150 mg, 70 %) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, m/z): 552 $[M+H]^+$.

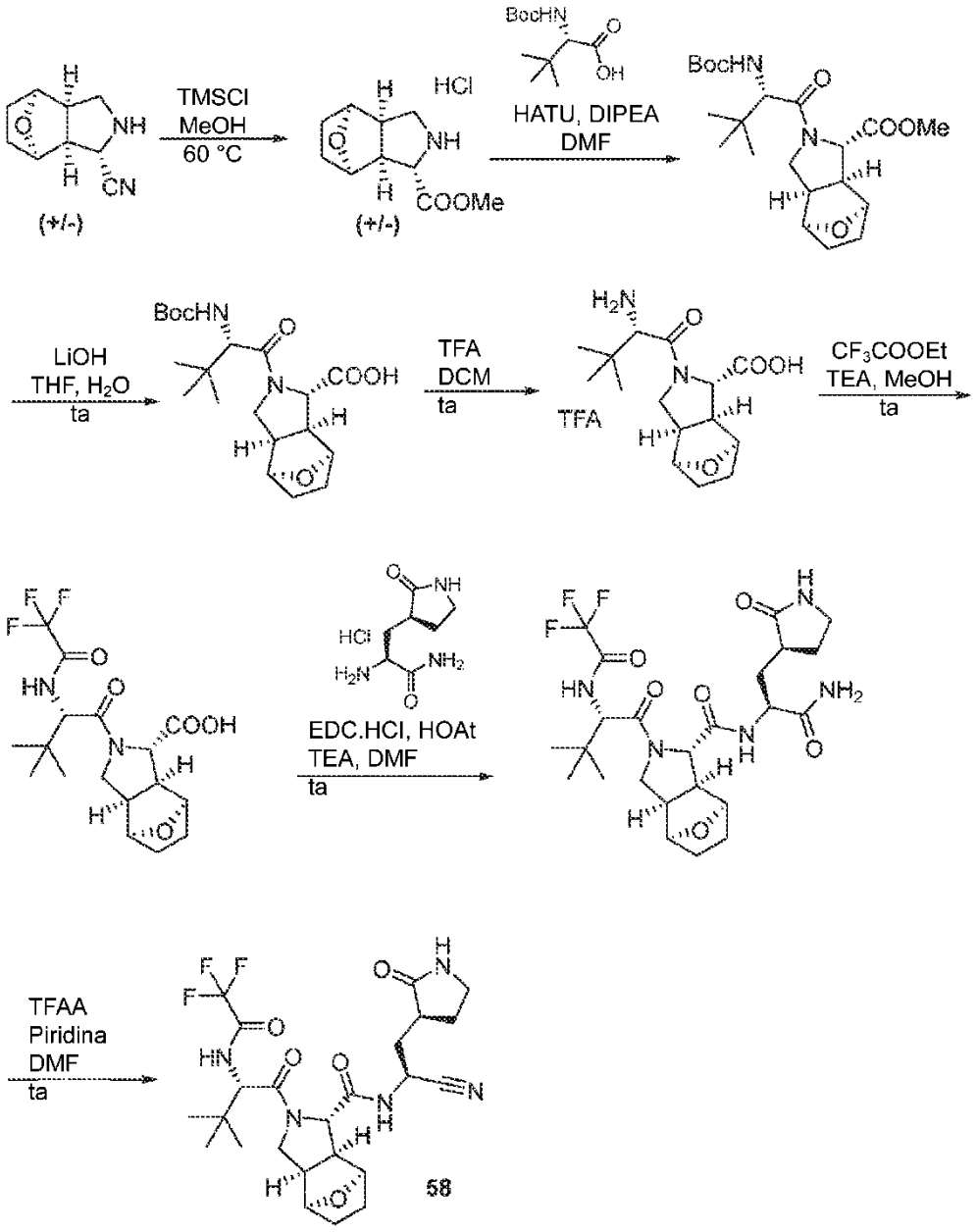
A una solución de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S*)-1-amino-1-oxo-3-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (150 mg, 0,272 mmol, 1,0 eq.) en DMF (1,5 ml) se le añadieron piridina (0,060 ml, 0,816 mmol, 3,0 eq.) y TFAA (0,070 ml, 0,544 mmol, 2,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EA (2 x 5 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 5 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparatoria (columna: KROMOSIL-C18, 25×150 mm 7 um; Fase móvil A: 10 mm de bicarbonato de amonio en agua, fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 22 ml/min; gradiente: 20 % de B a 70 % de B en 8 min) para producir (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S*)-1-ciano-2-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)etil)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-

carboxamida (60 mg, 41 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 363K, DMSO-d_6) δ 10,5 (br. s., 1H), 8,73 (br. s., 1H), 7,38 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,14 (t, 1H), 5,99 (m, 2H), 4,97 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,01-4,10 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 2,82-3,10 (m, 6H), 2,65 (m, 1H), 1,37 (m, 2H), 0,94 (s, 9H). LCMS (ESI, m/z): 532 $[M-H]^-$.

Ejemplo 58

Compuesto 58





A una solución de (3aR,4R,7S,7aS)-hexahidro-1H-4,7-epoxiisoindol-1,3(2H)-diona (260 mg, 1,55 mmol, 1,0 eq.) en THF (5 ml) enfriada a 0 °C se le añadió 2 M de $LiAlH_4$ en THF (3,1 ml, 6,20 mmol, 4 eq.). La mezcla se agitó a reflujo durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se inactivó con Na_2SO_4 sat. (10 ml). La mezcla se

filtró a través de celite y los sólidos se lavaron con THF (10 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar cuantitativamente (3aR,4S,7R,7aS)-octahidro-1H-4,7-epoxiisoindol como un líquido viscoso amarillo pálido.

A una solución de (3aR,4S,7R,7aS)-octahidro-1H-4,7-epoxiisoindol (1,8 g, 12,9 mmol, 1,0 eq.) en DCM (20 ml) se añadió IBX (3,6 g, 12,9 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó en un tubo sellado a 60 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se lavó con ditionato de sodio sat. (10 ml). Se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con carbonato de sodio sat. (70 ml) y salmuera (30 ml). Se extrajeron las fases acuosas con DCM (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH (2 a 5 %) en DCM para obtener (3aS,4R,7S,7aR)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-4,7-epoxiisoindol (1,2 g, 68 %) como un aceite amarillo pálido.

A una solución de (3aS,4R,7S,7aR)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-4,7-epoxiisoindol (1,2 g, 8,75 mmol, 1,0 eq.) en DCM (12 ml) y MeOH (1,2 ml) enfriada a 0 °C se le añadió TMSCN (2,7 ml, 21,9 mmol, 2,5 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH (1 a 3 %) en DCM para obtener (+/-)-

(1S,3aR,4S,7R,7aS)-octahidro-1H-4,7-epoxiisoindol-1-carbonitrilo (800 mg, 56 %) como un sólido blanquecino.

A una solución de (+/-)-((1S,3aR,4S,7R,7aS)-octahidro-1H-4,7-epoxiisoindol-1-carbonitrilo (300 mg, 1,82 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (3 ml) enfriada a 0 °C se le añadió TMSCl (0,600 ml, 5,48 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó a 60 °C durante 6 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar cuantitativamente clorhidrato de (+/-)-metil (1S,3aR,4S,7R,7aS)-octahidro-1H-4,7-epoxiisoindol-1-carboxilato como un sólido amarillo pálido.

A una solución de clorhidrato de (+/-)-metil (1S,3aR,4S,7R,7aS)-octahidro-1H-4,7-epoxiisoindol-1-carboxilato (360 mg, 1,82 mmol, 1,0 eq.) en DMF (3,6 ml) enfriada a 0 °C se le añadieron ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoico (506 mg, 2,19 mmol, 1,2 eq.), HATU (1,05 g, 2,73 mmol, 1,5 eq.) y DIPEA (1,0 ml, 5,46 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con un gradiente de EA (30 a 60 %) en PE para obtener (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)octahidro-1H-4,7-

epoxiisoindol-1-carboxilato de metilo (350 mg, 50 %) como un líquido viscoso incoloro.

A una solución de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)octahidro-1H-4,7-epoxiisoindol-1-carboxilato de metilo (350 mg, 0,853 mmol, 1,0 eq.) en THF (3 ml) y agua (3 ml) enfriada a 0 °C se le añadió LiOH (53 mg, 1,28 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se absorbió con 1 N HCl y se extrajo con EA (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir ácido (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)octahidro-1H-4,7-epoxiisoindol-1-carboxílico (280 mg, 82 %) como un sólido blanquecino.

A una solución de ácido (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)octahidro-1H-4,7-epoxiisoindol-1-carboxílico (250 mg, 0,631 mmol, 1,0 eq.) en DCM (3 ml) enfriada a 0 °C se le añadió TFA (0,350 ml, 3,15 mmol, 5,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró a presión reducida para producir (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)octahidro-1H-4,7-epoxiisoindol-1-carboxílico en su sal de ácido trifluoroacético ácido (250 mg) como un aceite.

A una solución de ácido (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)octahidro-1H-4,7-epoxiisoindol-1-carboxílico en su sal de ácido trifluoroacético (250 mg, 0,844 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (2,5 ml) se le añadió 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (0,300 ml, 4,22 mmol, 5,0 eq.) y NEt_3 (0,600 ml, 4,22 mmol, 5,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 32 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel C18 usando TFA al 0,01 % en ACN para producir ácido (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)octahidro-1H-4,7-epoxiisoindol-1-carboxílico (90 mg, 36 % durante 2 etapas) como un sólido blanco.

A una solución de ácido (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)octahidro-1H-4,7-epoxiisoindol-1-carboxílico (90 mg, 0,229 mmol, 1,0 eq.) en DMF (1 ml) a 0 °C se añadió clorhidrato de (S)-2-amino-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propanamida (60 mg, 0,276 mmol, 1,2 eq.), EDC•HCl (88 mg, 0,646 mmol, 2,8 eq.), HOAt (31 mg, 0,228 mmol, 1,0 eq.) y TEA (0,1 ml, 0,717 mmol, 3,1 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EA (2 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel C18 usando FA

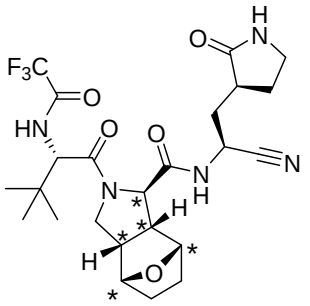
al 0,01 % en ACN para producir (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)octahidro-1H-4,7-epoxiisoindol-1-carboxamida (75 mg, 60 %) como un sólido blanco.

A una solución agitada de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)octahidro-1H-4,7-epoxiisoindol-1-carboxamida (70 mg, 0,128 mmol, 1,0 eq.) en DMF (0,7 ml) se le añadieron piridina (0,036 ml, 0,256 mmol, 3,0 eq.) y TFAA (0,03 ml, 0,384 mmol, 2,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EA (2 x 5 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 5 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparatoria (columna: X-SELECT-C18, 19×250 mm, 5 um; Fase móvil A: 10 mM de bicarbonato de amonio en agua, fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 17 ml/min; gradiente: 10 % de B a 60 % de B en 8 min) para producir (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-ciano-2-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)etil)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)octahidro-1H-4,7-epoxiisoindol-1-carboxamida (25 mg, 40 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, 363K, DMSO-d_6) δ 8,60-8,90 (m, 2H), 7,30 -7,40 (m, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,46-4,66 (m, 4H), 3,55-3,85 (m, 2H),

3,08-3,16 (m, 2H), 2,70-2,81 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,05-2,22 (m, 2H), 1,69-1,82 (m, 2H), 1,31-1,61 (m, 4H), 0,97 (m, 9H). LCMS (ESI, m/z): 528 $[M+H]^+$.

Ejemplo 58-1

Compuesto 58a



El Compuesto 58a se preparó de manera similar como se describe para el Compuesto 59a usando 1-metil (1R*,3aS*,4R*,7S*,7aR*)-octahidro-2H-4,7-epoxiisoindol-1,2-dicarboxilato de 2-(terc-butilo) en lugar de 1-metil (1R*,3aS*,4R*,7S*,7aR*)-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-etanoisoindol-1,2-dicarboxilato de 2-(terc-butilo). ^{1}H NMR (400 MHz, 363K, DMSO-d_6) δ 8,90 (br. s., 1H), 8,51-8,74 (m, 1H), 7,40 (br. s., 1H), 4,81-4,97 (m, 1H), 4,68 (d, 1H), 4,33-4,59 (m, 3H), 3,76 (m, 1H), 3,51-3,58 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,67-1,88 (m, 2H), 1,21-1,58 (m, 4H), 0,89-1,10 (m, 9H). LCMS (ESI, m/z): 528 $[M+H]^+$.

1-metil (1R*,3aS*,4R*,7S*,7aR*)-octahidro-2H-4,7-epoxiisoindol-1,2-dicarboxilato de 2-(terc-butilo): A una solución de clorhidrato de (+/-)-metil (1S,3aR,4S,7R,7aS)-octahidro-1H-4,7-epoxiisoindol-1-carboxilato (800 mg, 1,82 mmol, 1,0 eq.) en THF (8 ml) y agua (8 ml) enfriada a 0 °C se le añadió $NaHCO_3$ (1,7 g, 20,3 mmol, 5,0 eq.) y Boc_2O (1,3 g, 6,09 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EA (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente de EA (15 a 20 %) en PE para producir (+/-)-2-(terc-butil) 1-metil (1S,3aR,4S,7R,7aS)-octahidro-2H-4,7-epoxiisoindol-1,2-dicarboxilato (800 mg, 66 %).

El (+/-)-2-(terc-butil) 1-metil (1S,3aR,4S,7R,7aS)-octahidro-2H-4,7-epoxiisoindol-1,2-dicarboxilato (1,7 g) se purificó mediante prep-SFC usando las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak IG, 30*250 mm, 5 µm; Fase móvil A: CO_2, Fase móvil B: 0,5 % de DEA en MeOH; Velocidad de flujo: 90 g/min; gradiente: isocrático 10 % B; temperatura de columna: 30 °C; Contrapresión: 100 bares La purificación dio como resultado 1-metil (1R*,3aS*,4R*,7S*,7aR*)-octahidro-2H-4,7-epoxiisoindol-1,2-dicarboxilato de 2-(terc-butilo) (700 mg)y 1-metil

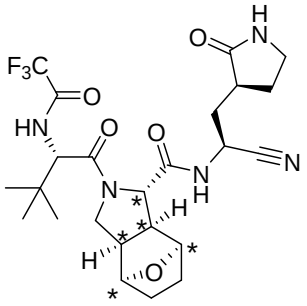
(1S*,3aR*,4S*,7R*,7aS*)-octahidro-2H-4,7-epoxiisoindol-1,2-dicarboxilato de 2-(terc-butilo) (600 mg).

1-metil (1R*,3aS*,4R*,7S*,7aR*)-octahidro-2H-4,7-epoxiisoindol-1,2-dicarboxilato de 2-(terc-butilo): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,66 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,16-4,31 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,38-3,54 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 1,61-1,69 (m, 4H), 1,47 (m, 9H). $[\alpha]^{25}_D$: +30,2° (c 0,16, $CHCl_3$). SFC: CHIRALPAK IG, 4,6*150 mm, 3 µm, fase móvil A: CO_2, Fase móvil B: MeOH; Velocidad de flujo: 3 g/min; gradiente: isocrático 10 % B; temperatura de columna: 30 °C; Contrapresión: 100 bares, Rt: 1,29 min.

1-metil (1S*,3aR*,4S*,7R*,7aS*)-octahidro-2H-4,7-epoxiisoindol-1,2-dicarboxilato de 2-(terc-butilo): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,66 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,16-4,31 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,38-3,54 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 1,61-1,69 (m, 4H), 1,47 (m, 9H). $[\alpha]^{25}_D$: -41,3° (c 0,16, $CHCl_3$). SFC: CHIRALPAK IG, 4,6*150 mm, 3 µm, fase móvil A: CO_2, Fase móvil B: MeOH; Velocidad de flujo: 3 g/min; gradiente: isocrático 10 % B; temperatura de columna: 30 °C; Contrapresión: 100 bares, Rt: 1,65 min.

Ejemplo 58-2

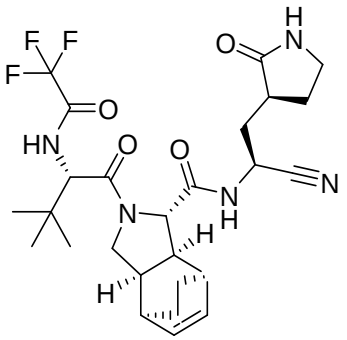
Compuesto 58b



El Compuesto 58b se preparó de manera similar como se describe para el Compuesto 59a usando 1-metil (1S*,3aR*,4S*,7R*,7aS*)-octahidro-2H-4,7-epoxiisoindol-1,2-dicarboxilato de 2-(terc-butilo) en lugar de 1-metil (1R*,3aS*,4R*,7S*,7aR*)-1,3,3a,4,7,7a-octahidro-2H-4,7-epoxiisoindol-1,2-dicarboxilato de 2-(terc-butilo). ^{1}H NMR (400 MHz, 363K, DMSO-d_6) δ 8,91 (br. s., 1H), 8,50-8,74 (m, 1H), 7,37 (br. s., 1H), 4,91 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,30-4,54 (m, 2H), 3,71-3,83 (m, 1H), 3,55-3,70 (m, 1H), 3,06-3,37 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,08-2,24 (m, 2H), 1,62-1,87 (m, 2H), 1,22-1,59 (m, 4H), 0,89-1,06 (m, 9H). LCMS (ESI, m/z): 528 $[M+H]^+$.

Ejemplo 59

Compuesto 59



El compuesto 59 se preparó de manera similar como se describe para el Compuesto 58 usando clorhidrato de (+/-)-metil (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-etanoisoindol-1-carboxilato en lugar de clorhidrato de (+/-)-metil (1S,3aR,4S,7R,7aS)-octahidro-1H-4,7-epoxiisoindol-1-carboxilato. ^{1}H NMR (500 MHz, 363K, DMSO-d_6) δ 8,40-8,79 (m, 2H), 7,32-7,44 (m, 1H), 6,09-6,23 (m, 2H), 4,91 (m, 1H), 4,51-4,70 (m, 1H), 3,99-4,10 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,30-3,60 (m, 1H), 3,06-3,21 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,57-2,69 (m, 2H), 2,00-2,45 (m, 4H), 1,68-1,80 (m, 2H), 1,40-1,51 (m, 2H), 1,06-1,20 (m, 2H), 0,88-1,00 (m, 9H). LCMS (ESI, m/z): 538 $[M+H]^+$.

Clorhidrato de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-etanoisoindol-1-carboxilato de metilo: A una solución de (3aR,4S,7R,7aS)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-etanoisoindol (1,1 g, 7,37 mmol, 1,0 eq.) en DCM (35 ml) se le añadió IBX (2,06 g, 7,37 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó en un tubo sellado a 60 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se lavó con

ditionato de sodio sat. (40 ml). Se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con carbonato de sodio sat. (70 ml) y salmuera (30 ml). Se extrajeron las fases acuosas con DCM (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH (1 a 5 %) en DCM para obtener (3aS,4R,7S,7aR)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-etanoisindol (780 mg, 71 %) como un aceite blanco.

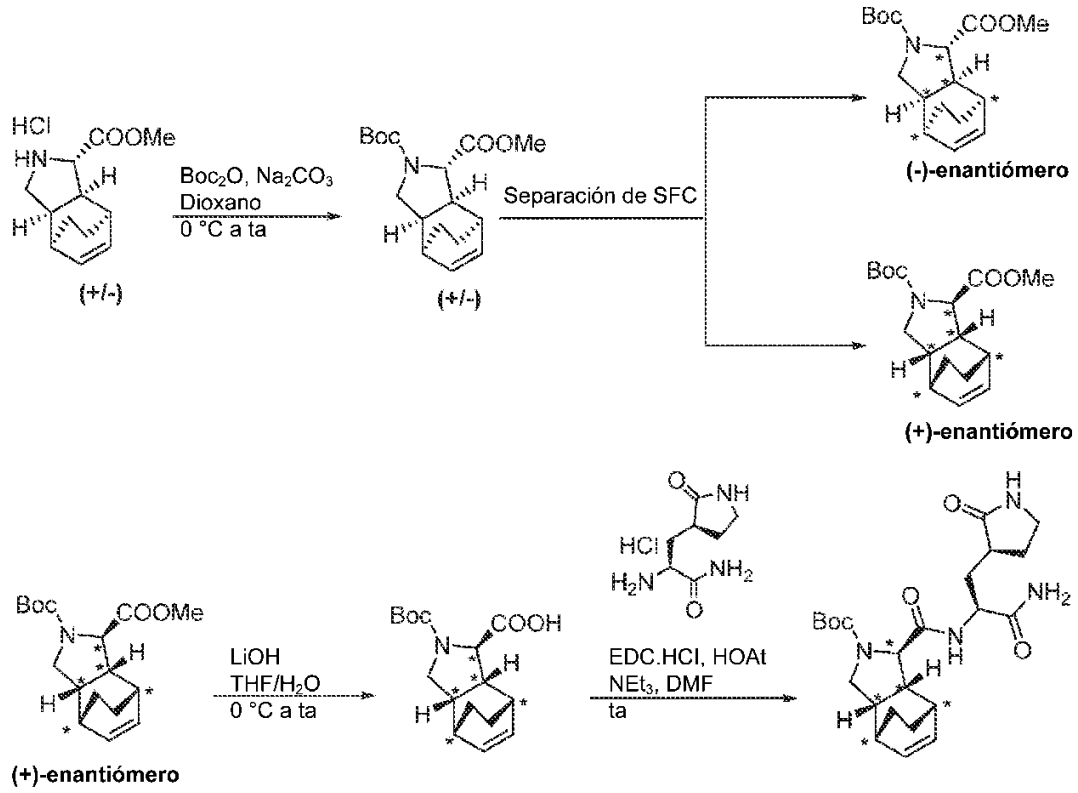
A una solución de (3aS,4R,7S,7aR)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-etanoisoindol (780 mg, 5,31 mmol, 1,0 eq.) en DCM (8 ml) y MeOH (0,6 ml) enfriada a 0 °C se le añadió TMSCN (1,8 ml, 13,3 mmol, 2,5 eq.). La mezcla se agitó a 0-10 °C durante 4 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH (1 a 5 %) en DCM para obtener (+/-)-(1S,3aR,4S,7R,7aS)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-etanoisoindol-1-carbonitrilo (550 mg, 59 %) un aceite marrón.

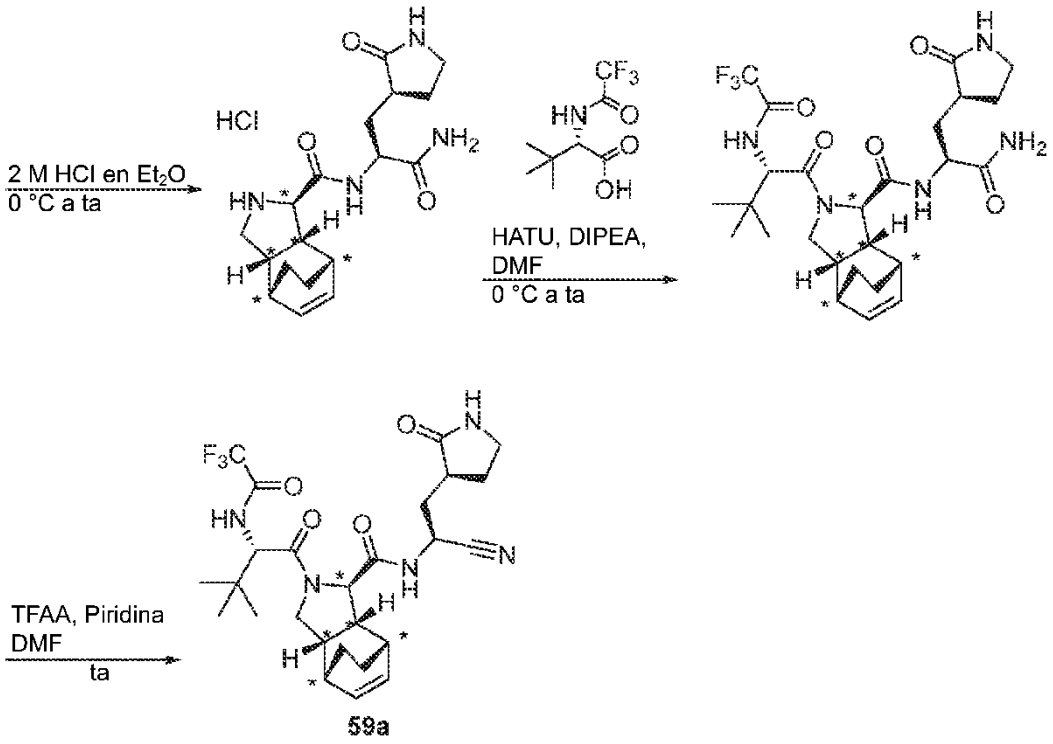
Una solución de (+/-)-(1S,3aR,4S,7R,7aS)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-etanoisoindol-1-carbonitrilo (550 mg, 3,16 mmol, 1,0 eq.) en 4 N HCl en MeOH (5,5 ml) se agitó durante 6 horas a 60 °C. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar (+/-)-metilo clorhidrato de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2,3,3a,4,7,7a-

hexahidro-1H-4,7-etanoisoindol-1-carboxilato de (580 mg, 88 %) como un aceite amarillo.

Ejemplo 59-1

Compuesto 59a





Se asignan provisionalmente centros quirales indicados con "*".

A una solución de clorhidrato de (+/-)-metil (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-etanoisoindol-1-carboxilato (1 g, 4,10 mmol, 1,0 eq.) en dioxano (15 ml) enfriada a 0 °C se le añadió Na_2CO_3 (870 mg, 8,21 mmol, 2,0 eq.) y Boc_2O (1,8 g, 8,21 mmol, 2,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de enfriar a 0 °C, se añadieron Na_2CO_3 (870 mg, 8,21 mmol, 2,0 eq.) y Boc_2O (1,8 g, 8,21 mmol, 2,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se diluyó con EA (50 ml) y se lavó con agua. Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo

dos veces con EA. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con un gradiente de EA (0 a 30 %) en PE para producir 1-metil (1S,3aR,4S,7R,7aS)-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-etanoisoindol-1,2-dicarboxilato de (+/-)-2-(terc-butilo) (1,1 g, 74 %) como un aceite marrón.

El 1-metil (1S,3aR,4S,7R,7aS)-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-etanoisoindol-1,2-dicarboxilato de (+/-)-2-(terc-butilo) (900 mg) se purificó mediante prep-SFC usando las siguientes condiciones: Columna: Lux Cellulose-2, 30*250 mm, 5 µm; Fase móvil A: CO_2, Fase móvil B: MeOH; Velocidad de flujo: 60 g/min; gradiente: isocrático 10 % B; temperatura de columna: 30 °C; Contrapresión: 100 bares La purificación resultó en 1-metil (1S*,3aR*,4S*,7R*,7aS*)-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-etanoisoindol-1,2-dicarboxilato de 2-(terc-butilo) (370 mg) y 1-metil (1R*,3aS*,4R*,7S*,7aR*)-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-etanoisoindol-1,2-dicarboxilato de 2-(terc-butilo) (370 mg).

1-metil (1S*,3aR*,4S*,7R*,7aS*)-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-etanoisoindol-1,2-dicarboxilato de 2-(terc-butilo): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,22-6,33 (m, 2H), 3,87-4,02 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,52-3,70 (m, 1H), 3,14-3,28 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,40-2,52 (m, 2H), 1,32-1,50 (m, 11H), 1,18-1,30 (m, 2H). $[\alpha]^{25}_D$: -29,1° (c 0,1,

$CHCl_3$). SFC: Lux Cellulose-2, 4,6*150 mm, 3 µm, fase móvil A: CO_2, Fase móvil B: 0,5 % de DEA en MeOH; Velocidad de flujo: 3 g/min; gradiente: isocrático 15 % B; temperatura de columna: 30 °C; Contrapresión: 100 bares, Rt: 0,98 min.

1-metil (1R*,3aS*,4R*,7S*,7aR*)-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-etanoisoindol-1,2-dicarboxilato de 2-(terc-butilo): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,22-6,33 (m, 2H), 3,87-4,02 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,52-3,70 (m, 1H), 3,14-3,28 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,40-2,52 (m, 2H), 1,32-1,50 (m, 11H), 1,18-1,30 (m, 2H). $[\alpha]^{25}_D$: +21,6° (c 0,1, $CHCl_3$). SFC: Lux Cellulose-2, 4,6*150 mm, 3 µm, fase móvil A: CO_2, Fase móvil B: 0,5 % de DEA en MeOH; Velocidad de flujo: 3 g/min; gradiente: isocrático 15 % B; temperatura de columna: 30 °C; Contrapresión: 100 bares, Rt: 1,12 min.

A una solución de 1-metil (1R*,3aS*,4R*,7S*,7aR*)-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-etanoisoindol-1,2-dicarboxilato de 2-(terc-butilo) (100 mg, 0,325 mmol, 1,0 eq.) en THF (1 ml) y agua (1 ml) enfriada a 0 °C se añadió LiOH (21 mg, 0,500 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se concentró parcialmente a presión reducida para eliminar el THF. El residuo se acidificó al añadir 1 N de HCl hasta pH=2. La mezcla se extrajo con EA (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir ácido (1R*,3aS*,4R*,7S*,7aR*)-2-(terc-

butoxicarbonil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-etanoisoindol-1-carboxílico (82 mg, 86 %) como un aceite.

A una solución de ácido (1R*,3aS*,4R*,7S*,7aR*)-2-(terc-butoxicarbonil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-etanoisoindol-1-carboxílico (160 mg, 0,546 mmol, 1,0 eq.0 eq.) en DMF (1,6 ml) enfriado a 0 °C se añadió clorhidrato de (S)-2-amino-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propanamida (141 mg, 0,655 mmol, 1,2 eq.), EDC•HCl (208 mg, 1,09 mmol, 2,0 eq.), HOAt (74 mg, 0,546 mmol, 1,0 eq.) y NEt_3 (0,380 ml, 2,73 mmol, 5,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EA (2 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre C18 usando FA 0,01 % en ACN para producir (1R*,3aS*,4R*,7S*,7aR*)-1-(((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)carbamoil)-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-etanoisoindol-2-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 74 %) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, *m/z*): 447 $[M+H]^+$.

Una solución de (1R*,3aS*,4R*,7S*,7aR*)-1-(((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)carbamoil)-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-etanoisoindol-2-carboxilato de terc-butilo (170 mg, 0,381 mmol, 1,0 eq. 381 mmol, 1,0 eq.) en HCl 2M en éter

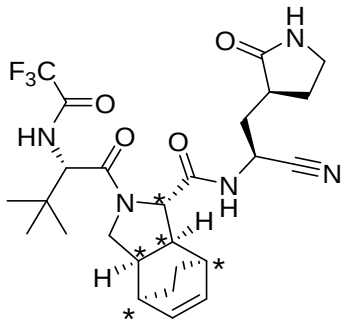
(20 ml) se agitó a rt durante 5 h. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener cuantitativamente clorhidrato de (1R*,3aS*,4R*,7S*,7aR*)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-etanoisoindol-1-carboxamida como un sólido blanco.

A una solución de clorhidrato de (1R*,3aS*,4R*,7S*,7aR*)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-etanoisoindol-1-carboxamida (170 mg, 0,445 mmol, 1,0 eq.) en DMF (1,7 ml) enfriada a 0 °C se le añadieron ácido (S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoico (121 mg, 0,533 mmol, 1,2 eq.), HATU (253 mg, 0,667 mmol, 1,5 eq.) y DIPEA (0,380 ml, 2,18 mmol, 5,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EA (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre C18 usando FA al 0,01 % en ACN para producir (1R*,3aS*,4R*,7S*,7aR*)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-etanoisoindol-1-carboxamida (125 mg, 55 %) como un sólido blanquecino.

A una solución de (1R*,3aS*,4R*,7S*,7aR*)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-etanoisoindol-1-carboxamida (100 mg, 0,180 mmol, 1,0 eq.) en DMF (1 ml) se le añadieron piridina (0,043 ml, 0,540 mmol, 3,0 eq.) y TFAA (0,050 ml, 0,360 mmol, 2,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EA (2 x 5 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 5 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna X-SELECT-C18, 19*250 mm, 5 µm; Fase móvil A: 10 mM NH_4HCO_3 en agua, fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 17 ml/min; Gradiente: 10 % de B a 60 % de B en 8 min) para producir (1R*,3aS*,4R*,7S*,7aR*)-N-((S)-1-ciano-2-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)etil)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-etanoisoindol-1-carboxamida (45 mg, 40 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 363K, DMSO-d_6) δ 8,52-8,87 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 6,02-6,22 (m, 2H), 4,91 (dd, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,08-4,31 (m, 1H), 3,79 (t, 1H), 3,49 (d, 1H), 3,11-3,37 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,51-2,61 (m, 2H), 2,04-2,36 (m, 4H), 1,82 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,44 (d, 2H), 1,13 (m, 2H), 0,96 (s, 9H). LCMS (ESI, m/z): 536 $[M-H]^-$.

Ejemplo 59-2

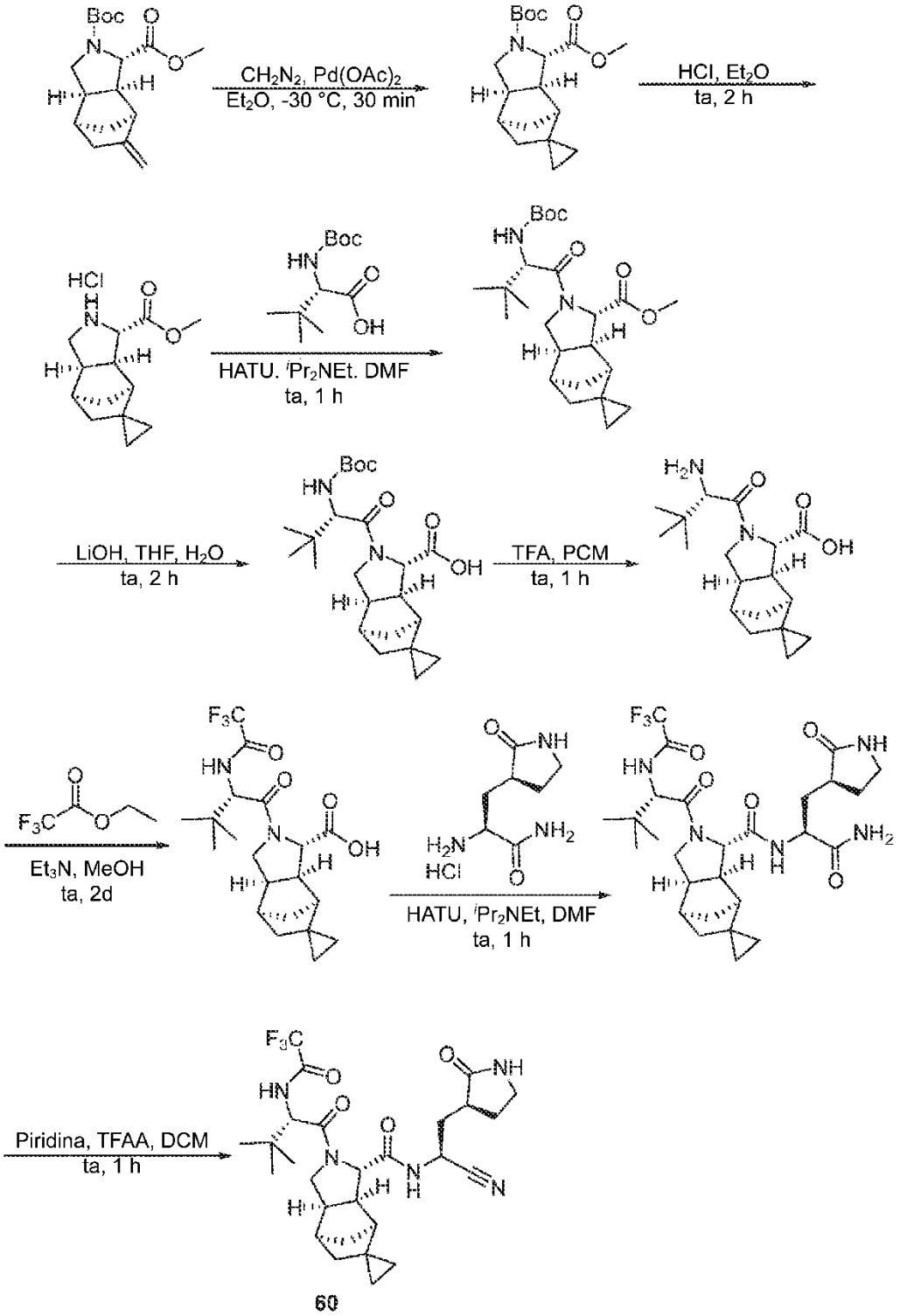
Compuesto 59b



El Compuesto 59b se preparó de manera similar como se describe para el Compuesto 59a usando 1-metil (1S*,3aR*,4S*,7R*,7aS*)-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-etanoisoindol-1,2-dicarboxilato de 2-(terc-butilo) en lugar de 1-metil (1R*,3aS*,4R*,7S*,7aR*)-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-etanoisoindol-1,2-dicarboxilato de 2-(terc-butilo). ^{1}H NMR (400 MHz, 363K, DMSO-d_6) δ 8,56-8,85 (m, 2H), 7,30-7,48 (m, 1H), 6,06-6,26 (m, 2H), 4,90 (m, 1H), 4,50-4,72 (m, 1H), 3,98-4,10 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,28-3,57 (m, 1H), 3,08-3,20 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,53-2,62 (m, 2H), 2,25-2,45 (m, 2H), 2,10-2,20 (m, 2H), 1,65-1,90 (m, 2H), 1,41-1,52 (m, 2H), 1,07-1,23 (m, 2H), 0,85-1,02 (m, 9H). LCMS (ESI, m/z): 536 $[M-H]^-$.

Ejemplo 60

Compuesto 60



60

A una mezcla de 3-metil (1S,2S,3S,6R,7S)-9-metilideno-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano-3,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo (400 mg, 1,30 mmol, 1,0 eq.) y diazometano (15 ml, exceso en Et_2O) en Et_2O (4 ml) se añadió acetato de paladio(II) (88,0 mg, 0,390 mmol, 0,3 eq.) a -30 °C. La mezcla se agitó durante 30 min a -30 °C. La mezcla se elevó naturalmente a temperatura ambiente, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en crudo (este proceso se repitió 5 veces hasta que los materiales de partida se convirtieron completamente). El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EtOAc:PE (1:9) para proporcionar 5'-metil (1'S,2'R,5'S,6'S,7'S)-4'-azaespiro[ciclopropano-1,8'-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano]-4',5'-dicarboxilato de 4'-terc-butilo (350 mg, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 222 $[M-100+H]^+$.

Una solución de 5'-metil (1'S,2'R,5'S,6'S,7'S)-4'-azaespiro[ciclopropano-1,8'-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan]-4',5'-dicarboxilato de 4'-terc-butilo (350 mg, 1,09 mmol, 1,0 eq.) en cloruro de hidrógeno (10 ml, 2 m en Et_2O) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener clorhidrato de (1'S,2'R,5'S,6'S,7'S)-4'-azaespiro[ciclopropano-1,8'-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan]-5'-carboxilato de metilo

(280 mg, crudo) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 222 $[M+H]^+$.

A una mezcla de ácido (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoico (251 mg, 1,09 mmol, 1,0 eq.) y hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (496 mg, 1,30 mmol, 1,2 eq.) en DMF (5 ml) se añadió N-etil-N-isopropipropan-2-amina (842 mg, 6,52 mmol, 6,0 eq.) a 0 °C. Después de agitar durante 15 min a 0 °C, se añadió clorhidrato de (1'S,2'R,5'S,6'S,7'S)-4'-azaespiro[ciclopropano-1,8'-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan]-5'-carboxilato de metilo (280 mg, 1,09 mmol, 1,0 eq.) La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EtOAc:PE (14:86) para proporcionar (1'S,2'R,5'S,6'S,7'S)-4'-[(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil]-4'-azaespiro[ciclopropano-1,8'-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan]-5'-carboxilato de metilo (300 mg, 57 %) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 435 $[M+H]^+$.

A una mezcla de (1'S,2'R,5'S,6'S,7'S)-4'-[(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil]-4'-

azaespiro[ciclopropano-1,8'-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan]-5'-carboxilato de metilo (300 mg, 0,690 mmol, 1,0 eq.) en THF (3 ml)/agua (3 ml) se le añadió hidróxido de litio (83,0 mg, 3,45 mmol, 5,0 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el THF y se ajustó a pH = 6 con ácido clorhídrico (1 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener ácido (1'S,2'R,5'S,6'S,7'S)-4'-[(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil]-4'-azaespiro[ciclopropano-1,8'-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano]-5'-carboxílico (280 mg, crudo) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 421 $[M+H]^+$.

A una solución de ácido (1'S,2'R,5'S,6'S,7'S)-4'-[(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil]-4'-azaespiro[ciclopropano-1,8'-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan]-5'-carboxílico (280 mg, 0,667 mmol, 1,0 eq.) en DCM (6 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (2 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para producir ácido (1'S,2'R,5'S,6'S,7'S)-4'-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-4'-azaespiro[ciclopropan-1,8'-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan]-5'-carboxílico (213 mg, crudo) como un semisólido marrón. LC-MS (ESI, *m/z*): 321 $[M+H]^+$.

A una mezcla de ácido (1'S,2'R,5'S,6'S,7'S)-4'-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-4'-azaespiro[ciclopropan-1,8'-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan]-5'-carboxílico (213 mg, 0,667 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (5 ml) se le añadió trietilamina (807 mg, 7,97 mmol, 12,0 eq.) y 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (945 mg, 6,67 mmol, 10,0 eq.). La mezcla se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el MeOH. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se ajustó a pH = 6 con ácido clorhídrico (1 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido (1'S,2'R,5'S,6'S,7'S)-4'-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4'-azaespiro[ciclopropano-1,8'-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan]-5'-carboxílico (240 mg, 75 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 417 $[M+H]^+$.

Una mezcla de N-[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamato de terc-butilo (150 mg, 0,553 mmol, 1,0 eq.) en cloruro de hidrógeno (10 ml, 2 M en Et_2O) se agitó durante 2 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para producir clorhidrato de (2S)-2-amino-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-

il]propanamida (115 mg, crudo) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, *m/z*): 172 $[M+H]^+$.

A una mezcla de ácido (1'S,2'R,5'S,6'S,7'S)-4'-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4'-azaespiro[ciclopropano-1,8'-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano]-5'-carboxílico (221 mg, 0,530 mmol, 1,0 eq.) y hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (241 mg, 0,635 mmol, 1,2 eq.) en DMF (5 ml) se le añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (411 mg, 3,18 mmol, 6,0 eq.) a 0 °C. Después de agitar durante 15 min a 0 °C, se añadió clorhidrato de (2S)-2-amino-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (110 mg, 0,530 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se purificó mediante columna C18 con CH_3CN/agua (0,05 % de FA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar (2S)-2-[(1'S,2'R,5'S,6'S,7'S)-4'-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4'-azaespiro[ciclopropano-1,8'-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan]-5'-ilformamido]-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (180 mg, 52 %) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 570 $[M+H]^+$.

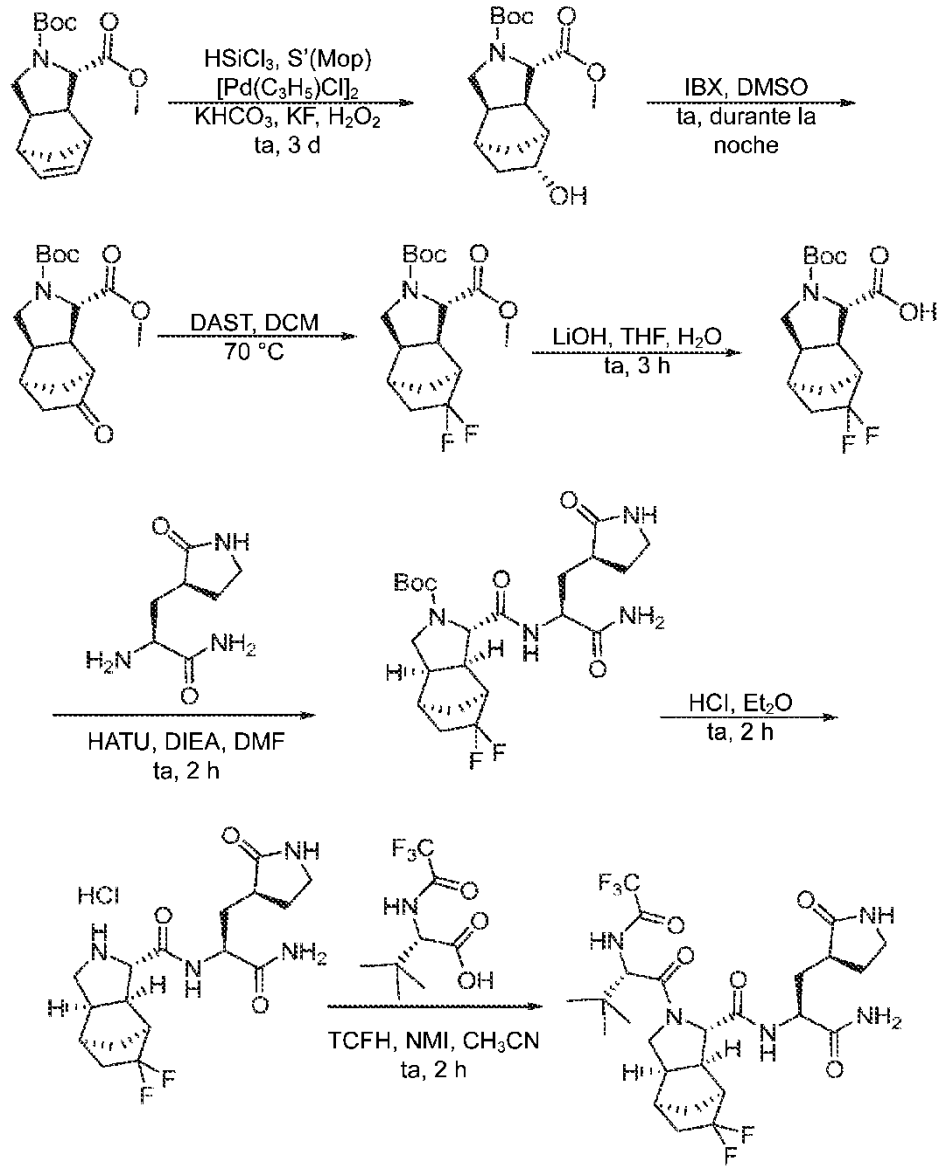
A una mezcla de (2S)-2-[(1'S,2'R,5'S,6'S,7'S)-4'-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4'-azaespiro[ciclopropan-1,8'-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan]-5'-ilformamido]-3-[(3S)-2-

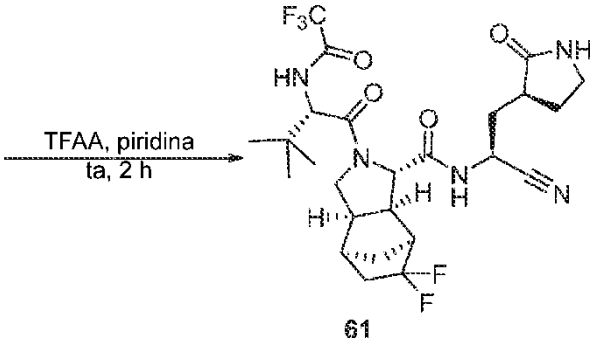
oxopirrolidin-3-il]propanamida (180 mg, 0,316 mmol, 1,0 eq.) en DCM (3 ml) se le añadió piridina (87,0 mg, 1,11 mmol, 3,5 eq.) y anhídrido trifluoroacético (100 mg, 0,474 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (5 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 5 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se purificó mediante HPLC preparatoria (columna: columna XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 ml/min; Gradiente: 34 % B a 64 % B en 7 min, 64 % B; longitud de onda: 254 nm; TA1 (min): 5,33) para proporcionar (1'S,2'R,5'S,6'S,7'S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]-4'-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4'-azaespiro[ciclopropan-1,8'-triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan]-5'-carboxamida (61,3 mg, 34 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,90- 9,18 (m, 1H), 8,60-8,89 (m, 1H), 7,30-7,65 (m, 1H), 4,82-5,02 (m, 2H), 4,63-4,81 (m, 1H), 3,82-3,95 (m, 1H), 3,61-3,81 (m, 1H), 3,10-3,39 (m, 2H), 2,63-2,85 (m, 1H), 2,30-2,50 (m, 3H), 2,05-2,25 (m, 2H), 1,68-1,90 (m, 3H), 1,60-1,67 (m, 1H), 1,50-1,59 (m, 1H), 1,25-1,42

(m, 2H), 0,95-1,05 (m, 9H), 0,70-0,90 (m, 1H), 0,70-0,90 (m, 2H), -0,15--0,03 (m, 1H). LC-MS (ESI, *m/z*): 552 $[M+H]^+$.

Ejemplo 61

Compuesto 61





61

El 3-metil (1R,2S,3S,6R,7S)-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo (4,00 g, 13,6 mmol, 1,0 eq.) se disolvió en tolueno (8 ml) en atmósfera de nitrógeno y se enfrió hasta 0 °C. (S)-MOP (S)-(-)-2-difenilfosfino-2'-metoxi-1,1'-binaftil (15,9 mg, 0,034 mmol, 0,0025 eq.), se añadieron consecutivamente dímero de cloruro de [Pd(C3H5)Cl]2 alilpaladio (3,00 mg, 0,008 mmol, 0,0006 eq.) y triclorosilano (5,87 g, 43,5 mmol, 3,2 eq.). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y después se agitó durante 3 días. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se volvió a disolver en THF (36 ml) y MeOH (36 ml). La mezcla se vertió en una suspensión de fluoruro de potasio (6,26 g, 108 mmol, 8,0 eq.) y $KHCO_3$ (13,6 g, 136 mmol, 10,0 eq.) en THF (36 ml) y MeOH (36 ml) a 0 °C. Después se añadió H_2O_2 (20 ml). La mezcla se agitó durante 1 d a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron

y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (40:60) para proporcionar 3-metil (1S,2R,3S,6R,7S)-9-hidroxi-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano-3,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo (2,00 g, 47 %) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 256 $[M-56+H]^+$.

A una mezcla agitada de 3-metil (1S,2R,3S,6R,7S)-9-hidroxi-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano-3,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo (2,00 g, 6,43 mmol, 1,0 eq.) en DMSO (20 ml) se le añadió ácido 2-yodoxibenzoico (5,29 g, 18,9 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó durante la noche a ta. La reacción se inactivó con bicarbonato de sodio saturado (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (50:50) para proporcionar 3-metil (1S,2R,3S,6R,7S)-9-oxo-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano-3,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo (1,5 g, 78 %) como un aceite blanco. LC-MS (ESI, *m/z*): 310 $[M+H]^+$.

Una mezcla de 3-metil (1S,2R,3S,6R,7S)-9-oxo-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano-3,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo (1,00 g, 3,23 mmol, 1,0 eq.) en trifluoruro de

dietilaminosulfuro (20 ml) se agitó durante 6 horas a 70 °C. La mezcla se diluyó con diclorometano (50 ml). La reacción se inactivó con bicarbonato de sodio saturado (100 ml) a 0 °C. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 60 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con PE:EA (7:3) para obtener 3-metil (1S,2R,3S,6R,7S)-9,9-difluoro-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano-3,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo (300 mg, 28 %) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 310 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de 3-metil (1S,2R,3S,6R,7S)-9,9-difluoro-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano-3,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo (300 mg, 0,905 mmol, 1,0 eq.) en THF (3 ml) y H_2O (3 ml) se añadió hidróxido de litio (108 mg, 4,52 mmol, 5,0 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h y se acidificó a pH=3 con ácido clorhídrico (1 M en H_2O). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener ácido (1S,2R,3S,6R,7S)-4-(terc-butoxicarbonil)-9,9-difluoro-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano-3-carboxílico (270 mg,

crudo) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 318 $[M+H]^+$.

A una mezcla de ácido (1S,2R,3S,6R,7S)-4-(terc-butoxicarbonil)-9,9-difluoro-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano-3-carboxílico (270 mg, 0,851 mmol, 1,0 eq.) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (387 mg, 1,02 mmol, 1,2 eq.) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (658 mg, 5,10 mmol, 6,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 20 min a 0 °C y después se añadió (2S)-2-amino-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (145 mg, 0,851 mmol, 1,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se purificó mediante columna C18 con CH_3CN/agua (0,05 % de TFA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar (1S,2R,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-9,9-difluoro-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano-4-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 50 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 471 $[M+H]^+$.

Una mezcla de (1S,2R,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-9,9-difluoro-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano-4-carboxilato (200 mg, 0,425 mmol, 1,0 eq.) en cloruro de hidrógeno (1 ml, 2 M en Et_2O) se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener clorhidrato de (2S)-2-{[(1S,2R,3S,6R,7S)-9,9-difluoro-4-

azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (160 mg, crudo) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 371 $[M+H]^+$.

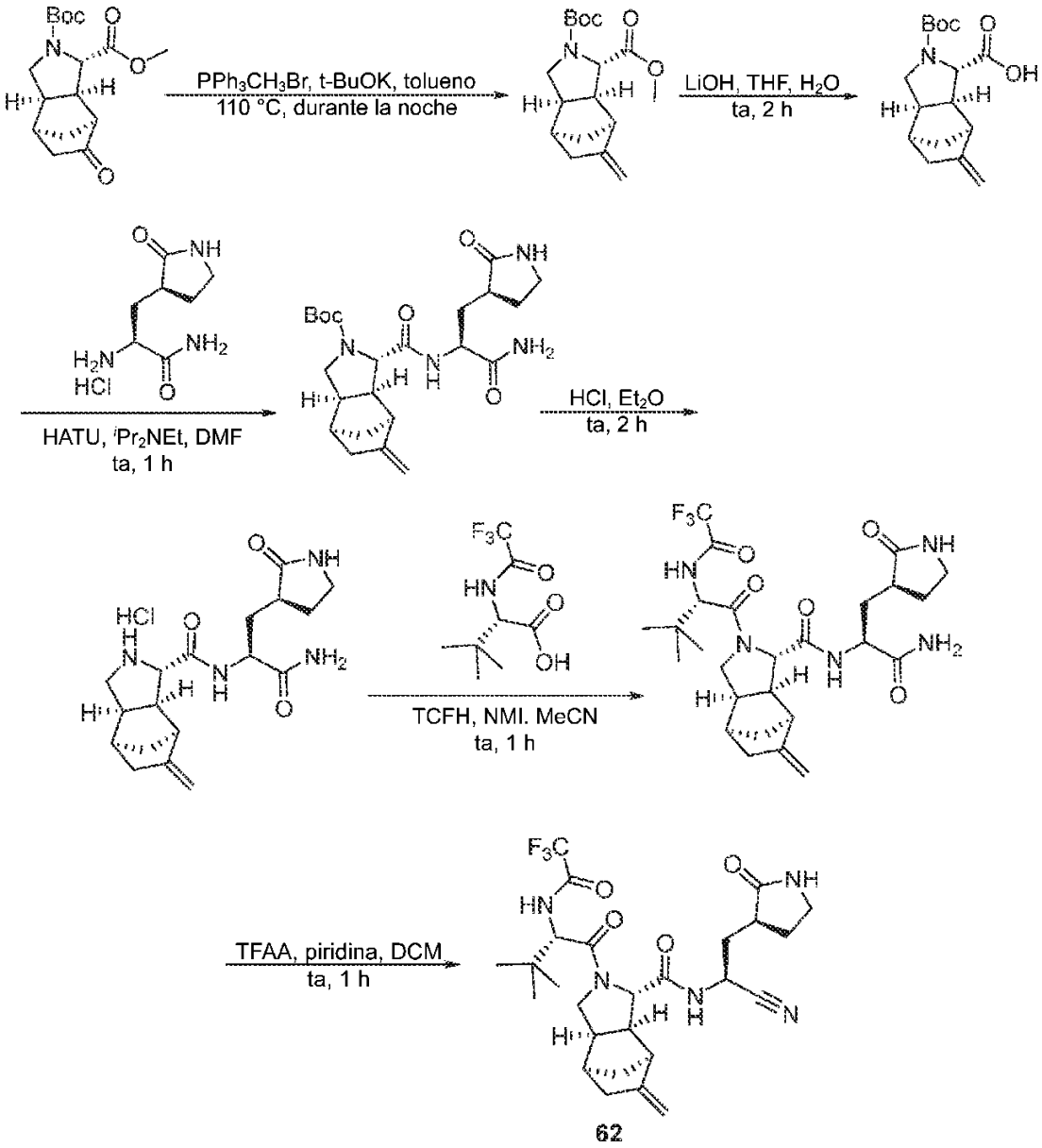
A una mezcla de ácido (2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoico (154 mg, 0,680 mmol, 1,6 eq.) en MeCN (2 ml) se añadió hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametilcloroformamidinio (238 mg, 0,850 mmol, 2,0 eq.) y N-metilimidazol (522 mg, 6,37 mmol, 15 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 20 min y, después se añadió clorhidrato de (2S)-2-{[(1S,2R,3S,6R,7S)-9,9-difluoro-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (160 mg, 0,425 mmol, 1,0 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla se purificó mediante columna C18 con CH_3CN/agua (0,05 % de FA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar (2S)-2-{[(1S,2R,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-9,9-difluoro-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (105 mg, 42 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 580 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de (2S)-2-{[(1S,2R,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-9,9-difluoro-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (100 mg, 0,173 mmol, 1,0 eq.) en DCM (1 ml) se le añadió

piridina (47,7 mg, 0,605 mmol, 3,5 eq.) y anhídrido trifluoroacético (54,3 mg, 0,259 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (5 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Xselect CSH C18 OBD 30*150 mm 5µm, n; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 ml/min; Gradiente: 30 % B a 60 % B en 8 min, 60 % B; longitud de onda: 254/220 nm; TA1 (min): 6) para proporcionar (1S,2R,3S,6R,7S)-N- [(1S)-1-ciano- 2- [(3S)-2-oxopirrolidin-3-il] etil]- 4- [(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido) butanoil]-9,9-difluoro-4-azatriciclo [5.2.1.0^{2,6}] decano-3-carboxamida (4,7 mg, 4 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,95-9,30 (m, 1H), 8,60-8,95 (m, 1H), 7,30-7,65 (m, 1H), 4,80-5,10 (m, 1H), 4,45-4,80 (m, 2H), 3,60-4,00 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 2H), 2,80-2,95(m, 1H), 2,55-2,80 (m, 2H), 2,40-2,50 (m, 1H), 2,30-2,40 (m, 1H), 2,05-2,25 (m, 2H), 1,55-1,95 (m, 6H), 0,80-1,40 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 562 $[M+H]^+$.

Ejemplo 62

Compuesto 62



A una mezcla de bromo(metil)trifenil-λ^5-fosfano (2,96 g, 8,27 mmol, 1,6 eq.) en tolueno (48 ml) se añadió terc-butóxido de potasio (928 mg, 8,27 mmol, 1,6 eq.). Después de agitar durante 2 horas a 110 °C, se añadió 3-metil (1S,2R,3S,6R,7S)-9-oxo-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decane-3,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo (1,60 g, 5,17 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó durante la noche a 110 °C. La reacción se inactivó con agua helada (50 ml). La mezcla se

extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (15:85) para proporcionar 3-metil (1S,2S,3S,6R,7S)-9-metilideno-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano-3,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo (480 mg, 29 %) como un aceite amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 4,89-4,96 (m, 1H), 4,71-4,80 (m, 1H), 4,17-4,33 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,52-3,66 (m, 1H), 3,35-3,44 (m, 1H), 2,56-2,85 (m, 3H), 2,33-2,42 (m, 1H), 1,98-2,22(m, 2H), 1,62-1,71 (m, 1H), 1,52-1,60 (m, 1H), 1,36-1,50 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 208[M-100+H]$^+$.

A una mezcla de 3-metil (1S,2S,3S,6R,7S)-9-metilideno-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano-3,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo (220 mg, 0,716 mmol, 1,0 eq.) en tetrahidrofurano (2 ml)/agua (2 ml) se añadió hidróxido de litio (86,0 mg, 3,58 mmol, 5,0 eq.). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se apagó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (5 ml). La fase acuosa se ajustó a pH=6 con HCl (1 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener ácido (1S,2S,3S,6R,7S)-4-(terc-butoxicarbonil)-

9-metilideno-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano-3-carboxílico (170 mg, 76 % crudo) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 194 $[M-Boc+H]^+$.

A una solución de ácido (1S,2S,6R)-4-(terc-butoxicarbonil)-9-dimetil-4-azabiciclo[3.1.2.6]hexano-2-carboxílico (201 mg, 0,684 mmol, 1,0 eq.) en DMF (5 ml) se añadió hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (312 mg, 0,821 mmol, 1,2 eq.) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (530 mg, 4,10 mmol, 6,0 eq.) a 0 °C. Después de agitar durante 15 min a 0 °C, se añadió clorhidrato de (2S)-2-amino-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (142 mg, 0,684 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se purificó mediante columna C18 con CH_3CN/agua (0,05 % de TFA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar (1S,2S,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-9-metilideno-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano-4-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 50 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 447 $[M+H]^+$.

Una mezcla de (1S,2S,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-9-metilideno-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano-4-carboxilato (160 mg, 0,358 mmol, 1,0 eq.) en cloruro de hidrógeno (1 ml, 2 M en Et2O) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener

clorhidrato de (2S)-2-{[(1S,2S,3S,6R,7S)-9-metilideno-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (137 mg, crudo) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, *m/z*): 540 $[M+H]^+$.

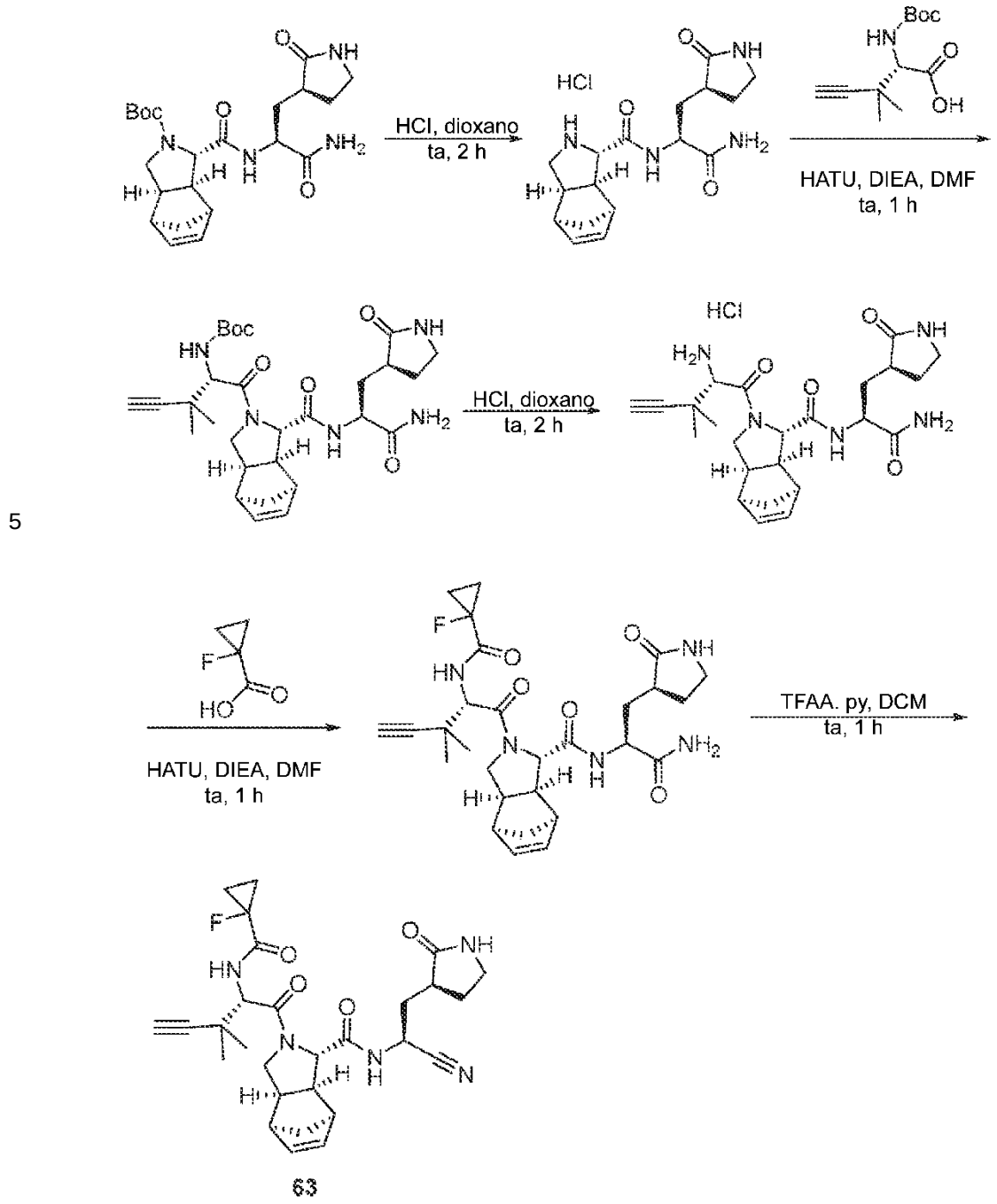
A una mezcla de clorhidrato de (2S)-2-{[(1S,2S,3S,6R,7S)-9-metilideno-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (137 mg, 0,358 mmol, 1,0 eq.), ácido (2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoico (81,0 mg, 0,358 mmol, 1,0 eq.) y hexafluorofosfato N,N,N',N'-tetrametilcloroformamidinio (130 mg, 0,465 mmol, 1,3 eq.) en MeCN (3 ml) se le añadió N-metilimidazol (294 mg, 3,58 mmol, 10,0 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se purificó mediante columna C18 con CH_3CN/agua (0,05 % de TFA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar (2S)-2-{[(1S,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-9-metilideno-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (160 mg, crudo) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 556 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de (2S)-2-{[(1S,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-9-metilideno-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-3-il]formamido}-3-[(3S)-

2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (160 mg, 0,288 mmol, 1,0 eq.) en DCM (1 ml) se le añadió piridina (80,0 mg, 1,01 mmol, 3,5 eq.) y anhídrido trifluoroacético (91,0 mg, 0,432 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (5 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 5 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 ml/min; Gradiente: 32 % B a 62 % B en 7 min, 62 % B; longitud de onda: 254 nm; TA: 5,07 min) para proporcionar (1S,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-9-metilideno-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano-3-carboxamida (30,2 mg, 19 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,48-9,05 (m, 2H), 7,35-7,55 (m, 1H), 4,81-5,10 (m, 1H), 4,75-4,80 (m, 1H), 4,53-4,74 (m, 1H), 4,40-4,52 (m, 1H), 4,20-4,39 (m, 1H), 3,45-3,90 (m, 2H), 3,10-3,43 (m, 2H), 2,65-2,95 (m, 2H), 2,50-2,64 (m, 1H), 2,28-2,45 (m, 2H), 1,82-2,26 (m, 4H), 1,25-1,81 (m, 4H), 0,80-1,15 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 538 $[M+H]^+$.

Ejemplo 63

Compuesto 63



63

A una mezcla de (1R,2S,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-4-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 0,578 mmol, 1,0 eq.) en DCM (1 ml) se añadió cloruro de hidrógeno (3 ml, 4 M en 1,4-dioxano) La mezcla se agitó durante 2 hora a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para producir clorhidrato de (2S)-2-[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-ilformamido]-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (220 mg, crudo) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, *m/z*): 333 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de clorhidrato de (2S)-2-[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-ilformamido]-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (220 mg, 0. 596 mmol, 1,0 eq.) y ácido (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilpent-4-inoico (143 mg, 0. 596 mmol, 1,0 eq.) en DMF (3 ml) se añadió hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (272 mg, 0,715 mmol, 1,2 eq.) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (462 mg, 3,57 mmol, 6,0 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El producto en crudo se purificó mediante columna C18 con CH_3CN/agua (0,05 % de FA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4-

azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il]-3,3-dimetil-1-oxopent-4-in-2-il]carbamato de terc-butilo (260 mg, 77 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 556 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il]-3,3-dimetil-1-oxopent-4-in-2-il]carbamato de terc-butilo (260 mg, 0,484 mmol, 1,0 eq.) en DCM (1 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno (3 ml, 4 m en dioxano). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para producir clorhidrato de (2S)-2-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilpent-4-inoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (240 mg, crudo) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, *m/z*): 456 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de clorhidrato de (2S)-2-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilpent-4-inoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (240 mg, 0,488 mmol, 1,0 eq.) y ácido 1-fluorociclopropano-1-carboxílico (50,7 mg, 0,488 mmol, 1,0 eq.) en DMF (3 ml) se añadió hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (222 mg, 0,586 mmol, 1,2 eq.) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (378 mg, 2,92 mmol, 6,0

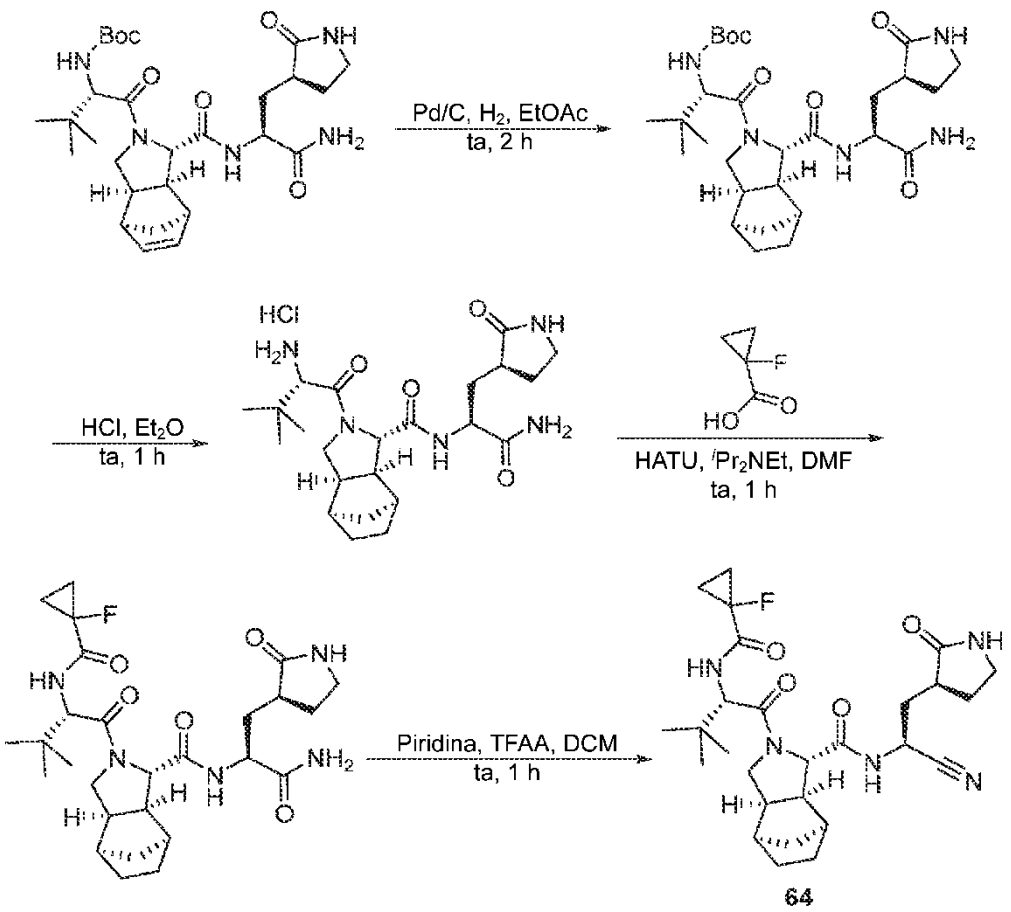
eq.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El producto en crudo se purificó mediante columna C18 con CH_3CN/agua (0,05 % de FA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il]-3,3-dimetil-1-oxopent-4-in-2-il]-1-fluorociclopropano-1-carboxamida (170 mg, 61 %). LC-MS (ESI, *m/z*): 542 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il]-3,3-dimetil-1-oxopent-4-in-2-il]-1-fluorociclopropano-1-carboxamida (170 mg, 0,314 mmol, 1,0 eq.) en DCM (2 ml) se le añadieron piridina (99,3 mg, 1,25 mmol, 4,0 eq.) y anhídrido trifluoroacético (118 mg, 0,565 mmol, 1,8 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparatoria con las siguientes(columna: columna Xselect CSH F-Fenil OBD, 19 * 250 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1 %

de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 33 % B a 63 % B en 7 min, 63 % B; longitud de onda: 254 nm; TA1 (min): 4,95) para proporcionar (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]-4-[(2S)-2-[(1-fluorociclopropil)formamido]-3,3-dimetilpent-4-inoil]-4-azatriciclo [5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxamida (60 mg, 36 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 80 °C) δ 8,50-8,90 (m, 1H), 7,30-7,60 (m, 1H), 6,80-7,20 (m,1H), 5,92-6,24 (m, 2H), 4,68-4,95 (m, 1H), 4,54-4,65 (m, 1H), 3,94-4,32 (m, 1H), 3,57-3,71 (m, 1H), 3,33-3,52 (m, 1H), 3,06-3,21 (m, 2H), 2,67-3,02 (m, 5H), 2,25-2,45 (m, 1H), 2,06-2,24 (m, 2H), 1,58-1,87 (m, 2H), 1,01 -1,45 (m, 12H). LC-MS (ESI, *m/z*): 524 $[M+H]^+$.

Ejemplo 64

Compuesto 64



A una mezcla de N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamato de terc-butilo (600 mg, 1,10 mmol, 1,0 eq.) en EtOAc (20 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono activado (300 mg). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente en hidrógeno. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar N-[(2S)-1-[(1S,2S,3S,6R,7R)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-4-il]-3,3-dimetil-1-

oxobutan-2-il]carbamato de terc-butilo (590 mg, crudo) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, *m/z*): 548 $[M+H]^+$.

Una mezcla de N-[(2S)-1-[(1S,2S,3S,6R,7R)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-4-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamato de terc-butilo (590 mg, 1,08 mmol, 1,0 eq.) en cloruro de hidrógeno (20 ml, 2M en Et_2O) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para producir clorhidrato de (2S)-2-{[(1S,2S,3S,6R,7R)-4-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (520 mg, crudo) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, *m/z*): 448 $[M+H]^+$.

A una mezcla de ácido 1-fluorociclopropan-1-carboxílico (112 mg, 1,07 mmol, 1,0 eq.) y hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (490 mg, 1,29 mmol, 1,2 eq.) en DMF (10 ml) se añadió N-etil-N-isopropipropan-2-amina (833 mg, 6,44 mmol, 6,0 eq.) a 0 °C. Después de agitar durante 15 min a 0 °C, se añadió clorhidrato de (2S)-2-{[(1S,2S,3S,6R,7R)-4-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (520 mg, 1,07 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se purificó mediante

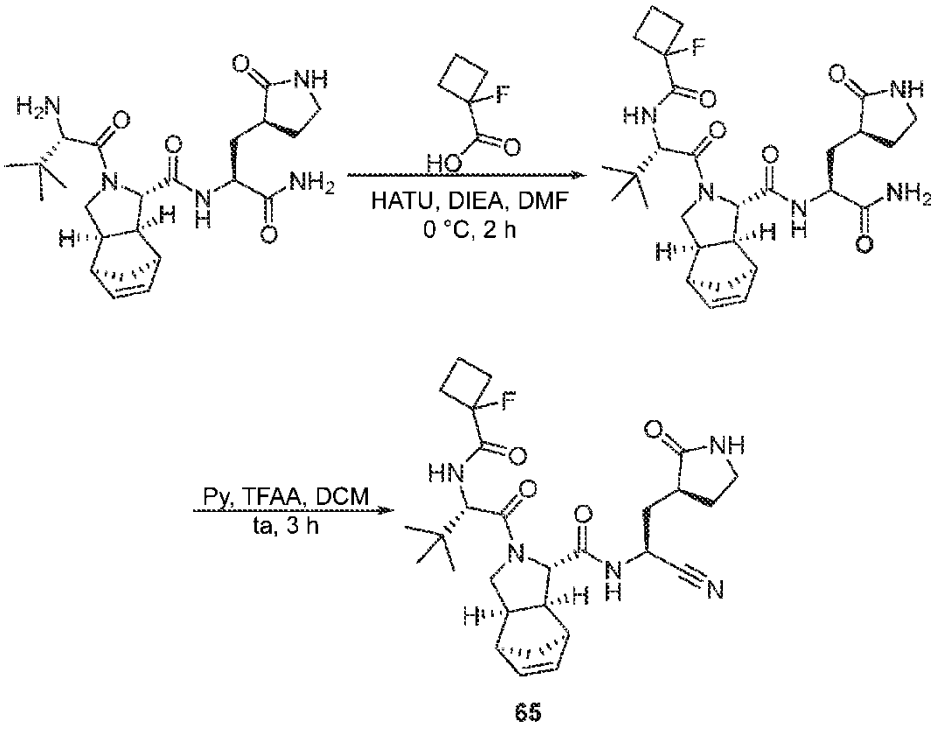
columna C18 con CH_3CN/agua (0,05 % de TFA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar N-[(2S)-1-[(1S,2S,3S,6R,7R)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-4-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-1-fluorociclopropano-1-carboxamida (500 mg, 84 %) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16-8,26 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,27-7,37 (m, 2H), 6,94-7,08 (m, 1H), 4,70-4,78 (m, 1H), 4,54-4,62 (m, 1H), 4,19-4,33 (m, 1H), 3,75-3,86 (m, 1H), 3,57-3,67 (m, 1H), 3,01-3,19 (m, 2H), 2,53-2,63 (m, 1H), 2,42-2,49 (m, 1H), 2,25-2,39 (m, 2H), 2,08-2,21 (m, 2H), 1,92-1,99 (m, 1H), 1,59-1,70 (m, 1H), 1,44-1,53 (m, 2H), 1,33-1,42 (m, 3H), 1,20-1,30 (m, 4H), 1,06-1,15 (m, 2H), 0,93-1,01 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 534$[M+H]^+$.

A una mezcla de N-[(2S)-1-[(1S,2S,3S,6R,7R)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-4-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-1-fluorociclopropano-1-carboxamida (500 mg, 0,937 mmol, 1,0 eq.) en DCM (10 ml) se le añadieron piridina (259 mg, 3,28 mmol, 3,5 eq.) y anhídrido trifluoroacético (295 mg, 1,40 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (30 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron en sulfato de

sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna preparatoria XBridge OBD C18, 30 x 150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 ml/min; Gradiente: 30 % B a 60 % B en 7 min, 60 % B; longitud de onda: 254 nm; TA1 (min): 6) para proporcionar (1S,2S,3S,6R,7R)-N-[(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]-4-[(2S)-2-[(1-fluorociclopropil)formamido]-3,3-dimetilbutanoil]-4-azatriciclo [5.2.1.0^{2,6}]dececan-3-carboxamida (217,4 mg, 44 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,60-8,88 (m, 1H), 7,32-7,60 (m, 1H), 6,72-7,26 (m, 1H), 4,80-5,00 (m, 1H), 4,62-4,79 (m, 1H), 4,21-4,60 (m, 1H), 3,75-3,95 (m, 1H), 3,30-3,70 (m, 1H), 3,05-3,25 (m, 2H), 2,55-2,74 (m, 1H), 2,38-2,45 (m, 1H), 2,26-2,37 (m, 2H), 1,98 -2,25 (m, 3H), 1,65-1,90 (m, 2H), 1,40-1,58 (m, 2H), 1,20-1,39 (m, 6H), 1,05-1,19 (m, 2H), 0,75-1,04 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 516 $[M+H]^+$.

Ejemplo 65

Compuesto 65



65

A una mezcla de ácido 1-fluorociclobutano-1-carboxílico (66,0 mg, 0,555 mmol, 1,2 eq.) y hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (349 mg, 0,916 mmol, 2,0 eq.) en DMF (5 ml) se añadió N-etil-N-isopropipropan-2-amina (593 mg, 4,58 mmol, 10,0 eq.) a 0 °C. Después de agitar durante 20 minutos a 0 °C, se añadieron (2S)-2-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (200 mg, 0,458 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró. El filtrado se purificó mediante cromatografía de fase inversa (columna: C_{18} Columna Agela, 120 g; Fase móvil A: Agua (10 mM de

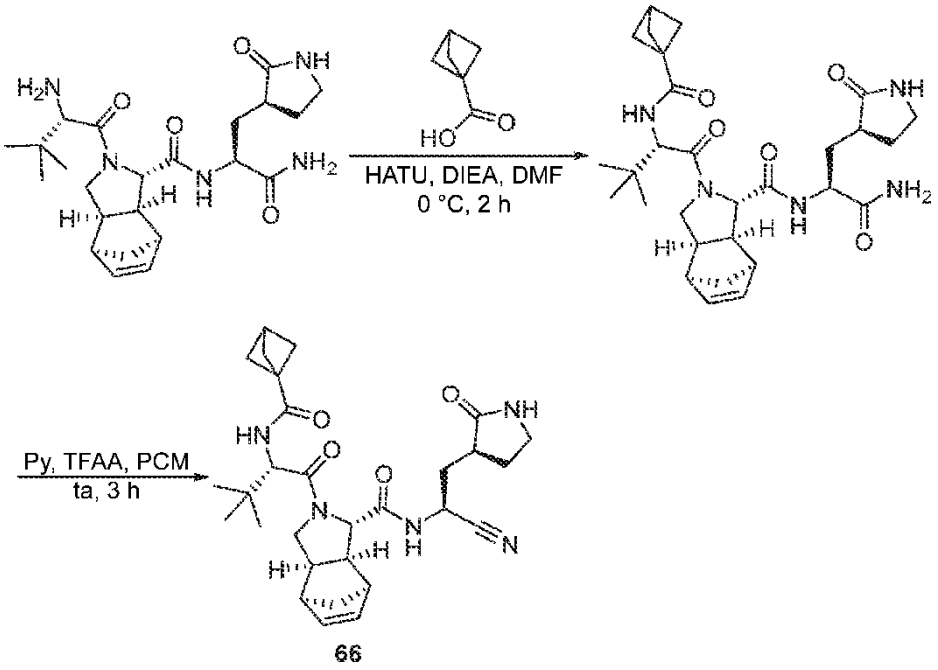
NH_4HCO_3, fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 50 ml/min; Gradiente: 0 % B a 60 % B en 30 min; Longitud de onda: 210 nm). La fracción recolectada se concentró a presión reducida para producir (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-2-(1-fluorociclobutano-1-carboxamido)-3,3-dimetilbutanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (210 mg, 84 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 546 $[M+H]^+$.

A una solución de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-2-(1-fluorociclobutano-1-carboxamido)-3,3-dimetilbutanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (210 mg, 0,385 mmol, 1,0 eq.) en DCM (10 ml) se le añadieron piridina (124 mg, 1,56 mmol, 4,0 eq.) y anhídrido trifluoroacético (147 mg, 0,700 mmol, 1,8 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml) se secaron en sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto en crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (columna: C_{18} Columna Agela, 120 g; Fase móvil A: Agua (10 mM de NH_4HCO_3, fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 50 ml/min; Gradiente: 0 % B a 100 % B en 50 min; longitud de onda: 210 nm), y

después se volvieron a purificar mediante HPLC preparatoria (columna: Columna XBridge Shield RP_{18} OBD, 30*150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 ml/min; Gradiente: 28 % B a 58 % B en 7 min, 58 % B; longitud de onda: 254 nm; TA (min): 5,18) para proporcionar(1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-ciano-2-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)etil)-2-((S)-2-(1-fluorociclobutano-1-carboxamido)-3,3-dimetilbutanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (73,4 mg, 36 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,62-8,85 (m, 1H), 7,39-7,59 (m, 1H), 6,80-6,83 (m, 1H), 6,00-6,05 (m, 1H), 5,90-5,96 (m, 1H), 4,90-4,91 (m, 1H), 4,40-4,50 (m, 1H), 4,00-4,15 (m, 1H), 3,64-3,70 (m, 1H), 3,40-3,52 (m, 1H), 2,93-3,20 (m, 5H), 2,70-2,80 (m, 1H), 2,49-2,60 (m, 1H), 2,22-2,48 (m, 4H), 2,05-2,20 (m, 2H), 1,80-1,95 (m, 1H), 1,60-1,80 (m, 3H), 1,30-1,50 (m, 2H), 0,90 (s, 9H). LC-MS (ESI, m/z): 528 $[M+H]^+$.

Ejemplo 66

Compuesto 66



66

A una mezcla de ácido biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (62 mg, 0,555 mmol, 1,2 eq.) y hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (349 mg, 0,916 mmol, 2 eq.) en DMF (5 ml) se añadió N-etil-N-isopropipropan-2-amina (593 mg, 4,58 mmol, 10,0 eq.) a 0 °C. Después de agitar durante 20 minutos a 0 °C, se añadió (2S)-2-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (200 mg, 0,458 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, y después se filtró. El filtrado se purificó mediante cromatografía de fase inversa (columna: C_{18} Columna Agela, 120 g; Fase móvil A: Agua (10 mM de NH_4HCO_3, fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 50 ml/min; Gradiente: 0 % B a 50 % B en 25 min; Longitud de onda: 210 nm). La

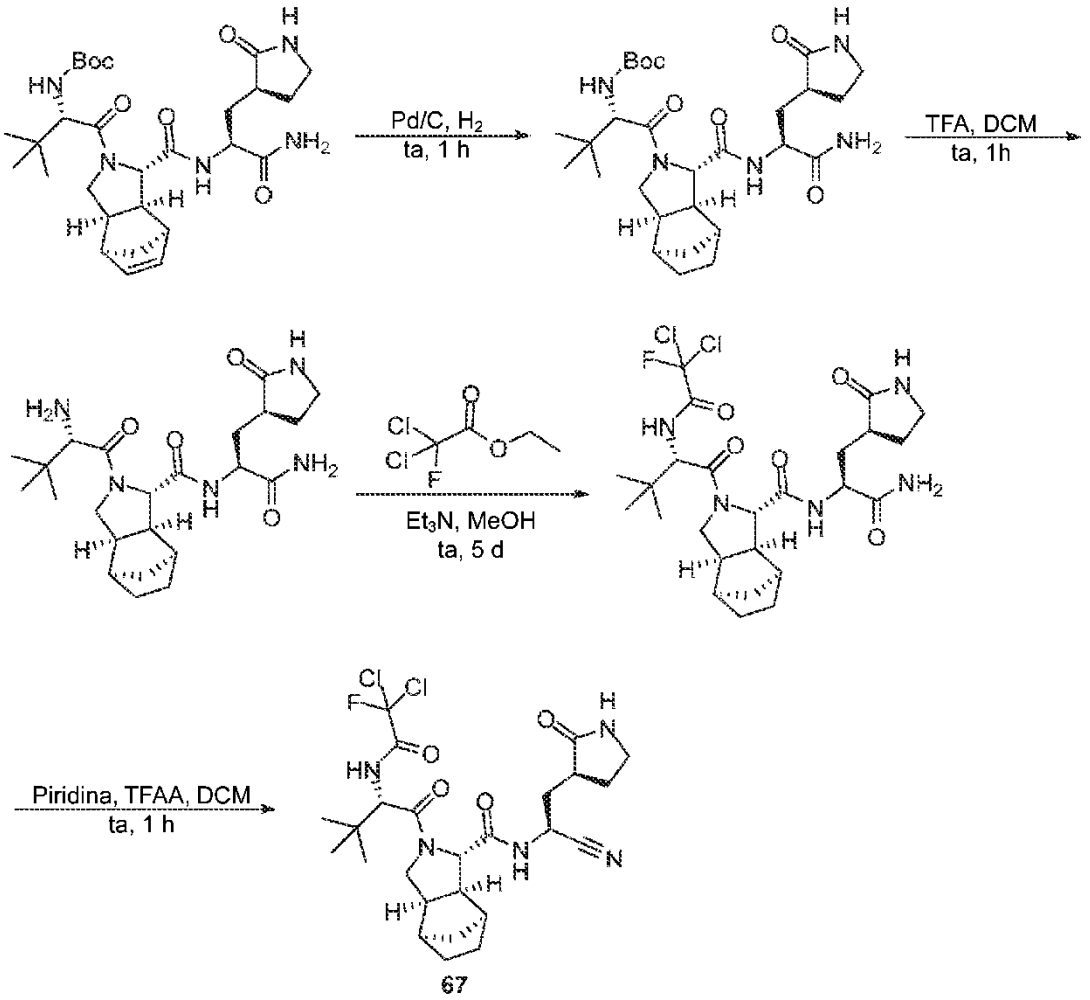
fracción recolectada se concentró a presión reducida para producir (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-2-(biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamido)-3,3-dimetilbutanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (210 mg, 85 % de rendimiento para dos etapas) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 540 $[M+H]^+$.

A una solución de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-2-(biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamido)-3,3-dimetilbutanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (210 mg, 0,389 mmol, 1,0 eq.) en DCM (10 ml) se le añadieron piridina (124 mg, 1,56 mmol, 4,0 eq.) y anhídrido trifluoroacético (147 mg, 0,700 mmol, 1,8 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml) se secaron en sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto en crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (columna: C_{18} Columna Agela, 120 g; Fase móvil A: Agua (10 mM de NH_4HCO_3, fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 50 ml/min; Gradiente: 0 % B a 100 % B en 50 min; longitud de onda: 210 nm), después se volvió a purificar mediante HPLC preparatoria (columna: Columna XBridge Shield RP_{18} OBD, 30*150 mm, 5 µm; Fase móvil

A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 ml/min; Gradiente: 28 % B a 48 % B en 7 min, 48 % B; longitud de onda: 254 nm; TA (min): 4,75) para producir (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-2-(biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamido)-3,3-dimetilbutanoil)-N-((S)-1-ciano-2-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)etil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (89,2 mg, 44 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,61-8,78 (m, 1H), 7,38-7,41 (m, 1H), 6,75 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,96-6,00 (m, 2H), 4,90-4,91 (m, 1H), 4,44 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,98-4,10 (m, 1H), 3,40-3,61 (m, 2H), 3,06-3,30 (m, 2H), 2,90-3,05 (m, 1H), 2,80-2,90 (m, 2H), 2,70-2,80 (m, 1H), 2,40-2,49 (m, 2H), 2,00-2,20 (m, 2H), 1,98 (s, 6H), 1,60-1,80 (m, 2H), 1,30-1,38 (m, 2H), 0,81-0,88 (s, 9H). LC-MS (ESI, m/z): 522 $[M+H]^+$.

Ejemplo 67

Compuesto 67



A una mezcla agitada de N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamato de terc-butilo (500 mg, 0,916 mmol, 1,0 eq.) y 10 % de paladio sobre carbono activado (250 mg) en EtOAc (5 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente en hidrógeno. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar

N-[(2S)-1-[(1S,2S,3S,6R,7R)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-4-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamato de terc-butilo (480 mg, crudo) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, *m/z*): 548 $[M+H]^+$.

A una mezcla de N-[(2S)-1-[(1S,2S,3S,6R,7R)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-4-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamato de terc-butilo (480 mg, 0,876 mmol, 1,0 eq.) en DCM (15 ml) se añadió ácido trifluoroacético (5 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para producir (2S)-2-{[(1S,2S,3S,6R,7R)-4-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (390 mg, crudo) como un aceite marrón. LC-MS (ESI, *m/z*): 448 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de (2S)-2-{[(1S,2S,3S,6R,7R)-4-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (480 mg, 1,07 mmol, 1,0 eq.) y 2,2-dicloro-2-fluoroacetato de etilo (938 mg, 5,36 mmol, 5,0 eq.) en metanol (5 ml) se le añadió trietilamina (1,41 g, 13,9 mmol, 13,0 eq.). La mezcla se agitó durante 5 d a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para eliminar el metanol. La

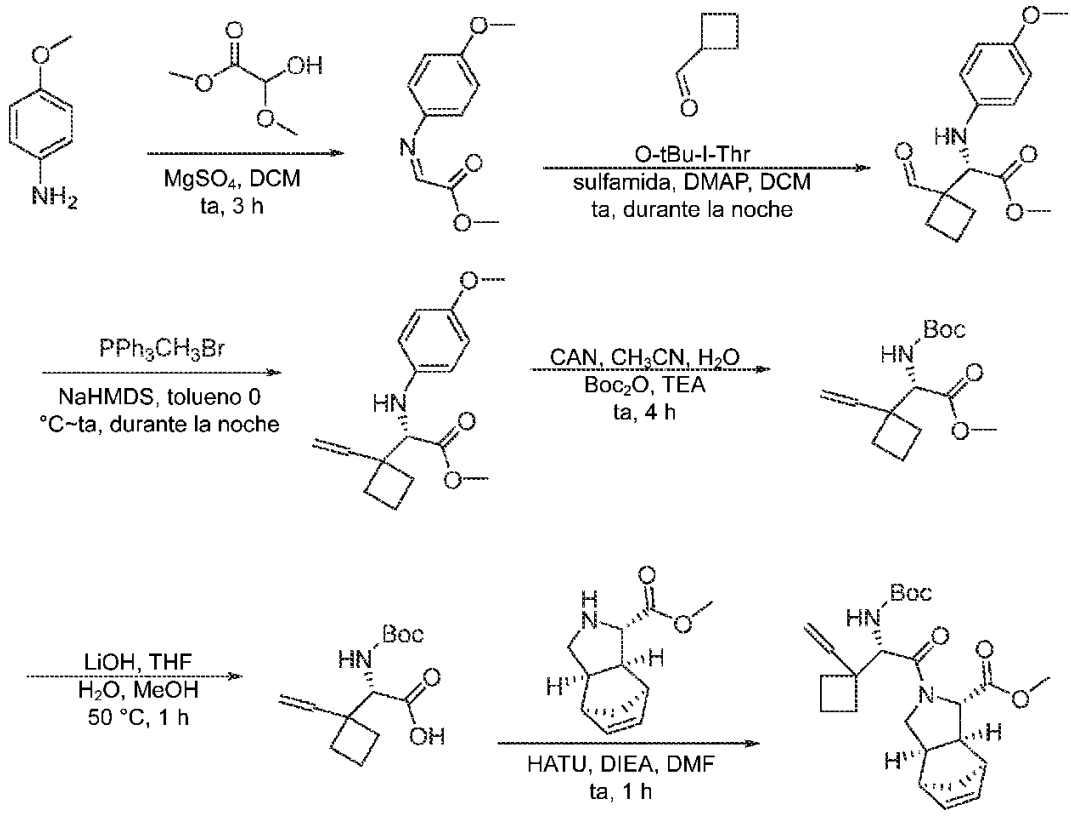
mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se ajustó a pH = 6 con ácido clorhídrico (1 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (2S)-2-{[(1S,2S,3S,6R,7R)-4-[(2S)-2-(2,2-dicloro-2-fluoroacetamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (220 mg, 35 %, crudo) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, *m/z*): 576 $[M+H]^+$.

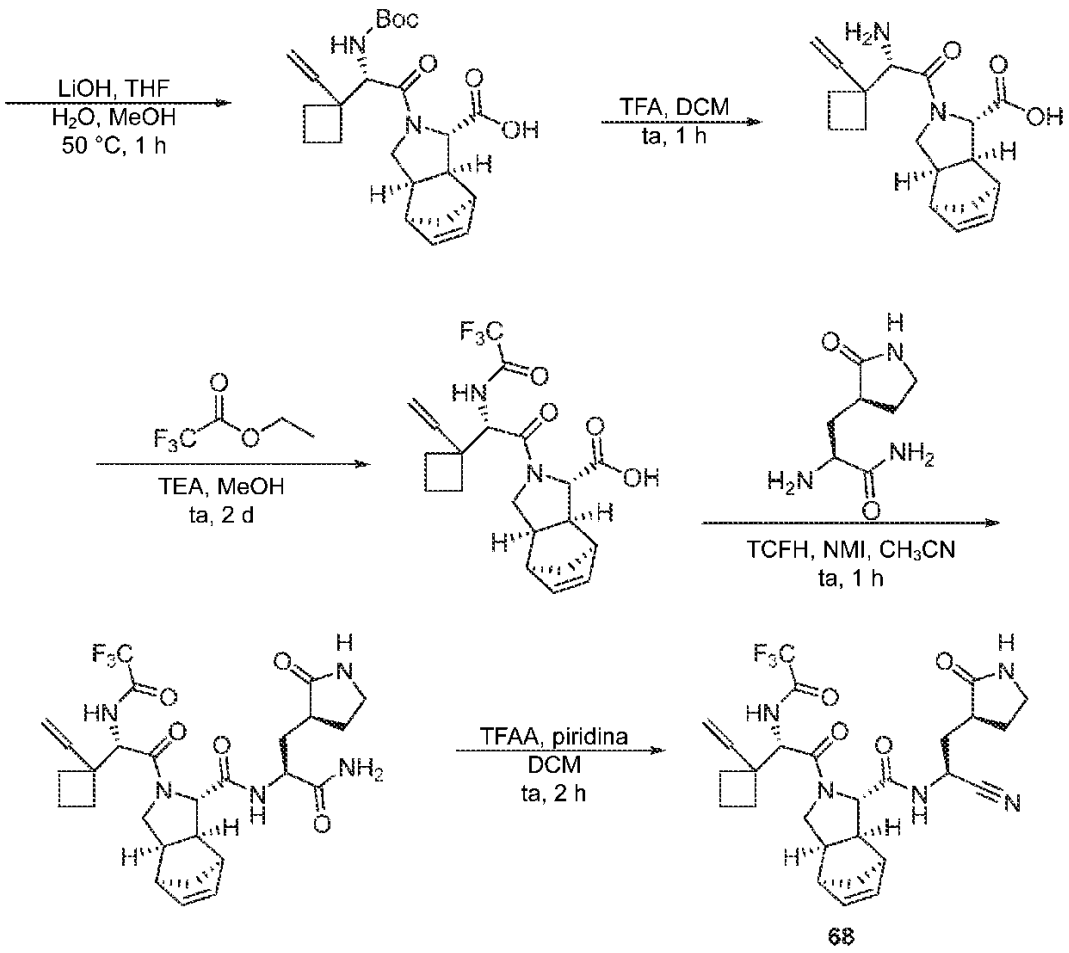
A una mezcla agitada de (2S)-2-{[(1S,2S,3S,6R,7R)-4-[(2S)-2-(2,2-dicloro-2-fluoroacetamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (220 mg, 0,382 mmol, 1,0 eq.) en DCM (3 ml) se añadió piridina (120 mg, 1,52 mmol, 4,0 eq.) y anhídrido trifluoroacético (136 mg, 0,649 mmol, 1,7 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (15 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 15 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna XBridge Shield RP18 OBD, 19*250 mm, 10 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de

FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 40 % B a 70 % B en 7 min, 70 % B; longitud de onda: 254 nm; TA1 (min): 6,02) para proporcionar (1S,2S,3S,6R,7R)-N-[(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]-4-[(2S)-2-(2,2-dicloro-2-fluoroacetamido)-3,3-dimetilbutanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano-3-carboxamida (57,9 mg, 26 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,69-8,89 (m, 1H), 8,08-8,30 (m, 1H), 7,34-7,80 (m, 1H), 4,80-5,00 (m, 1H), 4,60-4,76 (m, 1H), 4,45-4,59 (m, 1H), 3,78-3,90 (m, 1H), 3,52-3,72 (m, 1H), 3,05-3,25 (m, 2H), 2,60-2,73 (m, 1H), 2,30-2,48 (m, 3H), 2,08-2,29 (m, 3H), 1,61-1,92 (m, 2H), 1,38-1,45 (m, 1H), 1,46-1,60 (m, 1H), 1,18-1,32 (m, 3H), 1,08-1,15 (m, 1H), 0,70-1,15 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 558 $[M+H]^+$.

Ejemplo 68

Compuesto 68


MgSO4, DCM
ta, 3 h
O-tBu-l-Thr
sulfamida, DMAP, DCM
ta, durante la noche
PPh3CH3Br
NaHMDS, tolueno 0
°C~ta, durante la noche
CAN, CH3CN, H2O
Boc2O, TEA
ta, 4 h
LiOH, THF
H2O, MeOH
50 °C, 1 h
HATU, DIEA, DMF
ta, 1 h



A una solución de 4-metoxianilina (7,00 g, 56,8 mmol, 1,0 eq.) en DCM (100 ml) se añadió 2-hidroxi-2-metoxiacetato de metilo (6,83 g, 56,8 mmol, 1,0 eq.) y sulfato de magnesio (34,2 g, 284 mmol, 5,0 eq.). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con DCM(3 x 100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para producir (Z)-2-((4-metoxifenil)imino)acetato de metilo (11,0 g, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 194 $[M+H]^+$.

A una mezcla de tamices moleculares en polvo (5 Å, 5,5 g), ácido 2-amino-3-(terc-butoxi)butanoico (499 mg, 2,85 mmol, 0,05 eq.), sulfamida (274 mg, 2,85 mmol, 0,05 eq.) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (348 mg, 2,85 mmol, 0,05 eq.) en DCM (60 ml) se le añadió (Z)-2-((4-metoxifenil)imino)acetato de metilo (11,0 g, 56,9 mmol, 1,0 eq.) y ciclobutiral (7,66 g, 91,1 mmol, 1,6 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche a ta. La reacción se inactivó con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 150 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (16:100) para proporcionar (S)-2-(1-formilciclobutil)-2-((4-metoxifenil)amino)acetato de metilo (2,6 g, crudo) como un aceite rojo. LC-MS (ESI, *m/z*): 278 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de bromuro de metiltrifenilfosfanio (4,69 g, 13,1 mmol, 1,4 eq.) en tolueno (30 ml) se le añadió bis(trimetilsilil)amida de sodio (6,55 ml, 13,1 mmol, 1,4 eq., 2 m en THF) a 0 °C en nitrógeno. La mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C y después se añadió (S)-2-(1-formilciclobutil)-2-((4-metoxifenil)amino)acetato de metilo (2,6 g, 9,38 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C. La reacción se inactivó con agua (20 ml).

La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (11:100) para proporcionar (S)-2-((4-metoxifenil)amino)-2-(1-vinilciclobutil)acetato de dimetilo (820 mg, 31 %) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 276 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de (S)-2-((4-metoxifenil)amino)-2-(1-vinilciclobutil)acetato de metilo (820 mg, 2,98 mmol, 1,0 eq.) en CH3CN (20 ml) y H2O (5 ml) se añadió nitrato de amonio cérico (8,19 g, 14,9 mmol, 5,0 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió THF (5 ml) y la mezcla se basificó a pH=8 con trietilamina. Se añadió dicarbonato de diterc-butilo (3,90 g, 17,9 mmol, 6,0 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con H_2O (30 ml). La mezcla se extrajo con EA (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (6:100) para proporcionar (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(1-vinilciclobutil)acetato de metilo (470 mg, 43 %) como un

aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 5,72-5,80 (m, 1H), 5,35-5,52 (m, 2H), 4,45-4,50 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,25-2,45 (m, 1H), 2,10-2,21 (m, 2H), 1,75-2,00 (m, 3H), 1,47 (s, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 270 $[M+H]^+$.

A una mezcla de (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(1-vinilciclobutil)acetato de metilo (470 mg, 1,75 mmol, 1,0 eq.) en THF (3 ml), H2O (2 ml) y MeOH (1 ml) se añadió hidróxido de litio (209 mg, 8,73 mmol, 5,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a 50 °C y después se concentró a presión reducida para eliminar el MeOH. La mezcla se ajustó a pH = 5 con HCl (1 M). La mezcla se extrajo con EA (3 x 80 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(1-vinilciclobutil)acético (420 mg, crudo) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, *m/z*): 256 $[M+H]^+$.

A una mezcla de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(1-vinilciclobutil)acético (467 mg, 1,83 mmol, 1,0 eq.) y hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (834 mg, 2,19 mmol, 1,2 eq.) en dimetilformamida (5 ml) se añadió N-etil-N-isopropipropan-2-amina (1,42 g, 11,0 mmol, 6,0 eq.) a 0 °C. Después de agitar durante 20 minutos, se añadió clorhidrato de (1R,2S,3S,6R,7S)-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxilato de

metilo (420 mg, 1,83 mmol, 1,0 eq.) La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (5 ml). El producto en crudo se purificó mediante columna C18 con CH3CN/agua (0,05 % de FA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(1-vinilciclobutil)acetil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxilato de metilo (430 mg, 54 %) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, *m/z*): 431 $[M+H]^+$.

A una mezcla de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(1-vinilciclobutil)acetil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxilato de metilo (430 mg, 1,00 mmol, 1,0 eq.) en THF (3 ml), MeOH (1 ml) y H_2O (2 ml) se añadió hidróxido de litio (120 mg, 4,99 mmol, 5,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a 50 °C. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el MeOH. La mezcla se ajustó a pH = 5 con HCl (1 M). La mezcla se extrajo con EA (3 x 80 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(1-vinilciclobutil)acetil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (310 mg, 71 %) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, *m/z*): 417 $[M+H]^+$.

A una solución de ácido (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(1-vinilciclobutil)acetil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (310 mg, 0,744 mmol, 1,0 eq.) en DCM (3 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml) agitado a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para obtener ácido (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-2-amino-2-(1-vinilciclobutil)acetil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (280 mg, crudo) como un semisólido marrón. LC-MS (ESI, *m/z*): 317 $[M+H]^+$.

A una solución de ácido (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-2-amino-2-(1-vinilciclobutil)acetil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (280 mg, 0,885 mmol, 1,0 eq. 885 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (3 ml) se añadió trietilamina (1,07 g, 10,6 mmol, 12,0 eq.) y 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (1,26 g, 8,85 mmol, 10,0 eq.). La mezcla se agitó durante 2 d a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el MeOH. La mezcla se ajustó a pH=4 con HCl (1 M) y después se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener (1S,3aR,4S, 7R,7aS)-2-((S)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)-2-(1-

vinilciclobutil)acetil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (260 mg, crudo) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 413 $[M+H]^+$.

A una mezcla de ácido (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-(1-etenilciclobutil)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)acetil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxílico (260 mg, 0,630 mmol, 1,00 eq.) en CH_3CN (5 ml,) se añadió hexafluorofosfato de N,N,N,N-tetrametilcloroformamidinio (212 mg, 0,756 mmol, 1,2 eq.) y 1-metil-1H-imidazol (311 mg, 3,78 mmol, 6,0 eq.) a 0 °C. Después de agitar 20 min, se añadió (S)-2-amino-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propanamida (108 mg, 0,630 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El producto en crudo se purificó mediante columna C18 con CH_3CN/agua (0,05 % de TFA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)-2-(1-vinilciclobutil)acetil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (130 mg, 36 %) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, m/z): 566 [M+H]+.

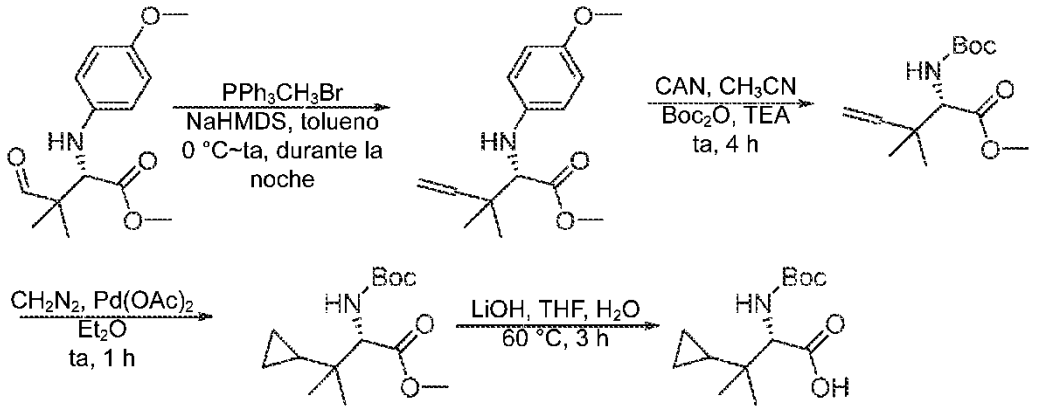
A una mezcla de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)-2-(1-vinilciclobutil)acetil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-

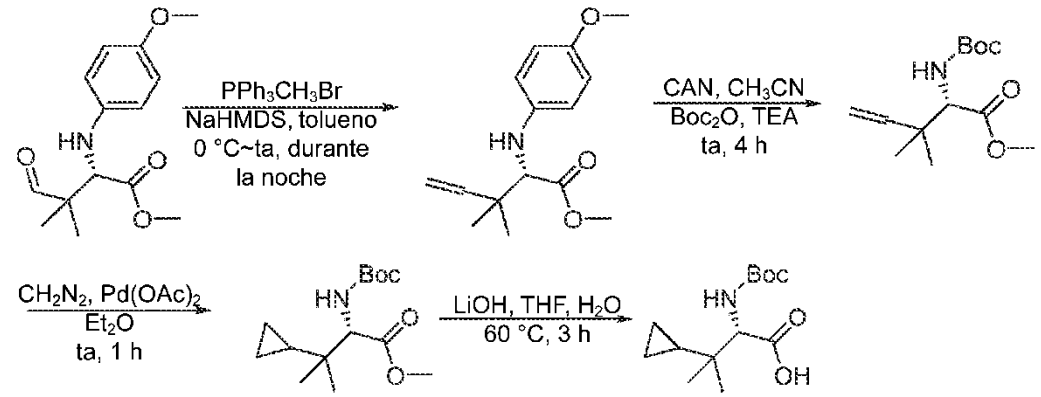
metanoisoindol-1-carboxamida (130 mg, 0,230 mmol, 1,0 eq.) en DCM (3 ml) se le añadió piridina (90,9 mg, 1,15 mmol, 5,0 eq.) y anhídrido trifluoroacético (86,9 mg, 0,414 mmol, 1,8 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (5 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Xselect CSH C18 OBD 30*150 mm 5µm, n; Fase móvil A: Agua (0,1 % de FA), fase móvil B:ACN; Velocidad de flujo: 60 ml/min; Gradiente: 30 % B a 60 % B en 8 min, 60 % B; longitud de onda: 254/220 nm; TA1 (min): 6;) para proporcionar (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-ciano-2-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)etil)-2-((S)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)-2-(1-vinilciclobutil)acetil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (46,2 mg, 36 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,94-9,00 (m, 1H), 8,60-8,77 (m, 1H), 7,38-7,52 (m, 1H), 5,99-6,18 (m, 2H), 5,83-5,98 (m, 1H), 5,15-5,20 (m, 2H), 4,79-4,92 (m, 1H), 4,52-4,69 (m, 1H), 3,88-4,02 (m, 1H), 3,56-3,64 (m, 1H), 3,27-3,34 (m, 1H), 3,00-3,21 (m, 3H), 2,84-2,97 (m, 2H), 2,66-2,79 (m, 1H), 2,24-2,40 (m, 2H), 1,97-2,21

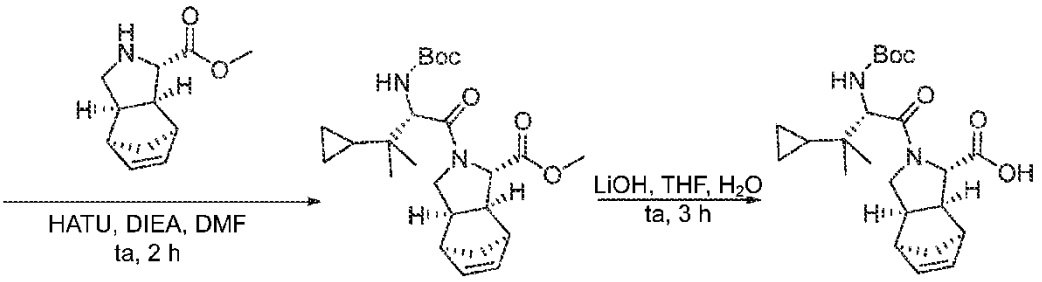
(m, 3H), 1,56-1,66 (m, 3H), 1,68-1,89 (m, 3H), 1,31-1,43 (m, 2H). LC-MS (ESI, *m/z*): 548 $[M+H]^+$.

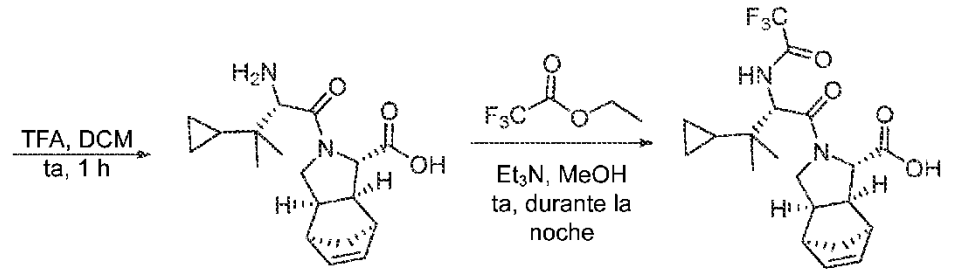
Ejemplo 69

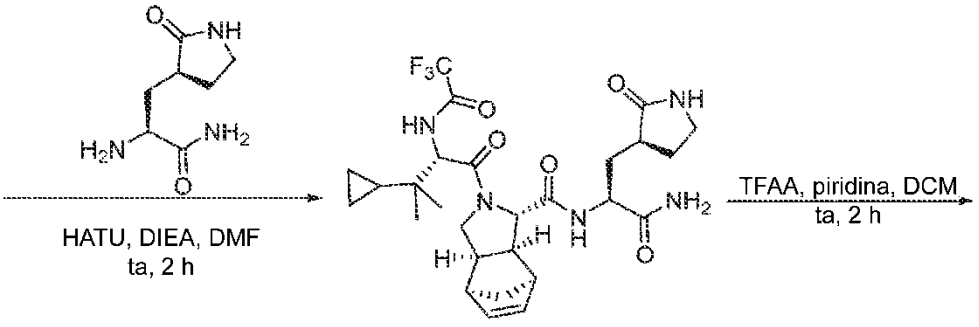
Compuesto 69

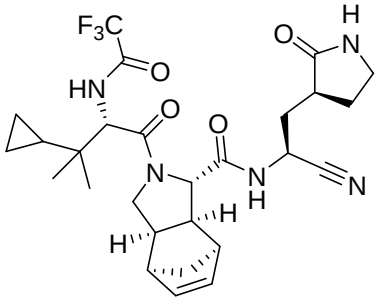



PPh3CH3Br
NaHMDS, tolueno
0 °C~ta, durante la noche
CAN, CH3CN
Boc2O, TEA
ta, 4 h
CH2N2, Pd(OAc)2
Et2O
ta, 1 h
LiOH, THF, H2O
60 °C, 3 h


HATU, DIEA, DMF
ta, 2 h
LiOH, THF, H2O
ta, 3 h


TFA, DCM
ta, 1 h
Et3N, MeOH
ta, durante la noche


HATU, DIEA, DMF
ta, 2 h
TFAA, piridina, DCM
ta, 2 h



69

A una solución de bromuro de metiltrifenilfosfanio (13,2 g, 37,2 mmol, 1,1 eq.) en tolueno (100 ml) se añadió bis(trimetilsilil)amida de sodio (6,80 g, 37,2 mmol, 1,1 eq.) a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Después de enfriar a 0 °C, se añadió una solución de (2S)-2-[(4-metoxifenil)amino]-3,3-dimetil-4-oxobutanoato de metilo (9,00 g, 33,9 mmol, 1,0 eq.) en tolueno. La mezcla se agitó durante la noche y se vertió en agua helada (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto en crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (12:88) para proporcionar (2S)-2-[(4-metoxifenil)amino]-3,3-dimetilpent-4-enoato de dimetilo (5,00 g, 56 %) como un aceite marrón. LC-MS (ESI, *m/z*): 264 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de (2S)-2-[(4-metoxifenil)amino]-3,3-dimetilpent-4-inoato de metilo (5,00 g, 18,9 mmol, 1,0 eq.) en CH_3CN (9 ml) y H_2O (3 ml) se añadió nitrato de amonio (52,2 g, 94,9 mmol, 5,0 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se añadió THF (10 ml) y se basificó a pH = 8 con trietilamina. Se añadió dicarbonato de

diterc-butilo (24,8 g, 113 mmol, 6,0 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua. La mezcla se extrajo con EA (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 80 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto en crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (1:9) para proporcionar (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilpent-4-enoato de metilo (3,2 g, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 158 $[M-100+H]^+$.

A una solución de (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilpent-4-enoato de metilo (1,80 g, 7,00 mmol, 1,0 eq.) en Et_2O (20 ml) a -30 °C se le añadió diazometano (54,0 g, 210 mmol, 30,0 eq.) y acetato paladio(II) (0,235 g, 1,05 mmol, 0,15 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se filtró. La torta de filtro se lavó con dietil éter (3 x 80 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (13:87) para proporcionar (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-ciclopropil-3-metilbutanoato de metilo (0,800 g, 42 %) como un aceite amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 272 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-ciclopropil-3-metilbutanoato de metilo (800 mg, 2,95 mmol, 1,0 eq.) en THF (18 ml) y H2O (18 ml) se añadió hidróxido de litio (338 mg, 14,7 mmol, 5,0 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 h a 60 °C. La mezcla se acidificó a pH=3 con ácido clorhídrico (2M). Se extrajo la capa acuosa con EA (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 80 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener ácido (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-ciclopropil-3-metilbutanoico (500 mg, crudo) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 258 $[M+H]^+$.

A una mezcla de ácido (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-ciclopropil-3-metilbutanoico (500 mg, 1,94 mmol, 1,0 eq.) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (886 mg, 2,33 mmol, 1,2 eq.) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,50 g, 11,6 mmol, 6,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 20 min a 0 °C, y después se añadió (1R,2S,3S,6R,7S)-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxilato de metilo (375 mg, 1,94 mmol, 1,00 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se purificó mediante columna C18 con CH_3CN/agua (0,05 % de FA). La fracción deseada se concentró a presión

reducida para proporcionar (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-ciclopropil-3-metilbutanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxilato de metilo (450 mg, 53 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 433 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-ciclopropil-3-metilbutanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxilato (450 mg, 1,04 mmol, 1,0 eq.) en THF (5 ml) y H2O (5 ml) se añadió hidróxido de litio (119 mg, 5,20 mmol, 5,0 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y después se acidificó a pH = 3 con ácido clorhídrico (1M). Se extrajo la capa acuosa con EA (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 30 ml) se secaron en sulfato de sodio anhidro. La mezcla se concentró a presión reducida para producir ácido (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-ciclopropil-3-metilbutanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxílico (400 mg, crudo) como un sólido naranja claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 419 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de ácido (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-ciclopropil-3-metilbutanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxílico ácido (400 mg, 0,956 mmol, 1,0 eq.) en DCM (5 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1,7 ml) a

temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-amino-3-ciclopropil-3-metilbutanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxílico (338 mg, crudo) como un aceite amarillo marrón. LC-MS (ESI, *m/z*): 319 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de ácido (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-amino-3-ciclopropil-3-metilbutanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxílico (0,338 g, 1,06 mmol, 1,0 eq.) y trietilamina (1,28 g, 12,7 mmol, 12 eq.) en MeOH (4 ml) se le añadió 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (1,50 g, 10,6 mmol, 10 eq.). La mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente y después se acidificó a pH=4 con ácido clorhídrico (1M). La mezcla se extrajo con EA (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para producir ácido (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3-ciclopropil-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxílico (0,33 g, 75 %) como un aceite amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 415 $[M+H]^+$.

A una mezcla de ácido (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3-ciclopropil-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxílico (285 mg, 0,688 mmol, 1,0 eq.) en N,N-dimetilformamida (3 ml)

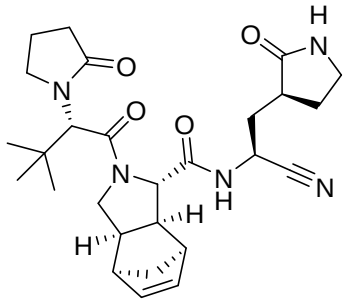
se añadió hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (313 mg, 0,825 mmol, 1,2 eq.) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (531 mg, 4,12 mmol, 6,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 20 min a 0 °C y después se añadió (2S)-2-amino-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (117 mg, 0,688 mmol, 1,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se purificó mediante columna C18 con CH_3CN/agua (0,05 % de FA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar (2S)-2-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3-ciclopropil-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (160 mg, 40 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, m/z): 568 $[M+H]^+$.

A una mezcla de (2S)-2-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3-ciclopropil-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (160 mg, 0,282 mmol, 1,0 eq.) en DCM (2 ml) se añadió piridina (77,9 mg, 0,987 mmol, 3,5 eq.) y anhídrido trifluoroacético (94,7 mg, 0,451 mmol, 1,6 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (5 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron

a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Kinetex EVO C18, 30*150, 5 um; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 ml/min; Gradiente: 39 % B a 59 % B en 7 min, 59 % B; longitud de onda: 254 nm; TA1 (min): 5) para proporcionar (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]-4-[(2S)-3-ciclopropil-3-metil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxamida (79,8 mg, 51 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,10-9,15 (m, 2H), 7,30-7,65 (m, 1H), 5,95-6,30 (m, 2H), 4,80-5,00 (m, 1H), 4,55-4,75 (m, 1H), 3,85-4,30 (m, 1H), 3,60-3,80 (m, 1H), 3,35-3,60 (m, 1H), 3,10-3,30 (m, 2H), 3,00-3,05 (m, 1H), 2,80-3,00 (m, 2H), 2,65-2,80 (m, 1H), 2,25-2,45 (m, 1H), 2,00-2,25 (m, 2H), 1,60-1,95 (m, 2H), 1,30-1,50 (m, 2H), 0,60-0,98 (m, 7H), 0,20-0,35 (m, 3H), 0,05-0,20 (m, 1H). LC-MS (ESI, m/z): 550 $[M+H]^+$.

Ejemplo 70

Compuesto 70



El Compuesto 70 se preparó de manera similar como se describe para el Compuesto 42 usando ácido (S)-3,3-dimetil-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanoico en lugar de ácido (S)-3,3-dimetil-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butanoico de metilo. ^{1}H NMR (500 MHz, 363K, DMSO-d_6) δ 8,54 (d, 1H), 7,30-7,44 (m, 1H), 5,97-6,12 (m, 2H), 4,77-4,94 (m, 1H), 4,21-4,55 (m, 1H), 3,95-4,06 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,41-3,56 (m, 1H), 3,25-3,40 (m, 2H), 3,07-3,24 (m, 2H), 3,09 (m, 1H), 2,85-2,95 (m, 2H), 2,68-2,82 (m, 1H), 2,29-2,41 (m, 2H), 2,05-2,24 (m, 3H), 1,65-1,98 (m, 4H), 1,39 (m, 2H), 0,94 (s, 9H). LCMS (ESI, m/z): 496 $[M+H]^+$.

Ácido (S)-3,3-dimetil-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanoico: A una suspensión de clorhidrato de (S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoato de metilo (1 g, 5,52 mmol, 1,0 eq.) en DCM (30 ml) enfriada a 0 °C se le añadieron piridina (0,91 ml, 11,0 mmol, 2,0 eq.) y cloruro de 4-bromobutanoilo (0,76 ml, 6,62 mmol, 1,2 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se lavó con agua. Se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se

lavaron con salmuera (15 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente de EA (10 a 15 %) en hexano para obtener (S)-2-(4-bromobutanamido)-3,3-dimetilbutanoato de metilo (1,1 g, 68 %) como líquido amarillo.

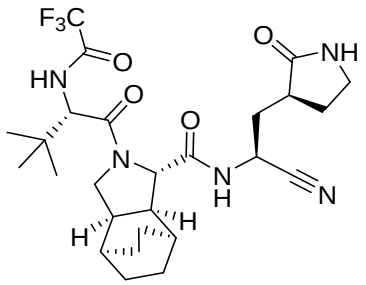
A una solución de (S)-2-(4-bromobutanamido)-3,3-dimetilbutanoato de metilo (500 mg, 1,70 mmol, 1,0 eq.) en DMF (5 ml) enfriada a 0 °C se añadió NaH (68 mg, 2,83 mmol, 1,7 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EA (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua fría (3x10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice usando un gradiente de EA (10 a 15 %) en hexano para obtener (S)-3,3-dimetil-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanoato de metilo (250 mg, 69 %) como un líquido amarillo.

A una solución de (S)-3,3-dimetil-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanoato de metilo (400 mg, 1,86 mmol, 1,0 eq.) en THF (2 ml) y agua (2 ml) enfriada a 0 °C se añadió LiOH (197 mg, 4,67 mmol, 2,5 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se concentró parcialmente a presión reducida para eliminar el THF. El residuo se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con Et2O (2

x 10 ml). La capa acuosa se acidificó con 2 N HCl y se extrajo con iPrOH al 10 % en DCM (5 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con 5 % de Et_2O en pentano para proporcionar ácido (S)-3,3-dimetil-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanoico (250 mg, 67 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, 363K, DMSO-d_6) δ 12,76 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 2,19-2,27 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,00 (s, 9H).

Ejemplo 71

Compuesto 71



El compuesto 71 se preparó de manera similar como se describe para el Compuesto 58 usando clorhidrato de (+/-)-metil (1S,3aR,4R,7S,7aS)-octahidro-1H-4,7-etanoisoindol-1-carboxilato en lugar de clorhidrato de (+/-)-metil (1S,3aR,4S,7R,7aS)-octahidro-1H-4,7-epoxiisoindol-1-carboxilato. ^{1}H NMR (400 MHz, 363K, DMSO-d_6) δ 8,50-8,98 (m, 2H), 7,32-7,46 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 4,59-4,77 (m, 1H),

4,27-4,54 (m, 1H), 3,57-3,94 (m, 2H), 3,05-3,22 (m, 2H), 2,10-2,44 (m, 4H), 1,65-1,85 (m, 3H), 1,22-1,62 (m, 10H), 0,90-1,09 (m, 9H). LCMS (ESI, m/z): 540 $[M+H]^+$.

Clorhidrato de (+/-)-metil (1S,3aR,4R,7S,7aS)-octahidro-1H-4,7-etanoisoindol-1-carboxilato: Una mezcla de (3aR,4S,7R,7aS)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-etanoisoindol (7 g, 46,9 mmol, 1,0 eq.) y 10 % de Pd/C (700 mg) en MeOH (150 ml) se agitó a temperatura ambiente a presión de H_2 (60 psi) durante 16 horas. La mezcla se filtró a través de celite, y los sólidos se lavaron con MeOH (50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (3aR,4R,7S,7aS)-octahidro-1H-4,7-etanoisoindol (6,1 g, 86 %) como un aceite incoloro.

A una solución de (3aR,4R,7S,7aS)-octahidro-1H-4,7-epoxiisoindol (500 mg, 3,31 mmol, 1,0 eq.) en DCM (15 ml) se añadió IBX (926 mg, 3,31 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó en un tubo sellado a 60 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se lavó con ditionato de sodio sat. (10 ml). Se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con carbonato de sodio sat. (10 ml) y salmuera (10 ml). Se extrajeron las fases acuosas con DCM (3 x 30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH (2 a 3 %) en

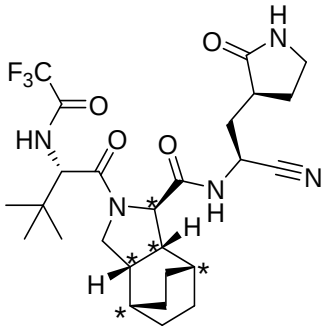
DCM para obtener (3aS,4S,7R,7aR)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-4,7-etanoisoindol (335 mg, 68 %) como un sólido blanquecino.

A una solución de (3aS,4S,7R,7aR)-3a,6,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-etanoisoindol (330 mg, 2,21 mmol, 1,0 eq.) en DCM (3,3 ml) y MeOH (0,3 ml) enfriada a 0 °C se añadió TMSCN (0,7 ml, 5,53 mmol, 2,5 eq.). La mezcla se agitó a 0-10 °C durante 4 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con un gradiente de EA (15 a 20 %) en PE para obtener (/ -)-(1S,3aR,4R,7S,7aS)-octahidro-1H-4,7-etanoisoindol-1-carbonitrilo (330 mg, 85 %) como un aceite blanco.

Una solución de (+/-)-(1S,3aR,4R,7S,7aS)-octahidro-1H-4,7-etanoisoindol-1-carbonitrilo (330 mg, 1,87 mmol, 1,0 eq.) en 4N HCl en MeOH (6,6 ml) se agitó durante 6 horas a 60 °C. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar clorhidrato de (+/-)-metil (1S,3aR,4R,7S,7aS)-octahidro-1H-4,7-etanoisoindol-1-carboxilato (400 mg, 87 %) como un aceite blanco.

Ejemplo 71-1

Compuesto 71a



El Compuesto 71a se preparó de manera similar como se describe para el Compuesto 59a usando 1-metil (1R*,3aS*,4S*,7R*,7aR*)-octahidro-2H-4,7-etanoisoindol-1,2-dicarboxilato de 2-(terc-butilo) en lugar de 1-metil (1R*,3aS*,4R*,7S*,7aR*)-octahidro-2H-4,7-etanoisoindol-1,2-dicarboxilato de 2-(terc-butilo). ^{1}H NMR (500 MHz, 363K, DMSO-d_6) δ 8,53-8,91 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,25-4,54 (m, 1H), 3,71-3,94 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,17-2,38 (m, 2H), 1,99-2,13 (m, 1H), 1,66-1,87 (m, 3H), 1,20-1,64 (m, 10H), 0,90-1,08 (s, 9H). LCMS (ESI, m/z): 538 $[M-H]^-$.

1-metil (1R*,3aS*,4S*,7R*,7aR*)-octahidro-2H-4,7-etanoisoindol-1,2-dicarboxilato de 2-(terc-butilo): A una solución de clorhidrato de (+/-)-metil (1S,3aR,4R,7S,7aS)-octahidro-1H-4,7-etanoisoindol-1-carboxilato (1,8 g, 7,33 mmol, 1,0 eq.) en dioxano (36 ml) enfriada a 0 °C se le añadió Na_2CO_3 (3,1 g, 29,3 mmol, 4,0 eq.) y Boc_2O (6,4 g, 29,3 mmol, 4,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se

diluyó con EA (100 ml) y se lavó con agua. Se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con un gradiente de EA (10 a 20 %) en PE para obtener (+/-)-2-(terc-butil) 1-metil (1S,3aR,4R,7S,7aS)-octahidro-2H-4,7-etanoisoindol-1,2-dicarboxilato (2,0 g, 95 %) como un aceite incoloro.

El (+/-)-2-(terc-butil) 1-metil (1S,3aR,4R,7S,7aS)-octahidro-2H-4,7-etanoisoindol-1,2-dicarboxilato (2,0 g) se purificó mediante prep-SFC usando las siguientes condiciones: Columna: Chiralpak IG, 30*250 mm, 5 µm; Fase móvil A: CO_2, fase móvil B: hexano/iPrOH (1/1); Velocidad de flujo: 90 g/min; gradiente: isocrático 10 % B; temperatura de columna: 30 °C; Contrapresión: 100 bares La purificación dio como resultado 1-metil (1R*,3aS*,4S*,7R*,7aR*)-octahidro-2H-4,7-etanoisoindol-1,2-dicarboxilato de 2-(terc-butilo) y 1-metil (1S*,3aR*,4R*,7S*,7aS*)-octahidro-2H-4,7-etanoisoindol-1,2-dicarboxilato de 2-(terc-butilo) (350 mg).

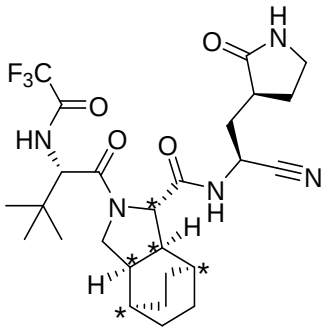
1-metil (1R*,3aS*,4S*,7R*,7aR*)-octahidro-2H-4,7-etanoisoindol-1,2-dicarboxilato de 2-(terc-butilo): ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,21-4,35 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,48-3,70 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 1,30-1,75 (m, 19H). $[\alpha]^{25}_D$: +30,1° (c 0,1, $CHCl_3$). SFC: CHIRALPAK IG, 4,6*150 mm, 5 µm, fase móvil A: CO_2, fase móvil B: hexano/iPrOH (1/1); Velocidad de

flujo: 3 g/min; gradiente: isocrático 10 % B; temperatura de columna: 30 °C; Contrapresión: 100 bares, Rt: 2,02 min.

1-metil (1S*,3aR*,4R*,7S*,7aS*)-octahidro-2H-4,7-etanoisoindol-1,2-dicarboxilato de 2-(terc-butilo): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,21-4,35 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,48-3,70 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 1,30-1,75 (m, 19H). $[\alpha]^{25}_D$: -33,1° (c 0,1, $CHCl_3$). SFC: CHIRALPAK IG, 4,6*150 mm, 5 µm, fase móvil A: CO_2, fase móvil B: hexano/iPrOH (1/1); Velocidad de flujo: 3 g/min; gradiente: isocrático 10 % B; temperatura de columna: 30 °C; Contrapresión: 100 bares, Rt: 2,43 min.

Ejemplo 71-2

Compuesto 71b

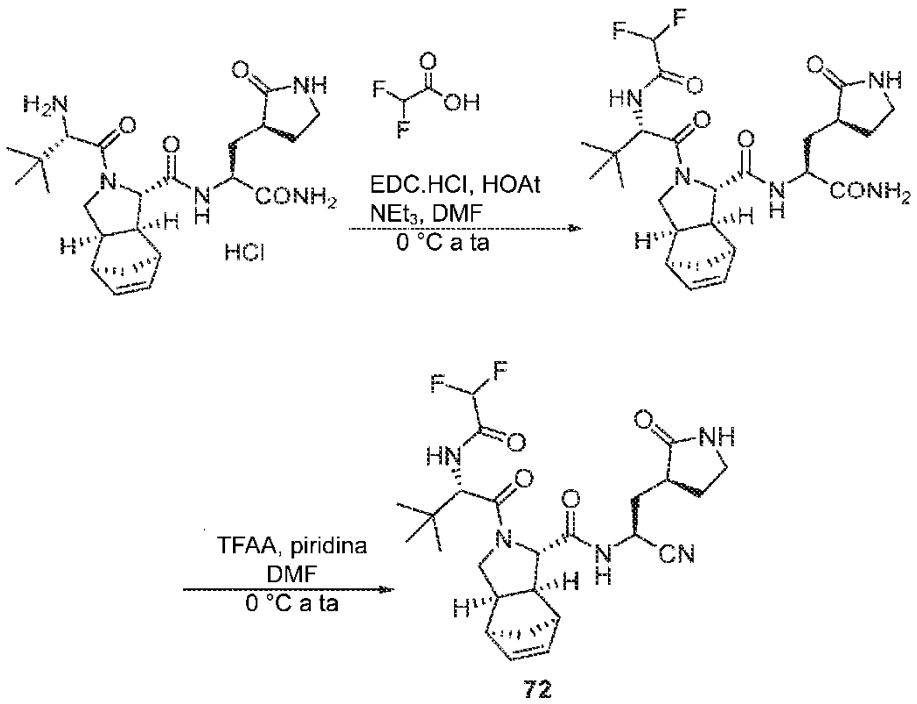


El Compuesto 71b se preparó de manera similar como se describe para el Compuesto 59a usando 1-metil (1S*,3aR*,4R*,7S*,7aS*)-octahidro-2H-4,7-etanoisoindol-1,2-dicarboxilato de 2-(terc-butilo) en lugar de 1-metil (1R*,3aS*,4R*,7S*,7aR*)-octahidro-2H-4,7-epoxiisoindol-

1,2-dicarboxilato de 2-(terc-butilo). ^{1}H NMR (500 MHz, 363K, DMSO-d_6) δ 8,65-8,98 (m, 2H), 7,37-7,50 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,62-4,72 (m, 1H), 4,28-4,52 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,80-3,85 (m, 1H), 3,06-3,20 (m, 2H), 2,33-2,43 (m, 1H), 2,22-2,13 (m, 3H), 1,67-1,81 (m, 3H), 1,22-1,64 (m, 10H), 0,95-1,05 (m, 9H). LCMS (ESI, m/z): 540 $[M+H]^+$.

Ejemplo 72

Compuesto 72



A una solución de clorhidrato de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-

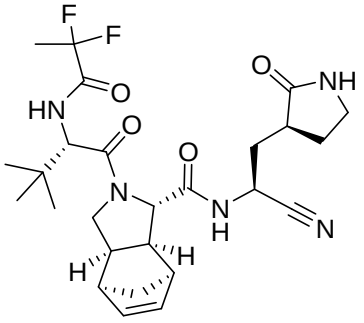
metanoisoindol-1-carboxamida (120 mg, 0,249 mmol, 1,0 eq.) en DMF (1,2 ml) enfriada a 0 °C se añadieron ácido 2,2-difluoroacético (60 mg, 0,625 mmol, 1,0 eq.), EDC•HCl (96 mg, 0,501 mmol, 2,0 eq.), HOAt (35 mg, 0,257 mmol, 1,0 eq.) y NEt_3 (0,170 ml, 1,25 mmol, 5,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice utilizando un gradiente de MeOH (1 a 10 %) en DCM para obtener (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (65 mg, 50 %) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, *m/z*): 524 $[M+H]^+$.

A una solución de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (65 mg, 0,124 mmol, 1,0 eq.) en DMF (0,7 ml) enfriada a 0 °C se le añadieron piridina (0,030 ml, 0,372 mmol, 3,0 eq.) y TFAA (0,035 ml; 0,248 mmol, 2,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EA (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se

lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna X-SELECT-C18, 19*250 mm, 5µm; Fase móvil A: 10 mM NH_4HCO_3 en agua, fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 17 ml/min; Gradiente: 10 % de B a 60 % de B en 8 min) para producir (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-ciano-2-((S)-2-oxopirrolidin-3-il) etil)-2-((S)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (26 mg, 42 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 363K, DMSO-d_6) δ 8,57-8,85 (m, 1H), 7,93-8,38 (m, 1H), 7,28-7,45 (m, 1H), 6,10-6,45 (m, 1H), 5,94-6,06 (m, 2H), 4,62-4,96 (m, 1H), 4,48 (d, 1H), 3,96-4,15 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,37-3,51 (m, 1H), 3,03-3,22 (m, 3H), 2,89-2,95 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,64-1,83 (m, 2H), 1,32-1,45 (m, 2H), 0,83-0,97 (s, 9H). LCMS (ESI, m/z): 506 $[M+H]^+$.

Ejemplo 73

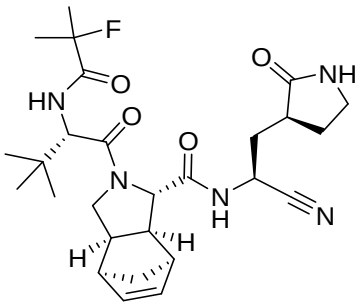
Compuesto 73



El compuesto 73 se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto 72 usando ácido 2,2-difluoropropanoico en lugar de ácido 2,2-difluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, 363K, DMSO-d_6) δ 8,58-8,82 (m, 1H), 6,95-7,50 (m, 2H), 5,92-6,18 (m, 2H), 4,69-4,95 (m, 1H), 4,46 (d, 1H), 3,97-4,13 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,36-3,49 (m, 1H), 3,02-3,25 (m, 3H), 2,90-3,00 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,63-1,85 (m, 5H), 1,31-1,45 (m, 2H), 0,80-0,99 (m, 9H). LCMS (ESI, m/z): 520 $[M+H]^+$.

Ejemplo 74

Compuesto 74

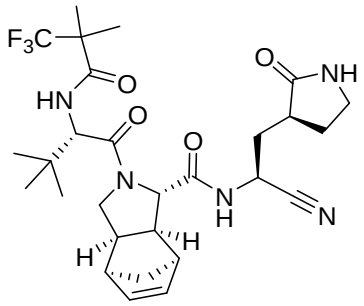


El compuesto 74 se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto 72 usando ácido 2-fluoro-2-metilpropanoico en lugar de ácido 2,2-difluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, 363K, DMSO-d_6) δ 8,54-8,81 (m, 1H), 7,28-7,47 (m, 1H), 6,57-6,90 (m, 1H), 5,92-6,20 (m, 2H), 4,68-4,95 (m, 1H), 4,44 (d, 1H), 3,98-4,12 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,35-3,55 (m, 1H), 3,02-3,25 (m, 3H), 2,98-2,88 (m, 2H), 2,74 (m,

1H), 2,34 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,64-1,88 (m, 2H), 1,32-1,58 (m, 8H), 0,83-0,96 (m, 9H). LCMS (ESI, m/z): 516 $[M+H]^+$.

Ejemplo 75

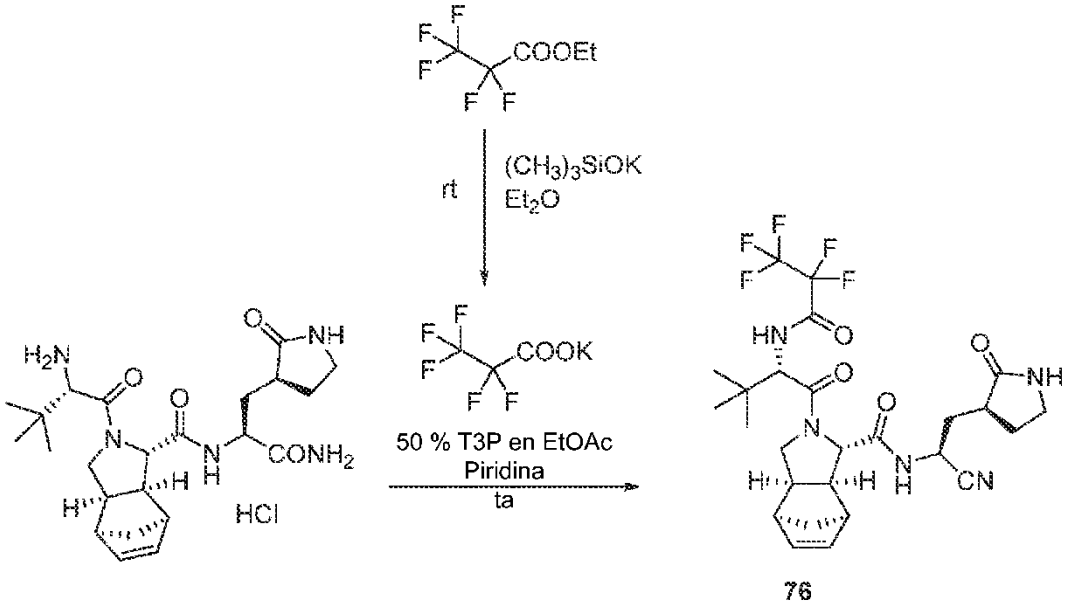
Compuesto 75



El compuesto 75 se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto 72 usando ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoico en lugar de ácido 2,2-difluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, 363K, DMSO-d_6) δ 8,56-8,79 (m, 1H), 7,29-7,47 (m, 1H), 6,39-6,78 (m, 1H), 5,84-6,23 (m, 2H), 4,68-4,95 (m, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,00-4,13 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,36-3,51 (m, 1H), 3,03-3,22 (m, 3H), 2,90-3,00 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,62-1,90 (m, 2H), 1,21-1,46 (m, 8H), 0,78-0,98 (m, 9H). LCMS (ESI, m/z): 566 $[M+H]^+$.

Ejemplo 76

Compuesto 76



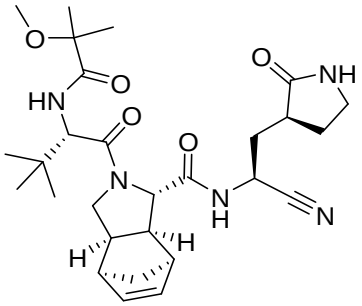
A una suspensión de trimetilsilanolato de potasio (67 mg, 0,522 mmol, 1,0 eq.) en Et_2O (1 ml) enfriada a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de 2,2,3,3,3-pentafluoropropanoato de etilo (100 mg, 0,521 mmol, 1,0 eq.) en Et_2O (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con Et_2O. El sólido se filtró y se secó a presión reducida para proporcionar 2,2,3,3,3-pentafluoropropanoato potásico (85 mg, 80 %) como un sólido blanquecino.

A una mezcla de clorhidrato de clorhidrato de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (60 mg, 0,124 mmol, 1,0 eq.), 2,2,3,3,3-pentafluoropropanoato de potasio (25 mg,

0,195 mmol, 1,6 eq.) y 50 % de T3P en EA (0,390 g, 1,25 mmol, 10,0 eq.) enfriado a 0 °C se añadió piridina (0,050 ml, 0,620 mmol, 5,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EA (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH (31 a 10 %) en DCM y mediante HPLC preparatoria (columna: YMC-TRIART-C18, 25*150 mm, 10 µm; Fase móvil A: 10 mM NH_4HCO_3 en agua, fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 22 ml/min; Gradiente: 20 % de B a 80 % de B en 8 min) para producir (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-ciano-2-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)etil)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropanamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (30 mg, 40 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, 363K, DMSO-d_6) δ 8,49-8,83 (m, 2H), 7,29-7,46 (m, 1H), 5,91-6,22 (m, 2H), 4,60-4,97 (m, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,00-4,16 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,36-3,51 (m, 1H), 3,03-3,23 (m, 3H), 2,88-2,96 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,64-1,94 (m, 2H), 1,35-1,46 (m, 2H), 0,82-1,00 (m, 9H). LCMS (ESI, m/z): 574 $[M+H]^+$.

Ejemplo 77

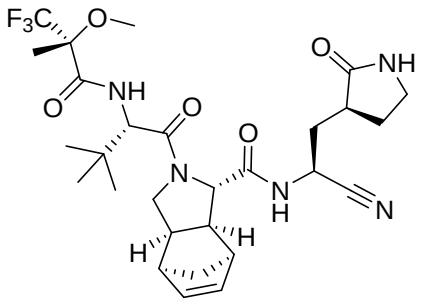
Compuesto 77



El compuesto 77 se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto 72 usando ácido 2-metoxi-2-metilpropanoico en lugar de ácido 2,2-difluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, 363K, DMSO-d_6) δ 8,57-8,80 (m, 1H), 7,29-7,47 (m, 1H), 6,78-7,01 (m, 1H), 5,86-6,20 (m, 2H), 4,70-4,96 (m, 1H), 4,41 (d, 1H), 3,98-4,12 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,33-3,54 (m, 1H), 3,05-3,23 (m, 6H), 2,86-2,94 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,64-1,84 (m, 2H), 1,17-1,43 (m, 8H), 0,80-0,96 (m, 9H). LCMS (ESI, m/z): 528 $[M+H]^+$.

Ejemplo 78

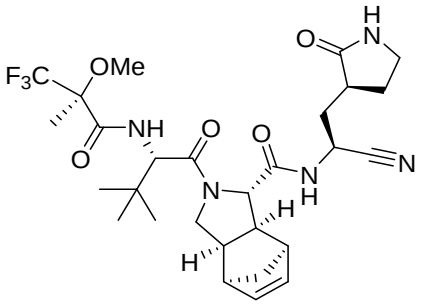
Compuesto 78



El compuesto 78 se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto 72 usando ácido (R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-metilpropanoico en lugar de ácido 2,2-difluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, 363K, DMSO-d_6) δ 8,56-8,74 (m, 1H), 7,30-7,46 (m, 1H), 6,94-7,20 (m, 1H), 5,87-6,22 (m, 2H), 4,75-4,98 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,97-4,13 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,36-3,54 (m, 1H), 3,29-3,33 (m, 3H), 3,02-3,25 (m, 3H), 2,87-2,97 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,62-1,93 (m, 2H), 1,33-1,58 (m, 5H), 0,78-0,93 (m, 9H). LCMS (ESI, m/z): 580 $[M-H]^-$.

Ejemplo 79

Compuesto 79

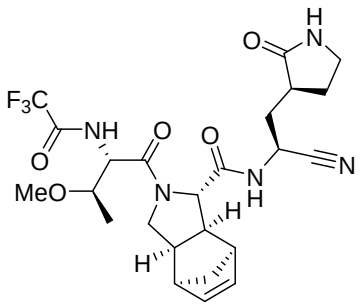


El compuesto 79 se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto 72 usando ácido (S)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-metilpropanoico en lugar de ácido 2,2-difluoroacético. ^{1}H NMR (500 MHz, 362K, DMSO-d_6) δ 8,64 (br. s., 1H), 7,36 (s, 1H), 6,95-7,21 (m, 1H), 5,84-6,22 (m, 2H), 4,55-4,93 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,01-4,13 (m, 1H),

3,62 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,37-3,44 (m, 3H), 3,05-3,21 (m, 3H), 2,87-2,94 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,65-1,87 (m, 2H), 1,50-1,57 (m, 3H), 1,37 (m, 2H), 0,83-0,95 (m, 9H). LCMS (ESI, m/z): 580 $[M-H]^-$.

Ejemplo 80

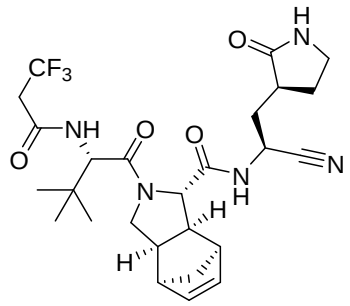
Compuesto 80



El compuesto 80 se preparó de manera similar como se describe para el Compuesto 3 usando O-metil-L-treonina en lugar de ácido (2S,3R)-2-amino-3-(terc-butoxi)butanoico. ^{1}H NMR (500 MHz, 362K, DMSO-d_6) δ 8,98-9,26 (br. s., 1H), 8,44-8,70 (m, 1H), 7,27-7,49 (m, 1H), 5,92-6,22 (m, 2H), 4,75-4,95 (m, 1H), 4,20-4,46 (m, 1H), 3,90-4,02 (m, 1H), 3,54-3,74 (m, 2H), 3,33-3,52 (m, 1H), 3,15-3,30 (m, 3H), 3,04-3,14 (m, 3H), 2,88-2,97 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,62-1,89 (m, 2H), 1,30-1,45 (m, 2H), 0,94-1,12 (m, 3H). LCMS (ESI, m/z): 524 $[M-H]^-$.

Ejemplo 81

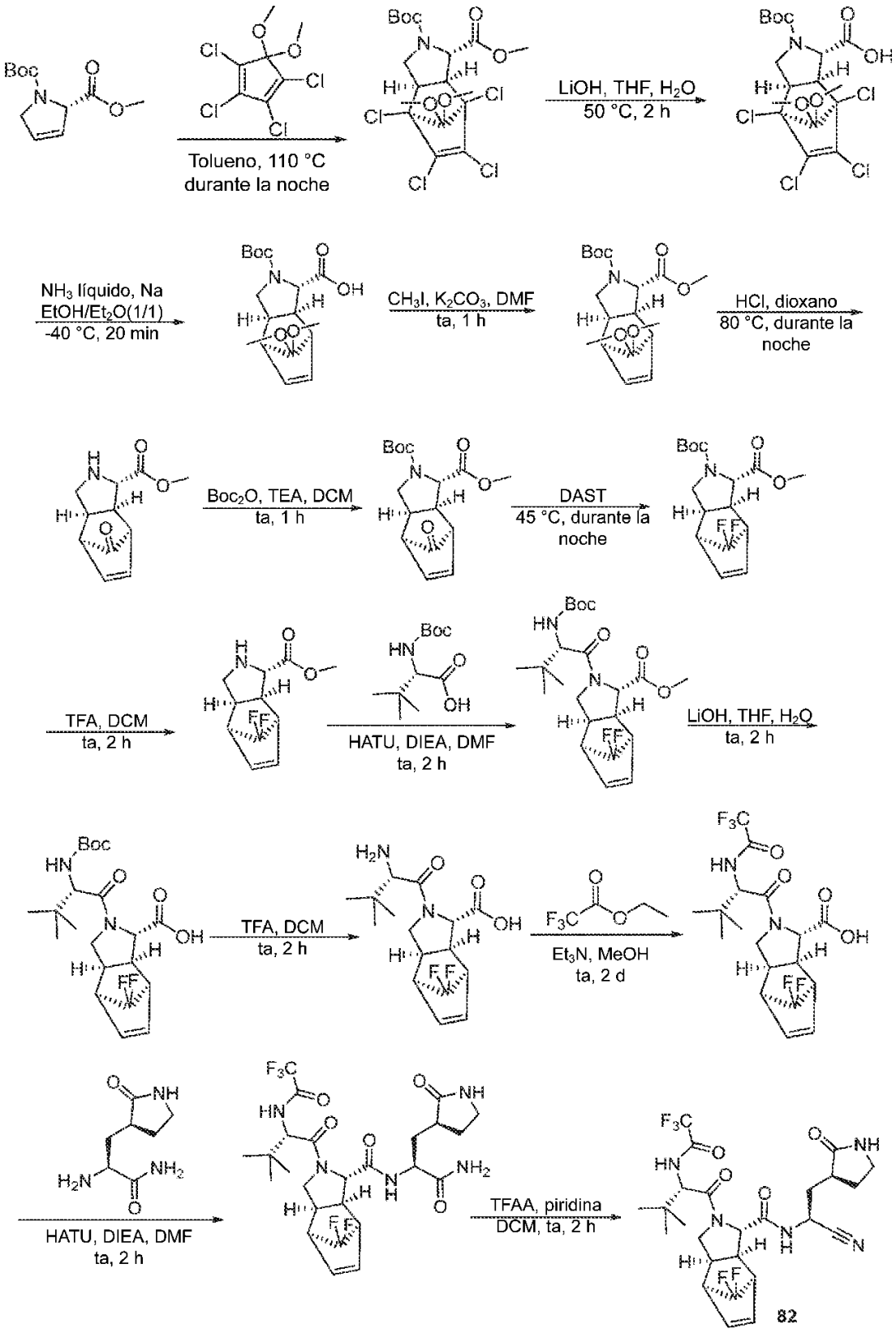
Compuesto 81



El compuesto 81 se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto 72 usando ácido 3,3,3-trifluoropropanoico en lugar de ácido 2,2-difluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, 363K, DMSO-d_6) 8,60-8,74 (m, 1H), 7,80-8,10 (m, 1H), 7,34-7,46 (m, 1H), 5,93-6,18 (m, 2H), 4,67-4,94 (m, 1H), 4,15-4,48 (m, 1H), 3,97-4,11 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,05-3,23 (m, 3H), 2,87-2,96 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,64-1,89 (m, 2H), 1,35-1,45 (m, 2H), 0,83-0,97 (m, 9H). LCMS (ESI, m/z): 538 $[M+H]^+$.

Ejemplo 82

Compuesto 82


Tolueno, 110 °C
durante la noche
LiOH, THF, H2O
50 °C, 2 h
NH3 líquido, Na
EtOH/Et2O(1/1)
-40 °C, 20 min
CH3I, K2CO3, DMF
ta, 1 h
HCl, dioxano
80 °C, durante la noche
Boc2O, TEA, DCM
ta, 1 h
DAST
45 °C, durante la noche
TFA, DCM
ta, 2 h
HATU, DIEA, DMF
ta, 2 h
LiOH, THF, H2O
ta, 2 h
TFA, DCM
ta, 2 h
Et3N, MeOH
ta, 2 d
HATU, DIEA, DMF
ta, 2 h
TFAA, piridina
DCM, ta, 2 h
82

Una mezcla de 1,2,3,4-tetracloro-5,5-dimetoxiciclopenta-1,3-dieno (17,4 g, 66,0 mmol, 1,5 eq.) y 2-metil (2S)-2,5-dihidropirrole-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo (10,0 g, 44,0 mmol, 1,0 eq.) en tolueno (10 ml) se agitó durante la noche a 110 °C en nitrógeno y después se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (17:100) para proporcionar el producto en crudo. El producto en crudo se purificó mediante columna C18 con CH_3CN/agua (0,05 % de TFA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar 3-metil (1S,2S,3S,6R,7R)-1,7,8,9-tetracloro-10,10-dimetoxi-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo (7,5 g, 31 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,02-4,23 (m, 1H), 3,65-3,77 (m, 3H), 3,51-3,58 (m, 3H), 3,45-3,49 (m, 3H), 3,31-3,44 (m, 4H), 1,23-1,47 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 392 $[M\text{-}Boc+H]^+$.

A una solución agitada de 3-metil (1S,2S,3S,6R,7R)-1,7,8,9-tetracloro-10,10-dimetoxi-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo (7,50 g, 15,2 mmol, 1,0 eq.) en THF (40 ml)/agua (40 ml) se le añadió hidróxido de litio (1,46 g, 61,0 mmol, 4,0 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a 50 °C y después se concentró a presión reducida para eliminar el tetrahidrofurano. La mezcla se ajustó a pH = 6 con ácido clorhídrico (2 M) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las

capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir ácido (1S,2S,3S,6R,7R)-4-(terc-butoxicarbonil)-1,7,8,9-tetracloro-10,10-dimetoxi-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxílico (6,3 g, 86 %, crudo) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,99-4,08 (m, 1H), 3,50-3,58 (m, 3H), 3,43-3,47 (m, 3H), 3,22-3,42 (m, 4H), 1,25-1,48 (m, 9H). LC-MS (ESI, m/z): 378 $[M-Boc+H]^+$.

A una solución agitada de sodio (6 x 1,68 g, 438 mmol, 35,0 eq.) en NH_3 líquido (6 x 34 ml) se le añadió ácido (1S,2S,3S,6R,7R)-4-(terc-butoxicarbonil)-1,7,8,9-tetracloro-10,10-dimetoxi-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxílico (6 x 1,00 g, 12,5 mmol, 1,0 eq.) en EtOH/éter (6 x16 ml, relación 1:1) gota a gota en nitrógeno a -40 °C durante 20 min. La mezcla se agitó durante 20 min a -40 °C y después se añadió NH_4Cl(s) (6 x 2g). La mezcla se calentó a temperatura ambiente en 2 h y después se diluyó con agua (6 x 50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (300 ml). La fase acuosa se ajustó a pH=6 con ácido clorhídrico (2M). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 200 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener ácido (1R,2R,3S,6S,7S)-4-(terc-butoxicarbonil)-10,10-

dimetoxi-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxílico (3,4 g, crudo) como un aceite marrón. LC-MS (ESI, m/z): 240 $[M-Boc+H]^+$.

A una mezcla agitada de ácido (1R,2R,3S,6S,7S)-4-(terc-butoxicarbonil)-10,10-dimetoxi-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxílico (3,40 g de 10,0 mmol y 1,0 eq. 40 g, 10,0 mmol, 1,0 eq.) y carbonato de potasio (2,22 g, 16,0 mmol, 1,6 eq.) en DMF (30 ml) se añadió yodometano (1,49 g, 10,5 mmol, 1,05 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (31:100) para proporcionar 3-metil (1R,2R,3S,6S,7S)-10.10-dimetoxi-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo (1,62 g, 41 %) como un aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,07-6,23 (m, 2H), 3,70-3,86 (m, 1H), 3,60-3,69 (m, 3H), 3,26-3,33 (m, 1H), 3,08-3,12 (m, 3H), 3,01-3,07 (m, 2H), 2,97-3,00 (m, 3H), 2,78-2,96 (m, 3H), 1,23-1,44 (m, 9H). LC-MS (ESI, m/z): 254 $[M-Boc+H]^+$.

A una mezcla agitada de 3-metil (1R,2R,3S,6S,7S)-10,10-dimetoxi-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3,4-

dicarboxilato de 4-terc-butilo (1,62 g, 4,58 mmol, 1,0 eq.) en dioxano (3 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno (20 ml, 4 m en dioxano). La mezcla se agitó durante la noche a 80 °C y después se concentró a presión reducida para producir (1R,2R,3S,6S,7S)-10-oxo-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxilato de metilo (949 mg, crudo) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, m/z): 208 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de (1R,2R,3S,6S,7S)-10-oxo-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxilato de metilo (949 mg, 4,57 mmol, 1,0 eq. 0 eq.) en DCM (10 ml) se añadió trietilamina (1,39 g, 13,7 mmol, 3,0 eq.) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,30 g, 5,95 mmol, 1,3 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (29:100) para proporcionar 3-metil (1R,2R,3S,6S,7S)-10-oxo-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo (800 mg, 56 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,46-6,71 (m, 2H), 3,80-4,00 (m, 1H), 3,57-3,75 (m, 3H), 3,38-3,48 (m, 1H), 2,95-3,27 (m, 5H), 1,11-1,49 (m, 9H). LC-MS (ESI, m/z): 208 $[M-Boc+H]^+$.

Una mezcla de 1-metil (1S,3aS,4S,7R,7aR)-8-oxo-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-metanoisoindol-1,2-dicarboxilato de 2-(terc-butilo) (500 mg, 1,63 mmol, 1,0 eq.) en trifluoruro de dietilaminosulfuro (10 ml) se agitó durante la noche a 45 °C. La mezcla se diluyó con diclorometano (30 ml). La reacción se inactivó con bicarbonato de sodio saturado (50 ml) a 0 °C. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 80 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con PE:EA (7:3) para obtener 1-metil (1S,3aS,4S,7R,7aR)-8,8-difluoro-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-metanoisoindol-1,2-dicarboxilato de 2-(terc-butilo) (350 mg, 65 %) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 230 $[M\text{-}Boc+H]^+$.

A una mezcla agitada de 1-metil (1S,3aS,4S,7R,7aR)-8,8-difluoro-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-metanoisoindol-1,2-dicarboxilato de 2-(terc-butilo) (350 mg, 1,06 mmol, 1,0 eq.) en diclorometano (4 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para proporcionar (1S,3aS,4S,7R,7aR)-8,8-difluoro-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-

carboxilato de metilo (243 mg, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 230 $[M+H]^+$.

A una mezcla de ácido (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoico (246 mg, 1,06 mmol, 1,0 eq.) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadieron hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (485 mg, 1,28 mmol, 1,2 eq.) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (825 mg, 6,38 mmol, 6,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 20 min a 0 °C, y después se añadió a 0 °C (1S,3aS,4S,7R,7aR)-8,8-difluoro-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxilato de metilo (243 mg, 1,06 mmol, 1,0 eq.) La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se purificó mediante columna C18 con CH_3CN/agua (0,05 % de TFA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar (1S,3aS,4S,7R,7aR)-2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)-8,8-difluoro-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxilato de metilo (300 mg, 63 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,58-6,72 (m, 1H), 6,02-6,35 (m, 2H), 4,19-4,31 (m, 1H), 4,05-4,13 (m, 1H), 3,70-3,87 (m, 1H), 3,61-3,69 (m, 3H), 3,43-3,59 (m, 1H), 3,19-3,36 (m, 2H), 2,93-3,16 (m, 2H), 1,30-1,49 (m, 9H), 0,77-1,00 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 443 $[M+H]^+$.

A un (1S,3aS,4S,7R,7aR)-2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)-8,8-difluoro-

2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxilato de metilo (300 mg, 0,680 mmol, 1,0 eq.) en tetrahidrofurano (3 ml) y agua (3 ml) se le añadió hidróxido de litio (81,2 mg, 3,39 mmol, 5,0 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó a pH = 3 con ácido clorhídrico (2 M) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido (1S,3aS,4S,7R,7aR)-2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)-8,8-difluoro-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (265 mg, crudo) como un sólido naranja. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,51-13,00 (m, 1H), 6,43-6,78 (m, 1H), 5,93-6,33 (m, 2H), 4,10-4,19 (m, 1H), 3,65-3,89 (m, 1H), 3,48-3,60 (m, 1H), 3,15-3,44 (m, 3H), 2,90-3,13 (m, 2H), 1,22-1,60 (m, 9H), 0,61-1,04 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 429 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de ácido (1S,3aS,4S,7R,7aR)-2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)-8,8-difluoro-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (265 mg, 0,618 mmol, 1,0 eq.) en diclorometano (3 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para obtener el ácido (1S,3aS,4S,7R,7aR)-2-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-8,8-difluoro-2,3,3a,4,7,7a-

hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (203 mg, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 329[M+H]$^+$.

A una mezcla agitada de ácido (1S,3aS,4S,7R,7aR)-2-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-8,8-difluoro-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (203 mg, 0,618 mmol, 1,0 eq.) y trimetilamina (750 mg, 7,41 mmol, 12 eq.) en MeOH (2 ml) se le añadió 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (878 mg, 6,18 mmol, 10 eq.). La mezcla se agitó durante 2 días a temperatura ambiente y después se acidificó a pH = 4 con ácido clorhídrico (2M). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml) se secaron en sulfato de sodio anhidro. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para producir ácido (1S,3aS,4S,7R,7aR)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-8,8-difluoro-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (250 mg, crudo) como un aceite amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 425 [M+H]$^+$.

A una mezcla de ácido (1S,3aS,4S,7R,7aR)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-8,8-difluoro-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (250 mg, 0,590 mmol, 1,0 eq.) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadieron hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (269 mg, 0,708 mmol, 1,2 eq.) y N-etil-N-isopropilpropan-

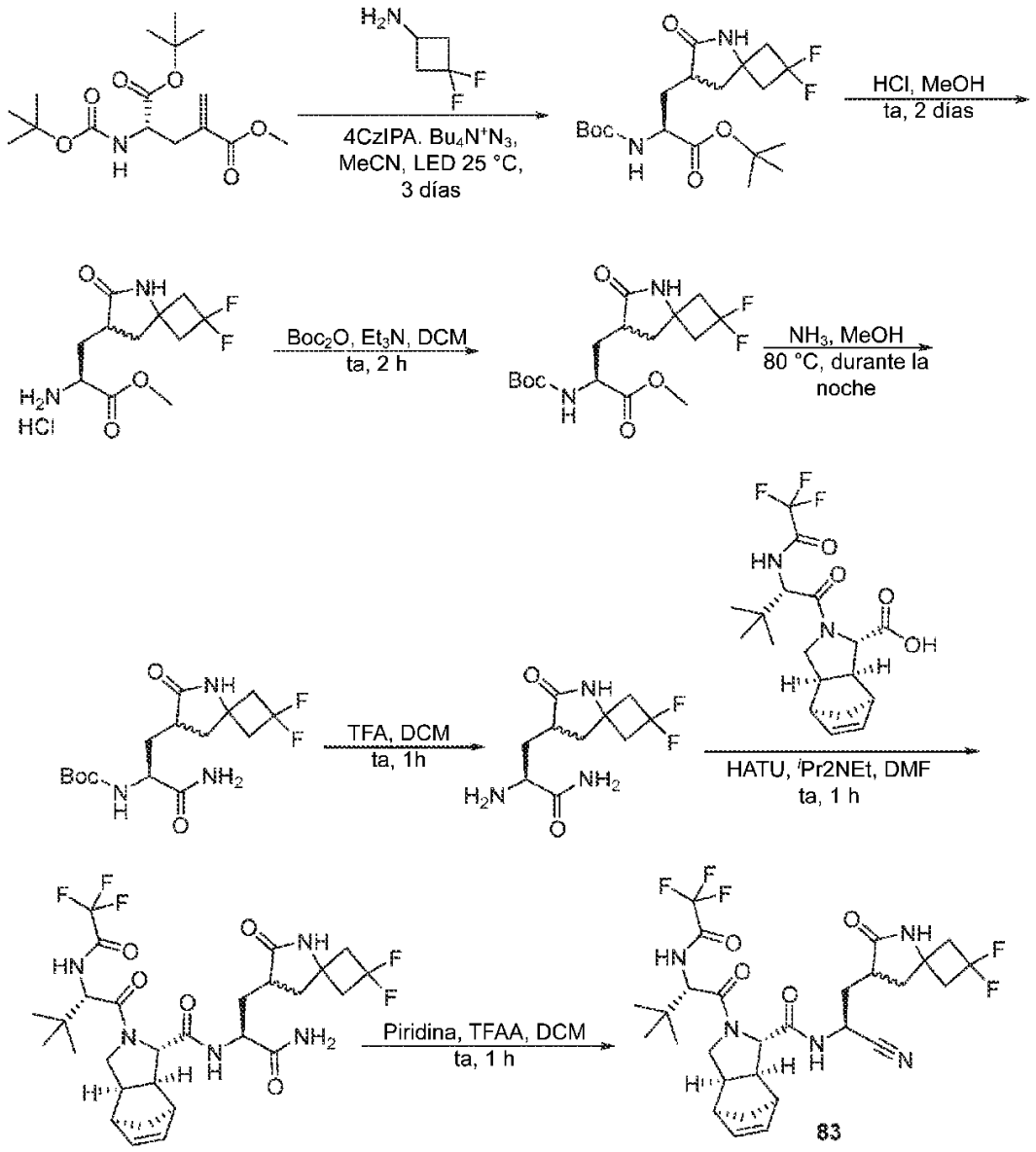
2-amina (457 mg, 3,54 mmol, 6,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 20 min a 0 °C, y después se añadió (2S)-2-amino-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (101 mg, 0,590 mmol, 1,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 hora a temperatura ambiente y después se purificó mediante columna C18 con CH_3CN/agua (0,05 % de TFA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar (1S,3aS,4S,7R,7aR)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-8,8-difluoro-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (170 mg, 50 %) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, *m/z*): 578 $[M+H]^+$.

A una mezcla de (1S,3aS,4S,7R,7aR)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-8,8-difluoro-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (170 mg, 0,294 mmol, 1,0 eq.) en diclorometano (3 ml) se le añadieron piridina (92,4 mg, 1,17 mmol, 4,0 eq.) y anhídrido trifluoroacético (92,6 mg, 0,441 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para

producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna preparatoria XBridge OBD C18, 30*150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 60 ml/min; Gradiente: 30 % B a 60 % B en 7 min, 60 % B; longitud de onda: 254 nm; TA1 (min): 6) para proporcionar (1S,3aS,4S,7R,7aR)-N-((S)-1-ciano-2-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)etil)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-8,8-difluoro-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (49,1 mg, 28 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,30-9,20 (m, 2H), 7,30-7,70 (m, 1H), 6,00-6,40 (m, 2H), 4,60-5,05 (m, 1H), 4,30-4,55 (m, 1H), 4,10-4,28 (m, 1H), 3,65-3,90 (m, 1H), 3,40-3,65 (m, 1H), 3,25-3,40 (m, 1H), 3,05-3,20 (m, 4H), 2,80-2,95 (m, 1H), 2,25-2,45 (m, 1H), 2,05-2,25 (m, 2H), 1,60-2,00 (m, 2H), 0,80-1,10 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 560 $[M+H]^+$.

Ejemplo 83

Compuestos 83, 83a y 83b



A una mezcla de 5-metil (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-metilidenopentanodioate (1,00 g, 3,03 mmol, 1,0 eq.), 2,4,5,6-tetra-9H-carbazol-9-il-1,3-bencenodicarbonitrilo de 1-terc-butilo (24,0 mg, 0,030 mmol, 0,01 eq.) y tetrabutilammonio azida (86,0 mg, 0,303 mmol, 0,1 eq.) en acetonitrilo (20 ml) se le añadió 3,3-difluorociclobutan-1-amina (325 mg, 3,03 mmol, 1,0 eq.) en

nitrógeno. La mezcla se agitó durante 3 días a 25 °C en nitrógeno con una lámpara LED de 450 nm. La mezcla se concentró a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con MeOH:DCM (3:97) para proporcionar de (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-{2,2-difluoro-6-oxo-5-azaespiro[3.4]octan-7-il}propanoato de terc-butilo (830 mg, 60 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13-8,23 (m, 1H), 7,17-7,31 (m, 1H), 3,76-4,09 (m, 1H), 2,82-3,01 (m, 1H), 2,59-2,81 (m, 3H), 2,31-2,45 (m, 2H), 1,94-2,08 (m, 1H), 1,80-1,93 (m, 1H), 1,48-1,60 (m, 1H), 1,29-1,47 (m, 18H). LC-MS (ESI, *m/z*): 405 $[M+H]^+$.

Una mezcla de (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-{2,2-difluoro-6-oxo-5-azaespiro[3.4]octan-7-il}propanoato de terc-butilo (800 mg, 1,98 mmol, 1,0 eq.) en ácido clorhídrico (10 ml, 9 M)/metanol (10 ml) se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener clorhidrato de (2S)-2-amino-3-{2,2-difluoro-6-oxo-5-azaespiro[3.4]octan-7-il}propanoato de metilo (590 mg, crudo) como un sólido marrón. LC-MS (ESI, *m/z*): 263 $[M+H]^+$.

A una mezcla de clorhidrato de (2S)-2-amino-3-{2,2-difluoro-6-oxo-5-azaespiro[3.4]octan-7-il}propanoato de metilo (590 mg, 1,98 mmol, 1,0 eq.) en DCM (10 ml) se añadieron trietilamina (600 mg, 5,92 mmol, 3,0 eq.) y dicarbonato de di-terc-butilo (517 mg, 2,37 mmol, 1,2 eq.).

La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (30 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-{2,2-difluoro-6-oxo-5-azaespiro[3.4]octan-7-il}propanoato de metilo (720 mg, crudo) como un aceite marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,23 (s, 1H), 7,23-7,45 (m, 1H), 4,00-4,31 (m, 1H), 3,55-3,69 (m, 3H), 2,59-3,05 (m, 4H), 2,27-2,47 (m, 2H), 1,94-2,17 (m, 1H), 1,77-1,89 (m, 1H), 1,52-1,62 (m, 1H), 1,32-1,40 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 363[M+H]$^+$.

Una mezcla de metil (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil) amino]-3-{2,2-difluoro-6-oxo-5-azaespiro[3.4]octan-7-il}propanoato (720 mg, 1,99 mmol, 1,0 eq.) en amoníaco (10 ml, 7 M en MeOH) se agitó durante la noche a 80 °C. La mezcla se concentró a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con MeOH:DCM (1:9) para proporcionar N-[(1S)-1-carbamoil-2-{2,2-difluoro-6-oxo-5-azaespiro[3.4]octan-7-il}etil]carbamato de terc-butilo (260 mg, 35 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 348 [M+H]$^+$.

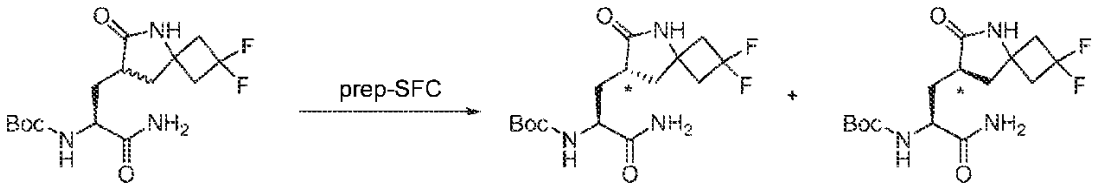
A una solución de N-[(1S)-1-carbamoil-2-{2,2-difluoro-6-oxo-5-azaespiro[3.4]octan-7-il}etil]carbamato

de terc-butilo (230 mg, 0,662 mmol, 1,0 eq.) en DCM (10 ml) se añadió ácido trifluoroacético (3 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para producir (2S)-2-amino-3-{2,2-difluoro-6-oxo-5-azaespiro[3.4]octan-7-il}propanamida (164 mg, crudo) como un aceite marrón. LC-MS (ESI, *m/z*): 248 $[M+H]^+$.

A una mezcla de ácido (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxílico (258 mg, 0,663 mmol, 1,0 eq.) y hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (303 mg, 0,796 mmol, 1,2 eq.) en DMF (5 ml) se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (514 mg, 3,98 mmol, 6,0 eq.) a 0 °C. Después de agitar durante 15 min a 0 °C, se añadió (2S)-2-amino-3-{2,2-difluoro-6-oxo-5-azaespiro[3.4]octan-7-il}propanamida (164 mg, 0,663 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se purificó mediante columna C18 con CH_3CN/agua (0,05 % de FA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar (2S)-3-{2,2-difluoro-6-oxo-5-azaespiro[3.4]octan-7-il}-2-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}propanamida (350 mg, 82 %) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, *m/z*): 618 $[M+H]^+$.

A una mezcla de (2S)-3-{2,2-difluoro-6-oxo-5-azaespiro[3.4]octan-7-il}-2-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}propanamida (350 mg, 0,567 mmol, 1,0 eq.) en DCM (5 ml) se le añadió piridina (157 mg, 1,98 mmol, 3,5 eq.) y anhídrido trifluoroacético (178 mg, 0,850 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 x 250 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 46 % B a 70 % B en 7 min, 70 % B; longitud de onda: 254 nm; TA: 6,45 min) para proporcionar (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-ciano-2-{2,2-difluoro-6-oxo-5-azaespiro[3.4]octan-7-il}etil]-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxamida (129,9 mg, 38 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,75-9,00 (m, 1H), 8,35-8,74 (m, 1H), 7,95-8,23 (m, 1H), 5,94-6,26 (m, 2H), 4,82-5,00 (m, 1H), 4,40-4,68 (m, 1H), 3,95-4,22 (m, 1H), 3,55-3,75 (m, 1H),

3,32-3,53 (m, 1H), 3,05-3,28 (m, 1H), 2,75-2,98 (m, 3H), 2,48-2,74 (m, 5H), 2,08-2,46 (m, 2H), 1,86-2,02 (m, 1H), 1,68-1,85 (m, 1H), 1,30-1,50 (m, 2H), 0,80-1,05 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 600 $[M+H]^+$.

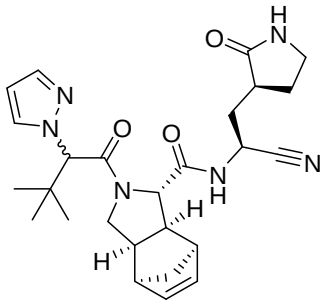


Se separó N-[(1S)-1-carbamoil-2-{2,2-difluoro-6-oxo-5-azaespiro[3.4]octan-7-il}etil]carbamato de terc-butilo (650 mg, 1,87 mmol, 1,0 eq.) mediante la columna prep-SFC-HPLC (columna: Lux 5um Celluloes-3, 5 x 25 cm, 5 µm; Fase móvil A: CO_2, Fase móvil B: MeOH (0,1 % 2M NH_3-MeOH); Velocidad de flujo: 100 ml/min; gradiente: isocrático 20 % B; Temperatura de la columna (°C): 35; Contrapresión (bar): 100; longitud de onda: 220 nm; TA1 (min): 5,3; TA2 (min): 6,07; solvente de muestra: MeOH (0,1 % 2M NH_3-MeOH); volumen de inyección: 2 ml;) para ofrecer el primer pico (isómero 1, (N-[(1S)-1-carbamoil-2-[(7*S)-2,2-difluoro-6-oxo-5-azaespiro[3.4]octan-7-il]etil]carbamato de terc-butilo (270 mg, 41 %), de>99 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (s, 1H), 7,25-7,40 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,82-6,93 (m, 1H), 3,84-4,04 (m, 1H), 2,82-3,02 (m, 1H), 2,58-2,80 (m, 3H), 2,31-2,48 (m, 2H), 2,01-2,12 (m, 1H), 1,80-1,94 (m, 1H),

1,32-1,51 (m, 10H). LC-MS (ESI, *m/z*): 348 $[M+H]^+$, y segundo pico (isómero 2 (N-[(1S)-1-carbamoil-2-[(7*R)-2,2-difluoro-6-oxo-5-azaespiro[3.4]octan-7-il]etil]carbamato de terc-butilo (100 mg, 14 %), de>98 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,18 (s, 1H), 7,14-7,38 (m, 1H), 6,97-7,12 (m, 1H), 6,86-6,95 (m, 1H), 3,86-3,97 (m, 1H), 2,83-3,02 (m, 1H), 2,62-2,78 (m, 3H), 2,29-2,44 (m, 2H), 1,83-1,96 (m, 2H), 1,45-1,58 (m, 1H), 1,39 (s, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 348 $[M+H]^+$. El isómero 1 se convirtió en el compuesto 83a (LC-MS (ESI, *m/z*): 600 $[M+H]^+$.) y el isómero 2 se convirtió en el compuesto 83b (LC-MS (ESI, *m/z*): 600 $[M+H]^+$), similar como se describió para el compuesto 83 de mezcla isomérica.

Ejemplo 84

Compuesto 84



El compuesto 84 se preparó de manera similar como se describe para el Compuesto 42 usando ácido 3,3-dimetil-2-(1H-pirazol-1-il)butanoico en lugar de ácido (S)-3,3-

dimetil-2-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butanoico. ^{1}H NMR (500 MHz, 363K, DMSO-d_6) δ 8,28-8,75 (m, 1H), 7,55-7,79 (m, 1H), 7,24-7,52 (m, 2H), 6,07-6,32 (m, 2H), 5,32-5,85 (m, 1H), 4,60-4,98 (m, 2H), 3,90-4,24 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,26-3,43 (m, 1H), 3,01-3,26 (m, 3H), 2,70-3,00 (m, 3H), 2,32-2,44 (m, 1H), 2,07-2,30 (m, 2H), 1,64-1,95 (m, 2H), 1,20-1,46 (m, 2H), 0,86-1,01 (m, 9H). LCMS (ESI, m/z): 479 $[M+H]^+$.

Ácido 3,3-dimetil-2-(1H-pirazol-1-il) butanoico: A una solución de ácido (R)-2-amino-3,3-dimetilbutanoico (10 g, 76,3 mmol, 1,0 eq.) en agua (100 ml) enfriada a 0 °C se le añadió HBr al 47 % (55 ml) y una solución de NaN_2 (6,2 g, 91,5 mmol, 1,2 eq.) en agua (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 hora y después se extrajo con EA (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente de EA (15 a 50 %) en PE para obtener ácido (R)-2-bromo-3,3-dimetilbutanoico (6 g, 41 %) como un sólido blanquecino.

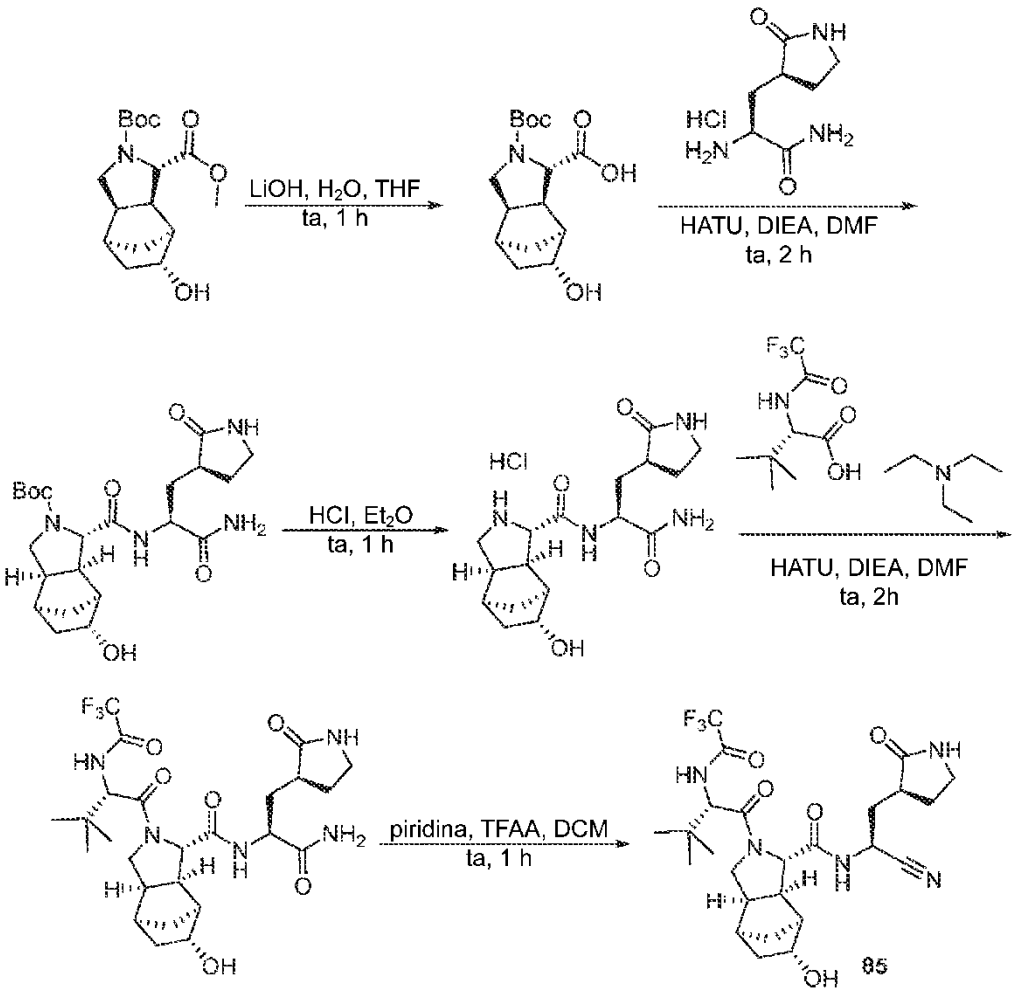
A una solución de ácido (R)-2-bromo-3,3-dimetilbutanoic (3,0 g, 15,5 mmol, 1,0 eq.) en metanol (30 ml) enfriada a 0 °C se le añadió H_2SO_4 conc. (0,3 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (20 ml)

y se extrajo con EA (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente de EA (20 a 30 %) en PE para obtener (R)-2-bromo-3,3-dimetilbutanoato de metilo (1,4 g, 44 %) como un aceite incoloro.

A una solución de sal de potasio de pirazol (0,500 g, 4,71 mmol, 1,0 eq.) en dioxano (5 ml) se le añadieron (R)-2-bromo-3,3-dimetilbutanoato de metilo (1,4 g, 7,07 mmol, 1,5 eq.) y 15-corona-5 (1,5 g, 7,07 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se irradió a 100 °C durante 3 h en un horno microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre C18 usando TFA al 0,01 % en ACN para proporcionar ácido 3,3-dimetil-2-(1H-pirazol-1-il)butanoico (70 mg, 9 %) como un sólido blanquecino.

Ejemplo 85

Compuesto 85



A una mezcla de 3-metil (1S,2R,3S,6R,7S,9R)-9-hidroxi-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano-3,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo (200 mg, 0,642 mmol, 1,0 eq.) en tetrahidrofurano (2 ml)/agua (2 ml) se añadió litiool (76,9 mg, 3,21 mmol, 5,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se acidificó a pH = 4 con ácido clorhídrico (1M en H_2O). La mezcla se extrajo con EA (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se

concentraron a presión reducida para obtener ácido (1S,2R,3S,6R,7S)-4-(terc-butoxicarbonil)-9-hidroxi-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano-3-carboxílico (190 mg, crudo) como un aceite blanco. LC-MS (ESI, *m/z*): 298 $[M+H]^+$.

Una mezcla de N-[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamato de terc-butilo (173 mg, 0,638 mmol, 1,0 eq.) en cloruro de hidrógeno (3 ml, 2 M en Et_2O) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para producir clorhidrato de metil (2S)-2-amino-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (131 mg, crudo) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 172 $[M-Boc+H]^+$.

A una mezcla de ácido (1S,2R,3S,6R,7S,9R)-4-(terc-butoxicarbonil)-9-hidroxi-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano-3-carboxílico (189 mg, 0,636 mmol, 1,0 eq.) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (290 mg, 0,763 mmol, 1,2 eq.) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (493 mg, 3,82 mmol, 6,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 20 min a 0 °C y después se añadió clorhidrato de (2S)-2-amino-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (132 mg, 0,636 mmol, 1,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x

30 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. La mezcla se purificó mediante columna C18 con CH_3CN/agua (0,05 % de TFA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar (1S,2R,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-9-hidroxi-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano-4-carboxilato de terc-butilo (190 mg, 66 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 451 $[M+H]^+$.

Una mezcla de (1S,2R,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-9-hidroxi-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano-4-carboxilato (190 mg, 0,422 mmol, 1,0 eq.) en cloruro de hidrógeno (1 ml, 2 M en Et2O) se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener clorhidrato de metil (2S)-2-{[(1S,2R,3S,6R,7S,9R)-9-hidroxi-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (155 mg, crudo) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 351 $[M+H]^+$.

A una mezcla de trietilamina del ácido (2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoico (138 mg, 0,400 mmol, 1,0 eq.) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadieron hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (182 mg, 0,480 mmol, 1,2 eq.) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (309 mg, 2,40 mmol, 6,0

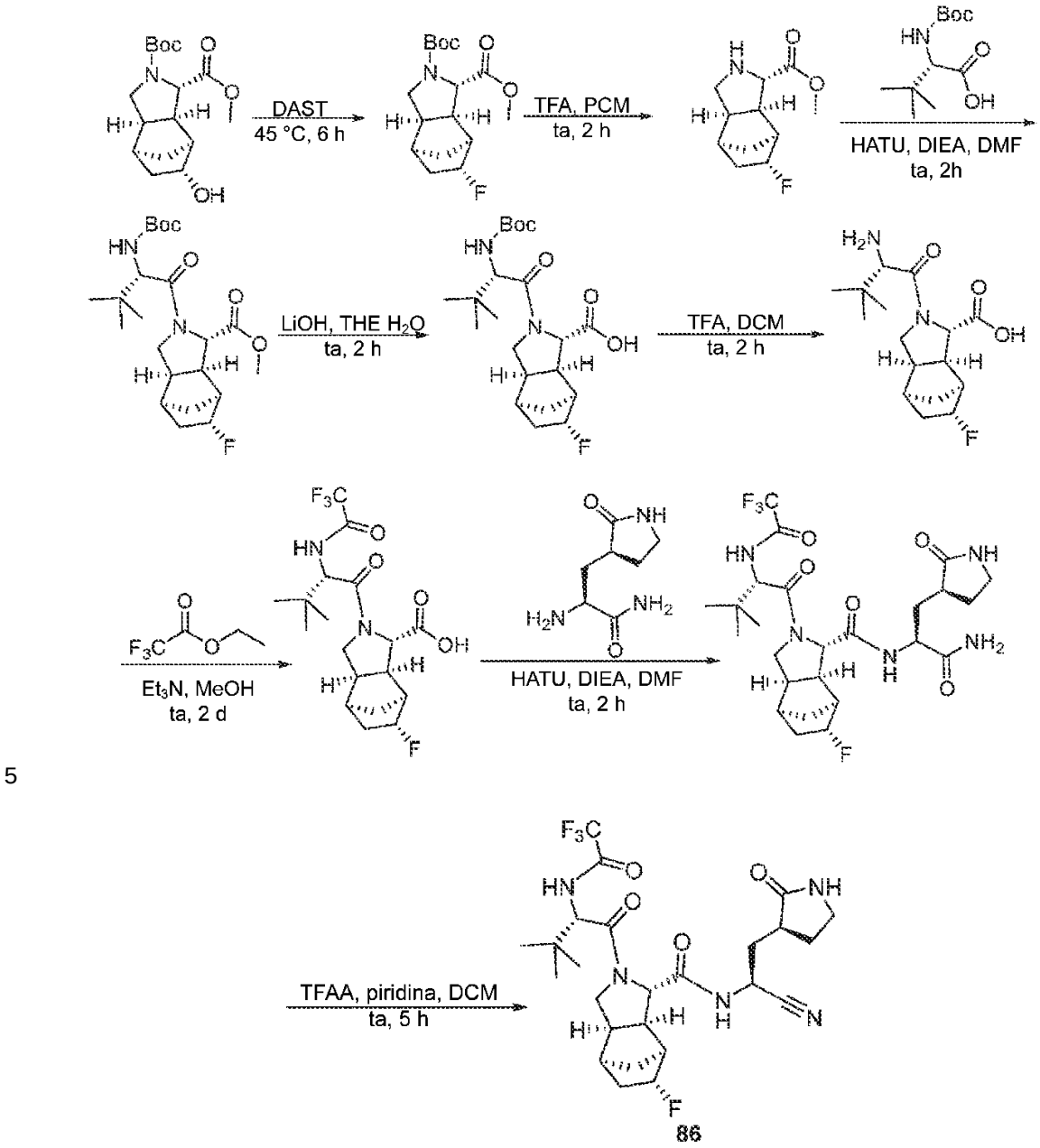
eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 20 min a 0 °C, y después se añadió clorhidrato de (2S)-2-{[(1S,2R,3S,6R,7S,9R)-9-hidroxi-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (155 mg, 0,400 mmol, 1,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. La mezcla se purificó mediante columna C18 con CH_3CN/agua (0,05 % de TFA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar (2S)-2-{[(1S,2R,3S,6R,7S,9R)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-9-hidroxi-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (60 mg, 27 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 560 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de (2S)-2-{[(1S,2R,3S,6R,7S,9R)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-9-hidroxi-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (60 mg, 0,107 mmol, 1,0 eq.) en DCM (1 ml) se le añadieron piridina (33,9 mg, 0,429 mmol, 4,0 eq.) y anhídrido trifluoroacético

(33,8 mg, 0,161 mmol, 1,50 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (5 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna preparatoria XBridge fenil OBD, 19*250 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 33 % B a 63 % B en 7 min, 63 % B; longitud de onda: 254 nm; TA1 (min): 5) para proporcionar (1S,2R,3S,6R,7S,9R)-N-[(1S)-1-ciano- 2- [(3S)-2-oxopirrolidin-3-il] etil]- 4- [(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido) butanoil]-9-hidroxi-4-azatriciclo [5.2.1.0^{2,6}] decano-3-carboxamida (4 mg, 10 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,80-9,10 (m, 1H), 8,60-8,80 (m, 1H), 7,25-7,50 (m, 1H), 4,70-4,90 (m, 1H), 4,50-4,65 (m, 1H), 4,40-4,50 (m, 1H), 4,38-4,00 (m, 1H), 3,60-3,80 (m, 1H), 3,50-3,60 (m, 1H), 3,30-3,50 (m, 1H), 3,00-3,28(m, 2H), 2,45-2,65 (m, 1H), 2,30-2,40 (m, 1H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,15-2,20 (m, 1H), 1,98-2,15 (m, 3H), 1,58-1,85 (m, 4H), 1,15-1,35 (m, 1H), 0,75-1,10 (m, 10H). LC-MS (ESI, *m/z*): 542 $[M+H]^+$.

Ejemplo 86

Compuesto 86



Una mezcla de 3-metil (1S,2R,3S,6R,7S,9R)-9-hidroxi-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano-3,4-

dicarboxilato de 4-terc-butilo (500 mg, 1,60 mmol, 1,0 eq.) en trifluoruro de dietilaminosulfuro (10 ml) se agitó durante 6 horas a 45 °C. La mezcla se diluyó con diclorometano (80 ml), y la reacción se inactivó con bicarbonato de sodio sat. (50 ml) a 0 °C. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 80 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con PE:EA (7:3) para obtener 3-metil (1S,2R,3S,6R,7S,9R)-9-hidroxi-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano-3,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo (210 mg, 42 %) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 258 $[M-56+H]^+$.

A una mezcla agitada de 3-metil (1S,2R,3S,6R,7S,9R)-9-fluoro-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-3,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo (210 mg, 0,670 mmol, 1,0 eq.) en diclorometano (3 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para proporcionar el producto (1S,2R,3S,6R,7S,9R)-9-fluoro-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano-3-carboxilato de metilo (155 mg, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 213 $[M+H]^+$.

A una mezcla de ácido (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoico (155 mg, 0,671 mmol, 1,0 eq.) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (305 mg, 0,805 mmol, 1,2 eq.) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (520 mg, 4,026 mmol, 6,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 20 min a 0 °C, y después se añadió (1S,2R,3S,6R,7S,9R)-9-fluoro-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-3-carboxilato de metilo (143 mg, 0,671 mmol, 1,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después se purificó mediante una columna C18 con CH_3CN:agua (0,05 % de TFA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar (1S,2R,3S,6R,7S,9R)-4-[(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil]-9-fluoro-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-3-carboxilato de metilo (190 mg, 66 %) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 427 $[M+H]^+$.

A un (1S,2R,3S,6R,7S,9R)-4-[(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil]-9-fluoro-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-3-carboxilato de metilo (190 mg, 0,445 mmol, 1,0 eq.) agitado en tetrahidrofurano (2 ml) y agua (2 ml) se le añadió hidróxido de litio (53,3 mg, 2,22 mmol, 5,0 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h y se acidificó a pH = 3 con ácido clorhídrico (2M). La mezcla se extrajo con EA (3 x 50 ml).

Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml) se secaron en sulfato de sodio anhidro. La mezcla se concentró a presión reducida para producir ácido (1S,2R,3S,6R,7S,9R)-4-[(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil]-9-fluoro-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-3-carboxílico (180 mg, crudo) como un sólido naranja. LC-MS (ESI, *m/z*): 413 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de ácido (1S,2R,3S,6R,7S,9S)-4-[(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil]-9-fluoro-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-3-carboxílico (160 mg, 0,388 mmol, 1,0 eq.) en diclorometano (2 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida hasta ácido (1S,2R,3S,6R,7S,9S)-4-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-9-fluoro-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano-3-carboxílico crudo (121 mg, crudo) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, *m/z*): 313 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de ácido (1S,2R,3S,6R,7S,9R)-4-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-9-fluoro-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-3-carboxílico (121 mg, 0,387 mmol, 1,0 eq.) y trimetilamina (470 mg, 4,64 mmol, 12,0 eq.) en MeOH (1 ml) se le añadió 2,2,2-trifluoroacetato de etilo(550 mg, 3,870 mmol, 10,0 eq.). La mezcla se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La reacción se

inactivó con agua (10 ml). La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el MeOH y después se acidificó a pH = 4 con ácido clorhídrico (2 M). La mezcla se extrajo con EA (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml) se secaron en sulfato de sodio anhidro. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para producir ácido (1S,2R,3S,6R,7S,9R)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-9-fluoro-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-3-carboxílico (160 mg, crudo) como un aceite amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 409 $[M+H]^+$.

A una mezcla de ácido (1S,2R,3S,6R,7S,9R)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-9-fluoro-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano-3-carboxílico (160 mg, 0,392 mmol, 1,0 eq.) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadió hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-te-trametiluronio (178 mg, 0,470 mmol, 1,2 eq.) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (303 mg, 2,35 mmol, 6,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 20 min a 0 °C, y después se añadió (2S)-2-amino-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (67,0 mg, 0,392 mmol, 1,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se purificó mediante columna C18 con CH_3CN/agua (0,05 % de TFA). Las fracciones deseadas se concentró a presión reducida para proporcionar (2S)-2-{[(1S,2R,3S,6R,7S,9R)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-

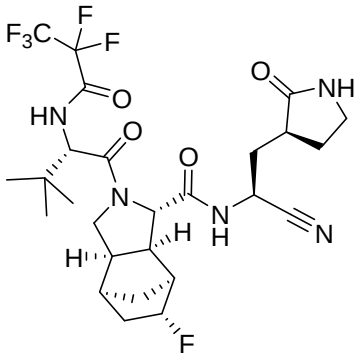
(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-9-difluoro-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (130 mg, 59 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 562 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de (2S)-2-{[(1S,2R,3S,6R,7S,9R)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-9-hidroxi-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (130 mg, 0,231 mmol, 1,0 eq.) en DCM (1 ml) se le añadió piridina (109 mg, 1,38 mmol, 6,0 eq.) y anhídrido trifluoroacético (58,0 mg, 0,508 mmol, 2,2 eq.). La mezcla se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 19*150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 30 % B a 60 % B en 7 min, 60 % B; longitud de onda: 254 nm; TA1 (min): 6,12) para proporcionar (1S,2R,3S,6R,7S,9R)-N-[(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-9-fluoro-4-

azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano-3-carboxamida (50 mg, 39 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,95-9,25 (m, 1H), 8,55-8,95 (m, 1H), 7,30-7,60 (m, 1H), 4,80-5,05 (m, 1H), 4,55-4,80 (m, 2H), 4,15-4,55 (m, 1H), 3,45-4,05 (m, 2H), 3,10-3,35 (m, 2H), 2,60-2,90 (m, 2H), 2,50-2,60 (m, 1H), 2,25-2,45 (m, 2H), 2,05-2,25 (m, 2H), 1,85-2,05 (m, 1H), 1,60-1,85 (m, 3H), 1,20-1,55 (m, 2H), 0,90-1,10 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 544 $[M+H]^+$.

Ejemplo 87

Compuesto 87



A una mezcla de ácido (1S,3aR,4S,6R,7S,7aR)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropanamido)butanoil)-6-fluorooctahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (130 mg, 0,284 mmol, 1,0 eq.) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadieron hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (129 mg, 0,340 mmol, 1,2 eq.) y N-etil-N-

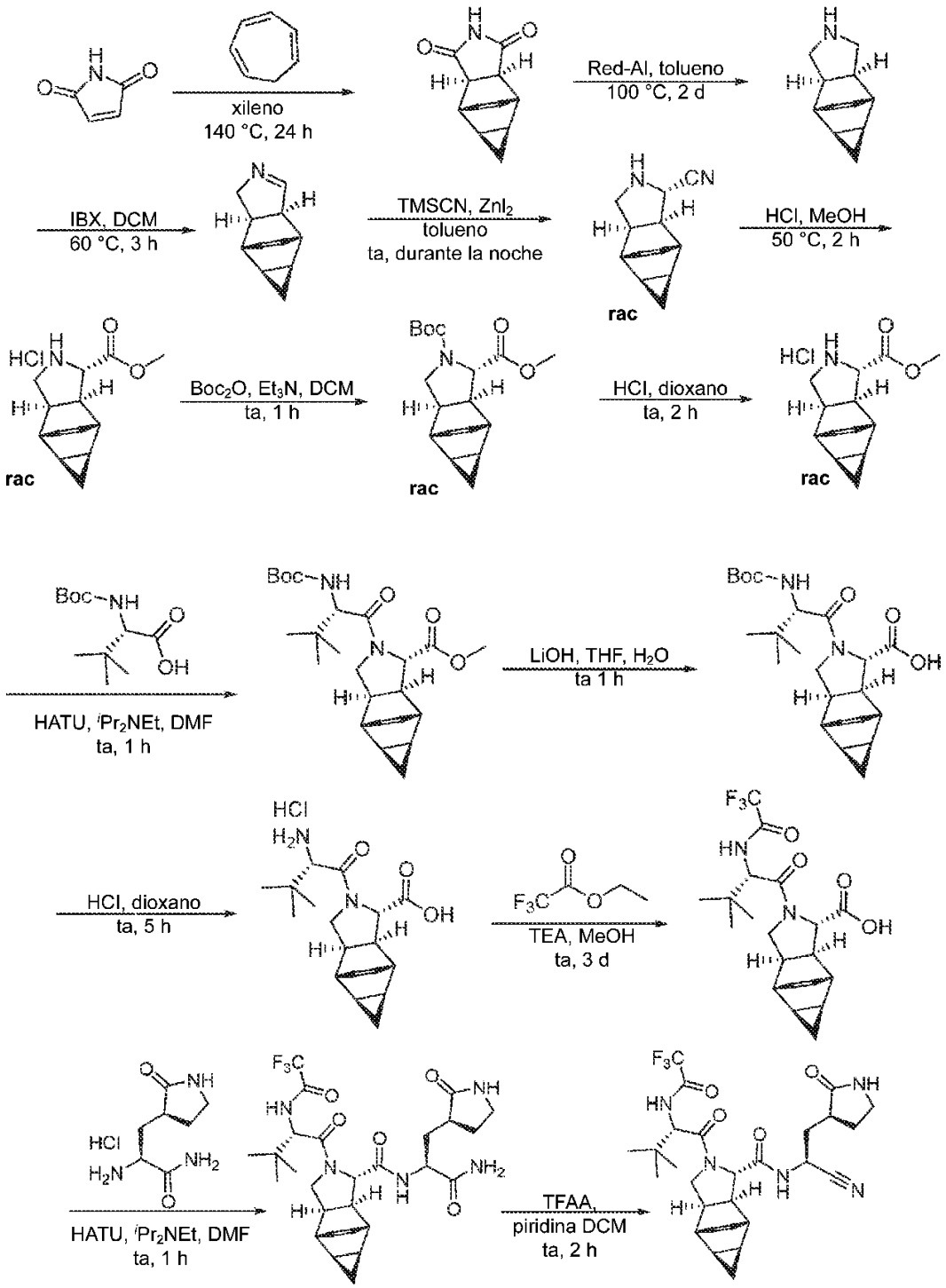
isopropilpropan-2-amina (219 mg, 1,70 mmol, 6,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 20 min a 0 °C, y después se añadió (S)-2-amino-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propanamida (50 mg, 0,284 mmol, 1,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se purificó mediante columna C18 con CH_3CN/agua (0,05 % de TFA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar (1S,3aR,4S,6R,7S,7aR)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropanamido)butanoil)-6-fluorooctahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (90 mg, 52 %) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 612 $[M+H]^+$.

A una mezcla de (1S,3aR,4S,6R,7S,7aR)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropanamido)butanoil)-6-fluorooctahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (90 mg, 0,147 mmol, 1,0 eq.) en DCM (1 ml) se le añadió piridina (46,5 mg, 0,588 mmol, 4,0 eq.) y anhídrido trifluoroacético (55,7 mg, 0,265 mmol, 1,8 eq.). La mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna:

columna Xselect CSH F-Fenil OBD, 19 * 250 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 35 % B a 65 % B en 7 min, 65 % B; longitud de onda: 220 nm; TA1 (min): 6,22) para proporcionar el producto deseado (1S,3aR,4S,6R,7S,7aR)-N-((S)-1-ciano-2-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)etil)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropanamido)butanoil)-6-fluorooctahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (21,0 mg, 23 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,55-9,12 (m, 2H), 7,20-7,70 (m, 1H), 4,80-5,10 (m, 1H), 4,65-4,80 (m, 1H), 4,50-4,65 (m, 1H), 4,25-4,50 (m, 1H), 3,50-3,80 (m, 2H), 3,10-3,30 (m, 2H), 2,50-2,75 (m, 3H), 2,25-2,40 (m, 2H), 2,00-2,25 (m, 2H), 1,20-2,00 (m, 6H), 0,75-1,20 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 594 $[M+H]^+$.

Ejemplo 88

Compuesto 88



A una solución de ciclohepta-1,3,5-trieno (3,13 g, 34,0 mmol, 1,1 eq.) en xileno (15 ml, 81,0 mmol, 2,6 eq.) se le añadió 1H-pirrol-2,5-diona (3,0 g, 30,9 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó durante 24 h a 140 °C, y después

se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de color crema se filtró y la torta del filtro se lavó con DCM (2 x 30 ml). La torta de filtración se combinó para proporcionar (3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-4,4a,5,5a,6,6a-hexahidro-4,6-etenociclopropa[f]isoindol-1,3(2H,3aH)-diona (5,0 g, 85 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,94 (s, 1H), 5,72-5,76 (m, 2H), 3,14-3,18 (m, 2H), 2,96-2,97 (m, 2H), 1,07-1,11 (m, 2H), 0,21-0,25 (m, 1H), 0,01-0,06 (m, 1H). LC-MS (ESI, *m/z*): 190 $[M+H]^+$.

Una solución de (3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-4,4a,5,5a,6,6a-hexahidro-4,6-etenociclopropa[f]isoindol-1,3(2H,3aH)-diona (5,00 g, 26,4 mmol, 1,0 eq.) en tolueno se agitó a 0 °C, y después se le añadió gota a gota hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio (38,4 g, 133 mmol, 5,0 eq., 70 % en tolueno). La mezcla se agitó durante 20 min a 0 °C. La solución se agitó durante 2 días a 100 °C y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota una solución acuosa de hidróxido de sodio (100 ml, 30 %) a 0 °C. La mezcla se extrajo con EA (3 x 150 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir (3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-1,2,3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-decahidro-4,6-etenociclopropa[f]isoindol (3,5 g, crudo) como un aceite rojo. LC-MS (ESI, *m/z*): 162 $[M+H]^+$.

A una solución de (3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-1,2,3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-decahidro-4,6-

etenociclopropa[f]isoindol (3,50 g, 21,7 mmol, 1,0 eq.) en DCM (60 ml) se le añadió ácido 2-yodobenzoico (6,69 g, 23,9 mmol, 1,1 eq.). La mezcla se agitó durante 3 h a 60 °C. La reacción se inactivó con tiosulfato de sodio acuoso (30 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (60 % -70 %) para proporcionar rac-(3aS,4S,4aS,5aR,6R,6aR)-1,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-4,6-etenociclopropa[f]isoindol (1,7 g, crudo) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,32-7,33 (m, 1H), 5,71-5,73 (m, 2H), 3,83-3,91 (m, 1H), 3,31-3,38 (m, 1H), 3,13-3,17 (m, 1H), 3,00-3,04 (m, 1H), 2,85-2,89 (m, 1H), 2,52-2,59 (m, 1H), 0,92-1,03 (m, 2H), 0,16-0,29 (m, 2H). LC-MS (ESI, *m/z*): 160 $[M+H]^{+}$.

A una solución de rac- (3aS, 4S, 4aS, 5aR, 6R, 6aR)-1,3a, 4,4a, 5,5a, 6,6a-octahidro-4,6-etenociclopropa [f] isoindol (1,7 g, 10,7 mmol, 1,0 eq.) en tolueno (40 ml) se añadió yoduro de zinc (409 mg, 1,28 mmol, 0,12 eq.) y cianuro de trimetilsililo (4,77 g, 48,0 mmol, 4,5 eq.). La mezcla se agitó durante la noche a ta. La reacción se inactivó con agua (30 ml). La mezcla se extrajo con EA (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera

(2 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (60 % -80 %) para proporcionar rac-(3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-1,2,3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-decahidro-4,6-etenociclopropan[f]isoindol-1-carbonitrilo (1,1 g, 49 %) como un aceite amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 187 $[M+H]^+$.

Se agitó una mezcla rac-(3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-1,2,3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-decahidro-4,6-etenociclopropa[f]isoindol-1-carbonitrilo (800 mg, 4,30 mmol, 1,0 eq.) en cloruro de hidrógeno (7,5 ml, 4 M en MeOH) durante 2 horas a 50 °C. La mezcla se concentró a presión reducida para producir clorhidrato de rac-(3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-1,2,3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-decahidro-4,6-etenociclopropan[f]isoindol-1-carboxilato de metilo (800 mg, crudo) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 220 $[M+H]^+$.

A una solución de clorhidrato de rac-(3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-1,2,3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-decahidro-4,6-etenociclopropa[f]isoindol-1-carboxilato de metilo (800 mg, 3. 65 mmol, 1,0 eq.) en DCM (10 ml) se añadió trietilamina (1,11 g, 10,9 mmol, 3,0 eq.) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,04 g, 4,74 mmol, 1,3 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con H_2O (20 ml). La mezcla se extrajo

con EA (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (10 % -15 %) para proporcionar 1-metil(3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-4,6-etenociclopropa[f]isoindol-1,2(1H)-dicarboxilato de rac-2-(terc-butilo) (830 mg, 71 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 5,81-5,89 (m, 2H), 3,92-3,98 (m, 1H), 3,74-3,75 (m, 3H), 3,52-3,58 (m, 1H), 3,20-3,29 (m, 1H), 3,02-3,06 (m, 1H), 2,88-2,92 (m, 1H), 2,55-2,66 (m, 2H), 1,38-1,46 (m, 9H), 0,94-0,99 (m, 2H), 0,13-0,21 (m, 2H). LC-MS (ESI, *m/z*): 320 $[M+H]^+$.

A una mezcla de 1-metil(3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-octahidro-4,6-etenociclopropa[f]isoindol-1,2(1H)-dicarboxilato de rac-2-(terc-butilo) (400 mg, 1,25 mmol, 1,0 eq.) en 1,4-dioxano (4 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno (4 ml, 4 M en 1,4-dioxano) agitado a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para proporcionar clorhidrato de (1S,3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-1,2,3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-decahidro-4,6-etenociclopropa[f]isoindol-1-carboxilato de rac-metilo (300 mg, crudo) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 220 $[M+H]^+$.

A una mezcla de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoico (271 mg, 1,17 mmol, 1,0 eq.) y hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-te-trametiluronio (535 mg, 1,41 mmol, 1,2 eq.) en dimetilformamida (5 ml) se añadió N-etil-N-isopropipropan-2-amina (910 mg, 7,04 mmol, 6,0 eq.) a 0 °C. Después de agitar durante 20 min, se añadió clorhidrato de (1S,3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-1,2,3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-decahidro-4,6-etenociclopropa[f]isoindol-1-carboxilato de rac-metilo (300 mg, 1,17 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con EA (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (11 %-13 %) para proporcionar (3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)-1,2,3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-decahidro-4,6-etenociclopropa[f]isoindol-1-carboxilato de metilo (350 mg, 62 %, sólido blanco) como una mezcla diastereomérica. LC-MS (ESI, *m/z*): 433 $[M+H]^+$.

A la mezcla diastereomérica con (3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-2-((S)-2-((terc-

butoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)-1,2,3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-decahidro-4,6-etenociclopropa[f]isoindol-1-carboxilato de metilo (350 mg, 0,809 mmol, 1,0 eq. 809 mmol, 1,0 eq.) en THF (4 ml) y H_2O (2 ml) se añadió hidróxido de litio (96,9 mg, 4,05 mmol, 5,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para eliminar el THF. La mezcla se acidificó a pH=5 con ácido clorhídrico (1 M). La mezcla se extrajo con EA (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido (3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)-1,2,3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-decahidro-4,6-etenociclopropan[f]isoindol-1-carboxílico (320 mg, 94 %, sólido blanco) como una mezcla diastereomérica. LC-MS (ESI, *m/z*): 419 $[M+H]^+$.

A la mezcla diastereomérica con ácido (3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)-1,2,3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-decahidro-4,6-etenociclopropan[f]isoindol-1-carboxílico (320 mg, 0,772 mmol, 1,0 eq.) en dioxano (3 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno (3 ml, 4 M en 1,4-dioxano) agitado a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 5 h a temperatura

ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para producir clorhidrato de ácido (3aR,4R,4aR,5aS)-2-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-1,2,3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-decahidro-4,6-etenociclopropa[f]isoindol-1-carboxílico (240 mg, crudo, sólido amarillo) como una mezcla diastereomérica. LC-MS (ESI, m/z): 319 $[M+H]^+$.

A la mezcla diastereomérica que contenía clorhidrato de ácido (3aR,4R,4aR,5aS)-2-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)1,2,3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-decahidro-4,6-etenociclopropa[f]isoindol-1-carboxílico (240 mg, 0,759 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (2,5 ml) se le añadió trietilamina (921 mg, 9,11 mmol, 12,0 eq.) y 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (1,08 g, 7,59 mmol, 10,0 eq.). La mezcla se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (50 ml) y después se concentró a presión reducida para eliminar el MeOH. La mezcla se acidificó a pH=4 con ácido clorhídrico (1 M). La mezcla se extrajo con EA (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir ácido (3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-1,2,3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-decahidro-4,6-etenociclopropa[f]isoindol-1-carboxílico (260 mg, crudo, sólido amarillo) como una mezcla diastereomérica. LC-MS (ESI, m/z): 415 $[M+H]^+$.

A una mezcla de la mezcla diastereomérica con ácido (3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-1,2,3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-decahidro-4,6-etenociclopropa[f]isoindol-1-carboxílico (260 mg, 0,627 mmol, 1,0 eq.) y hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-te-trametiluronio (286 mg, 0,752 mmol, 1,2 eq.) en dimetilformamida (3 ml) se le añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (487 mg, 3,76 mmol, 6,0 eq.) a 0 °C. Después de agitar durante 20 min, se añadió clorhidrato de (S)-2-amino-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propanamida (143 mg, 0,690 mmol, 1,1 eq.). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se purificó mediante columna C18 con CH_3CN/agua (0,05 % de FA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar (1S,3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-1,2,3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-decahidro-4,6-etenociclopropa[f]isoindol-1-carboxamida (150 mg, 42 %, sólido blanco) como una mezcla diastereomérica. LC-MS (ESI, m/z): 568 $[M+H]^+$.

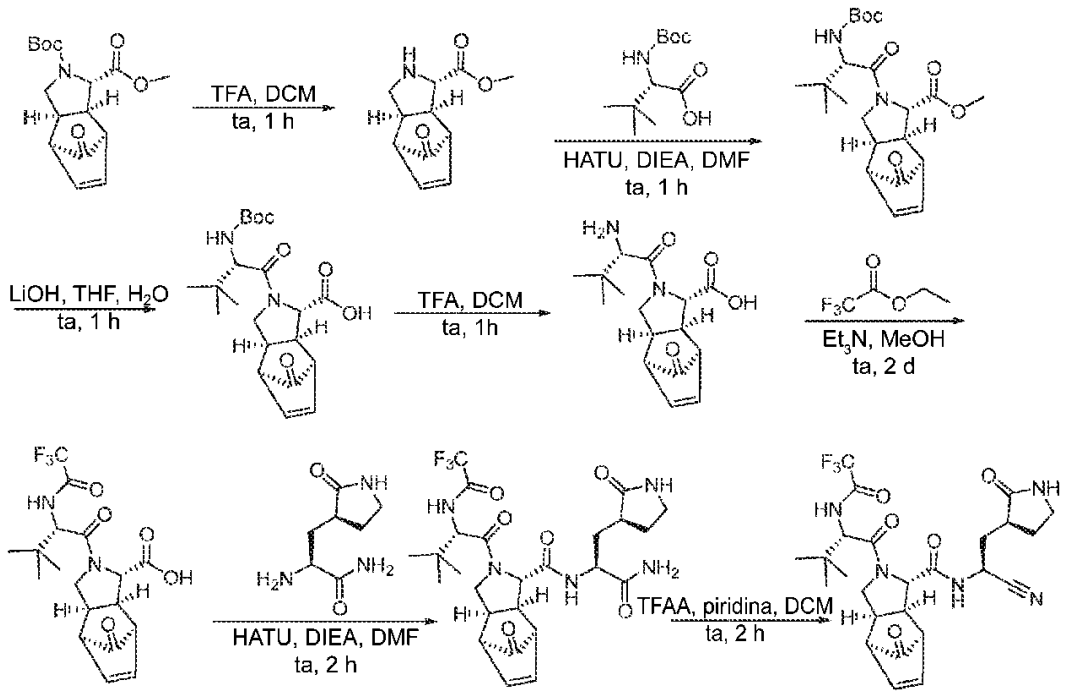
A una mezcla de la mezcla diastereomérica con (1S,3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-

(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-1,2,3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-decahidro-4,6-etenociclopropa[f]isoindol-1-carboxamida (150 mg, 0,264 mmol, 1 eq.) en DCM (1,5 ml) se le añadió piridina (105 mg, 1,32 mmol, 5,0 eq.) y anhídrido trifluoroacético (99,9 mg, 0,475 mmol, 1,8 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna preparatoria XBridge fenil OBD, 19*250 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 37 % B a 67 % B en 7 min, 67 % B; longitud de onda: 254 nm; TA1 (min): 6) para proporcionar (3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-N-((S)-1-ciano-2-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)etil)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-1,2,3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-decahidro-4,6-etenociclopropa[f]isoindol-1-carboxamida (46,4 mg, 31 %, sólido blanco) como una mezcla diastereomérica. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,75-9,10 (m, 1H), 8,43-8,73 (m, 1H), 7,32-7,52 (m, 1H), 5,45-5,77 (m, 2H), 4,84-4,93 (m, 1H), 4,20-4,65 (m, 1H), 3,94-4,07 (m, 1H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,32-3,61 (m, 1H), 3,01-3,23 (m, 3H), 2,76-2,95 (m,

1H), 2,58-2,67 (m, 1H), 2,24-2,43 (m, 2H), 1,97-2,23 (m, 2H), 1,62-1,88 (m, 2H), 0,84-1,02 (m, 11H), 0,07-0,15 (m, 1H), 0,00-0,02 (m, 1H). LC-MS (ESI, *m/z*): 550 $[M+H]^+$.

Ejemplo 89

Compuesto 89



A una mezcla agitada de 3-metil (1R,2R,3S,6S,7S)-10-oxo-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo (400 mg, 1,30 mmol, 1,0 eq.) en DCM (15 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para proporcionar

(1R,2R,3S,6S,7S)-10-oxo-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxilato de metilo (269 mg, crudo) como un aceite marrón. LC-MS (ESI, *m/z*): 208 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de ácido (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoico (301 mg, 1,30 mmol, 1,0 eq.) y hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-te-trametiluronio (644 mg, 1,69 mol, 1,3 eq.) en DMF (4 ml) se añadió N-etil-N-isopropipropan-2-amina (1,34 g, 10,4 mmol, 8,0 eq.) a 0 °C. Después de agitar durante 20 min a 0 °C, se añadió (1R,2R,3S,6S,7S)-10-oxo-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-carboxilato de metilo (270 mg, 1,30 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (3:10) para proporcionar (1R,2R,3S,6S,7S)-4-[(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil]-10-oxo-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-carboxilato de metilo (330 mg, 57 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ 6,33-6,69 (m, 2H), 5,11-5,26 (m, 1H), 4,43-4,56 (m, 1H), 4,15-4,30 (m, 1H), 3,85-3,94 (m, 1H), 3,69-3,83 (m, 4H), 3,27-3,38 (m, 1H), 3,16-

3,25 (m, 1H), 3,04-3,13 (m, 2H), 1,37-1,55 (m, 9H), 0,90-1,07 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 421 $[M+H]^+$.

A un (1R,2R,3S,6S,7S)-4-[(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil]-10-oxo-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-carboxilato de metilo (300 mg, 0,713 mmol, 1,0 eq.) agitado en THF (3 ml)/agua (3 ml) se le añadió hidróxido de litio (85,4 mg, 3,56 mmol, 5,0 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó a pH = 6 con ácido clorhídrico (2 M) y se extrajo con EA (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido (1R,2R,3S,6S,7S)-4-[(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil]-10-oxo-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-carboxílico (250 mg, crudo) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, *m/z*): 407 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de ácido (1R,2R,3S,6S,7S)-4-[(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil]-10-oxo-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-carboxílico (250 mg, 0,615 mmol, 1,0 eq.) en DCM (6 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para producir ácido 1R,2R,3S,6S,7S)-4-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-10-

oxo-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-carboxílico crudo (188 mg, crudo) como un aceite marrón. LC-MS (ESI, *m/z*): 307 $[M+H]^+$.

A una mezcla de ácido (1R,2R,3S,6S,7S)-4-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-10-oxo-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-carboxílico (188 mg, 0,614 mmol, 1 eq.) en MeOH (2 ml) se le añadió trimetilamina (745 mg, 7,37 mmol, 12,0 eq.) y 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (872 mg, 6,14 mmol, 10,0 eq.). La mezcla se agitó durante 2 días a temperatura ambiente y después se acidificó a pH = 6 con ácido clorhídrico (2M). La reacción se inactivó con agua (15 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el ácido (1R,2R,3S,6S,7S)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-10-oxo-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxílico (166 mg, 67 %, crudo) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 403 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de (2S)-2-amino-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (68,1 mg, 0,398 mmol, 1,0 eq.) y hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'te-trametiluronio (196 mg, 0,517 mmol, 1,3 eq.) en DMF (2 ml) se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (411 mg, 3,18 mmol, 8,0 eq.). Después de agitar durante 20 min a 0 °C, se añadió ácido 1R,2R,3S,6S,7S)-4-[(2S)-3,3-

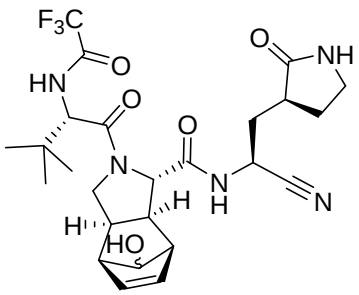
dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-10-oxo-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-carboxílico (160 mg, 0,398 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El producto en crudo se purificó mediante columna C18 con CH_3CN/agua (0,05 % de TFA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar ((2S)-2-{[(1R,2R,3S,6S,7S)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-10-oxo-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (90 mg, crudo) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 556 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de (2S)-2-{[(1R,2R,3S,6S,7S)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-10-oxo-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (90,0 mg, 0,162 mmol, 1,0 eq.) en DCM (1 ml) se le añadió piridina (51,2 mg, 0,648 mmol, 4,0 eq.) y anhídrido trifluoroacético (51,0 mg, 0,243 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna XSelect CSH Prep

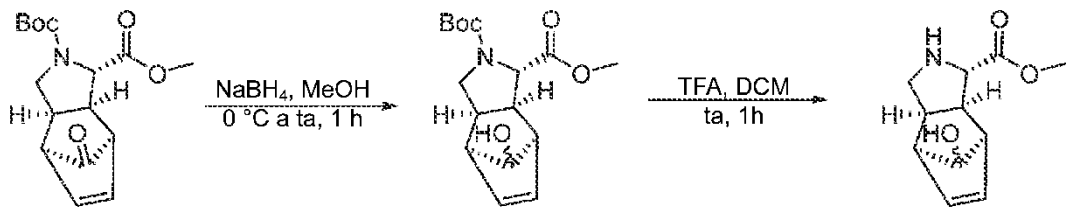
C18 OBD, 19*250 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 30 % B a 60 % B en 7 min, 60 % B; longitud de onda: 254 nm; TA1 (min): 6) para proporcionar (1R,2R,3S,6S,7S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluooacetamido)butanoil]-10-oxo-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-carboxamida (6,9 mg, 7 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75-9,08 (m, 2H), 7,32-7,50 (m, 1H), 6,35-6,65 (m, 2H), 4,82-5,00 (m, 1H), 4,30-4,75 (m, 1H), 4,10-4,28 (m, 1H), 3,72-3,90 (m, 1H), 3,56-3,70 (m, 1H), 3,20-3,30 (m, 1H), 3,10-3,19 (m, 4H), 2,81-2,92 (m, 1H), 2,30-2,40 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 2H), 1,62-1,90 (m, 2H), 0,81-1,10 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 538 $[M+H]^+$.

Ejemplo 90

Compuesto 90



El compuesto 90 se preparó de manera similar como se describe para el compuesto 88, usando la sal de TFA de (1S,3aS,4S,7R,7aR,8R)-8-hidroxi-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxilato de metilo en lugar de clorhidrato de rac-(3aR,4R,4aR,5aS,6S,6aS)-1,2,3,3a,4,4a,5,5a,6,6a-decahidro-4,6-etenociclopropa[f]isoindol-1-carboxilato de metilo para proporcionar (1R,2R,3S,6S,7S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-10-hidroxi-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-carboxamida como una mezcla diastereomérica. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,60-9,10 (m, 2H), 7,30-7,60 (m, 1H), 5,80-6,20 (m, 2H), 5,00-5,30 (m, 1H), 4,80-5,00 (m, 1H), 4,40-4,75 (m, 1H), 4,05-4,30 (m, 1H), 3,70-3,90 (m, 1H), 3,40-3,68 (m, 2H), 3,10-3,58 (m, 2H), 2,85-3,05 (m, 2H), 2,25-2,85 (m, 2H), 2,30-2,50 (m, 1H), 2,10-2,21 (m, 2H), 1,60-1,90 (m, 2H), 0,80-1,10 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 540 $[M+H]^+$.



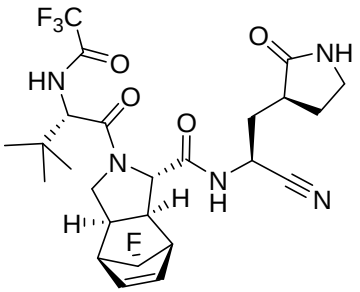
A una solución de 1-metil (1S,3aS,4S,7R,7aR)-8-oxo-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-metanoisoindol-1,2-

dicarboxilato de 2-(terc-butilo) (950 mg, 3,09 mmol, 1,0 eq.) en metanol (10 ml) se añadió borohidruro de sodio (114 mg, 3,09 mmol, 1,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con cloruro de amonio sat. (ac.). La mezcla se extrajo con EA (3 x 80 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 1-metil (1S,3aS,4S,7R,7aR,8R)-8-hidroxi-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-metanoisoindol-1,2-dicarboxilato de 2-(terc-butilo) (700 mg, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 210 $[M\text{-}Boc+H]^+$.

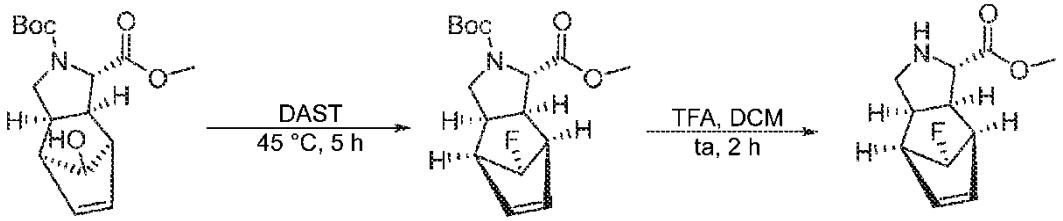
A una mezcla agitada de 1-metil (1S,3aS,4S,7R,7aR)-8-hidroxi-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-metanoisoindol-1,2-dicarboxilato de 2-(terc-butilo) (450 mg, 1,45 mmol, 1,0 eq.) en DCM (4,5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para obtener (1S,3aS,4S,7R,7aR,8R)-8-hidroxi-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxilato de metilo (305 mg, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 210 $[M+H]^+$.

Ejemplo 91

Compuesto 91



El compuesto 91 se preparó como se describe para el compuesto 89, usando (1S,3aS,4S,7R,7aR,8*S)-8-fluoro-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxilato de metilo en lugar de (1R,2R,3S,6S,7S)-10-oxo-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-carboxilato de metilo para proporcionar (1S,3aS,4S,7R,7aR,8S)-N-((S)-1-ciano-2-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)etil)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-8-fluoro-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,85-9,05 (m, 1H), 8,40-8,85 (m, 1H), 7,30-7,60 (m, 1H), 5,80-6,20 (m, 2H), 4,60-5,05 (m, 1H), 4,40-4,58 (m, 1H), 4,30-4,38 (m, 1H), 4,05-4,25 (m, 1H), 3,70-3,90 (m, 1H), 3,40-3,68 (m, 1H), 3,12-3,40 (m, 3H), 3,00-3,10 (m, 1H), 2,90-3,00 (m, 1H), 2,70-2,90 (m, 1H), 2,30-2,45 (m, 1H), 2,05-2,30 (m, 2H), 1,60-1,95 (m, 2H), 0,80-1,10 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 542 $[M+H]^+$.



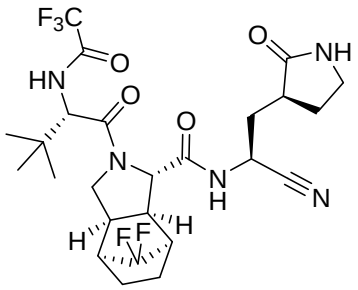
Una mezcla de 1-metil (1S,3aS,4S,7R,7aR,8R)-8-hidroxi-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-metanoisoindol-1,2-dicarboxilato de 2-(terc-butilo) (1,0 g, 3,23 mmol, 1,0 eq.) en trifluoruro de dietilaminosulfuro (20 ml) se agitó durante 5 horas a 45 °C. La mezcla se diluyó con diclorometano (100 ml). La reacción se inactivó con bicarbonato de sodio saturado (80 ml) a 0 °C. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 80 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 19*150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,05 % de TFA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 32 % B a 52 % B en 10 min, 52 % B; longitud de onda: 254 nm; TA1 (min): 8,78/9,3) para proporcionar 1-metil (1S,3aS,4S,7R,7aR,8S)-8-fluoro-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-metanoisoindol-1,2-dicarboxilato de 2-(terc-butilo) (350 mg, 35 %) como un aceite blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,05-6,24 (m, 2H), 4,25-4,57 (m, 1H), 3,81-4,03 (m, 1H), 3,56-3,76 (m, 3H), 3,34-3,48 (m, 1H), 3,10-3,26 (m, 1H), 2,83-3,09 (m, 4H), 1,19-1,51 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 256 $[M-56+H]^+$.

A una mezcla agitada de 1-metil (1S,3aS,4S,7R,7aR,8*S)-8-fluoro-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-metanoisoindol-1,2-dicarboxilato de 2-(terc-butilo)

(350 mg, 1,12 mmol, 1,0 eq.) en diclorometano (3 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar (1S,3aS,4S,7R,7aR,8*S)-8-fluoro-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxilato de metilo (240 mg, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 212 $[M+H]^+$.

Ejemplo 92

Compuesto 92

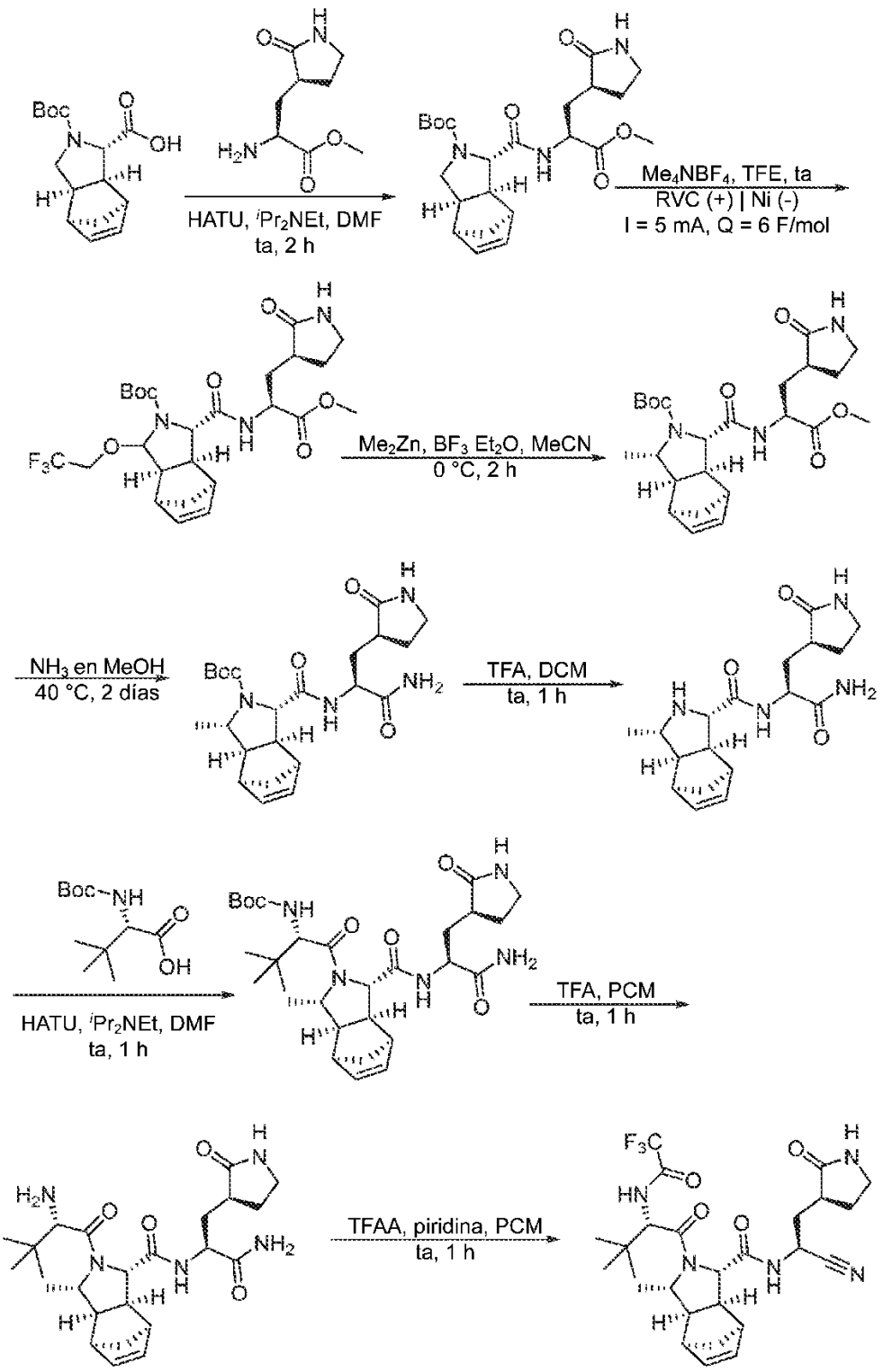


A una mezcla del compuesto 82 (30,0 mg, 0,054 mmol, 1,0 eq.) en (2 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbón activado (15 mg) en hidrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: Kinetex EVO C18, 21,2*250 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN;

Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 35 % B a 65 % B en 7 min, 65 % B; longitud de onda: 254 nm; TA1 (min): 5) para proporcionar (1S,3aS,4S,7R,7aR)-N-((S)-1-ciano-2-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)etil)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-8,8-difluorooctahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (2,1 mg, 6 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,95-9,20 (m, 1H), 8,70-8,90 (m, 1H), 7,35-7,55 (m, 1H), 4,85-5,00 (m, 1H), 4,65-4,75 (m, 1H), 4,55-4,65 (m, 1H), 3,90-4,05 (m, 1H), 3,70-3,85 (m, 1H), 3,10-3,20 (m, 2H), 2,90-3,00 (m, 1H), 2,60-2,80 (m, 1H), 2,30-2,45 (m, 2H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 2H), 1,50-1,90 (m, 5H), 1,20-1,35 (m, 1H), 0,90-1,10 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 562 $[M+H]^+$.

Ejemplo 93

Compuesto 93



A una solución de ácido (1R,2S,3S,6R,7S)-4-(terc-butoxicarbonil)-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxílico (3,5 g, 12,5 mmol, 1,0 eq.) en DMF (40 ml) se

añadió hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (6,19 g, 16,3 mmol, 1,3 eq.), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (11,3 g, 87,7 mmol, 7,0 eq.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y se añadió (2S)-2-amino-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanoato de metilo (2,57 g, 13,8 mmol, 1,1 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se purificó mediante columna C18 con CH_3CN/agua (0,05 % de TFA). La fracción se concentró a presión reducida para proporcionar (1R,2S,3S,6R,7S)-3-{[(2S)-1-metoxi-1-oxo-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propan-2-il]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-4-carboxilato de terc-butilo (5,00 g, 89 %) como un sólido de color marrón amarillento. LC-MS (ESI, *m/z*): 448 $[M+H]^+$.

Se cargó un vial ElectraSin de 5 ml con (1R,2S,3S,6R,7S)-3-{[(2S)-1-metoxi-1-oxo-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propan-2-il]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-4-carboxilato de terc-butilo (370 mg, 0,825 mmol, 1,0 eq.), ion de tetrametilamonio (1,40 g, 20,0 mmol, 2,3 eq.) y TFE (110 ml). Se montó la tapa que contenía un ánodo RVC y un cátodo de placa de Ni, y se llevó a cabo la electrólisis a corriente constante (5 mA) para 6 F/mol. Se realizaron otras 9 reacciones en paralelo. Los contenidos de la reacción se transfirieron a un matraz de fondo redondo, ambos electridos se enjuagaron vigorosamente con DCM, y la solución obtenida se concentró

al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con DCM:MeOH (32:1) para obtener (1S,3aR,4S,7R,7aS)-1-(((S)-1-metoxi-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)carbamoil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-metanoisoindol-2-carboxilato de terc-butilo (2,5 g crudo) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, *m/z*): 546 $[M+H]^+$.

A una solución de (1R,2S,3S,6R,7S)-3-{[(2S)-1-metoxi-1-oxo-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propan-2-il]carbamoil}-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-4-carboxilato de terc-butilo (2,50 g, 4,58 mmol, 1,0 eq.) en MeCN (30 ml) se le añadió dimetilzinc (13,7 ml, 13,7 mmol, 3,0 eq.) a 0 °C en nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min y después se añadió $BF_3 \bullet Et_2O$ (3,5 ml, 27,5 mmol, 6,0 eq.). La mezcla se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. La reacción se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio (50 ml). La solución se extrajo con DCM (3 x 60 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante columna C18 con CH_3CN/agua (0,05 % de TFA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar (1R,2S,3S,5S,6R,7S)-3-{[(2S)-1-metoxi-1-oxo-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propan-2-il]carbamoil}-5-metil-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-4-carboxilato

de terc-butilo (380 mg, dos etapas de rendimiento de 2 %) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 462 $[M+H]^+$.

Una mezcla de (1R,2S,3S,5S,6R,7S)-3-{[(2S)-1-metoxi-1-oxo-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propan-2-il]carbamoil}-5-metil-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-4-carboxilato de terc-butilo (380 mg, 0,820 mmol, 1,0 eq.) en amoníaco (7 M en MeOH, 6 ml) se agitó durante 2 días a 40 °C. La mezcla se concentró a presión reducida para producir (1R,2S,3S,5S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-5-metil-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-4-carboxilato de terc-butilo (340 mg, crudo) como un sólido amarillo marrón. LC-MS (ESI, *m/z*): 447 $[M+H]^+$.

A una solución de (1R,2S,3S,5S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-5-metil-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-4-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,448 mmol, 1,0 eq.) en DCM (3 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para producir (2S)-2-{[(1R,2S,3S,5S,6R,7S)-5-metil-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (155 mg, crudo) como un semisólido marrón. LC-MS (ESI, *m/z*): 347 $[M+H]^+$.

A una mezcla de ácido (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoico (103 mg,

0,447 mmol, 1,0 eq.) y hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-te-trametiluronio (204 mg, 0,536 mmol, 1,2 eq.) en DMF (3 ml) se añadió N-etil-N-isopropipropan-2-amina (347 mg, 2,68 mmol, 6,0 eq.) a 0 °C. Después de agitar durante 15 min a 0 °C, se añadió (2S)-2-{[(1R,2S,3S,5S,6R,7S)-5-metil-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (155 mg, 0,447 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se purificó mediante columna C18 con CH_3CN/agua (0,05 % de TFA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,5S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-5-metil-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamato de terc-butilo (140 mg, 53 %) como un sólido marrón. LC-MS (ESI, *m/z*): 560 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,5S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-5-metil-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamato de terc-butilo (70,0 mg, 0,125 mmol, 1,0 eq.) en DCM (1,5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para producir (2S)-2-{[(1R,2S,3S,5S,6R,7S)-4-

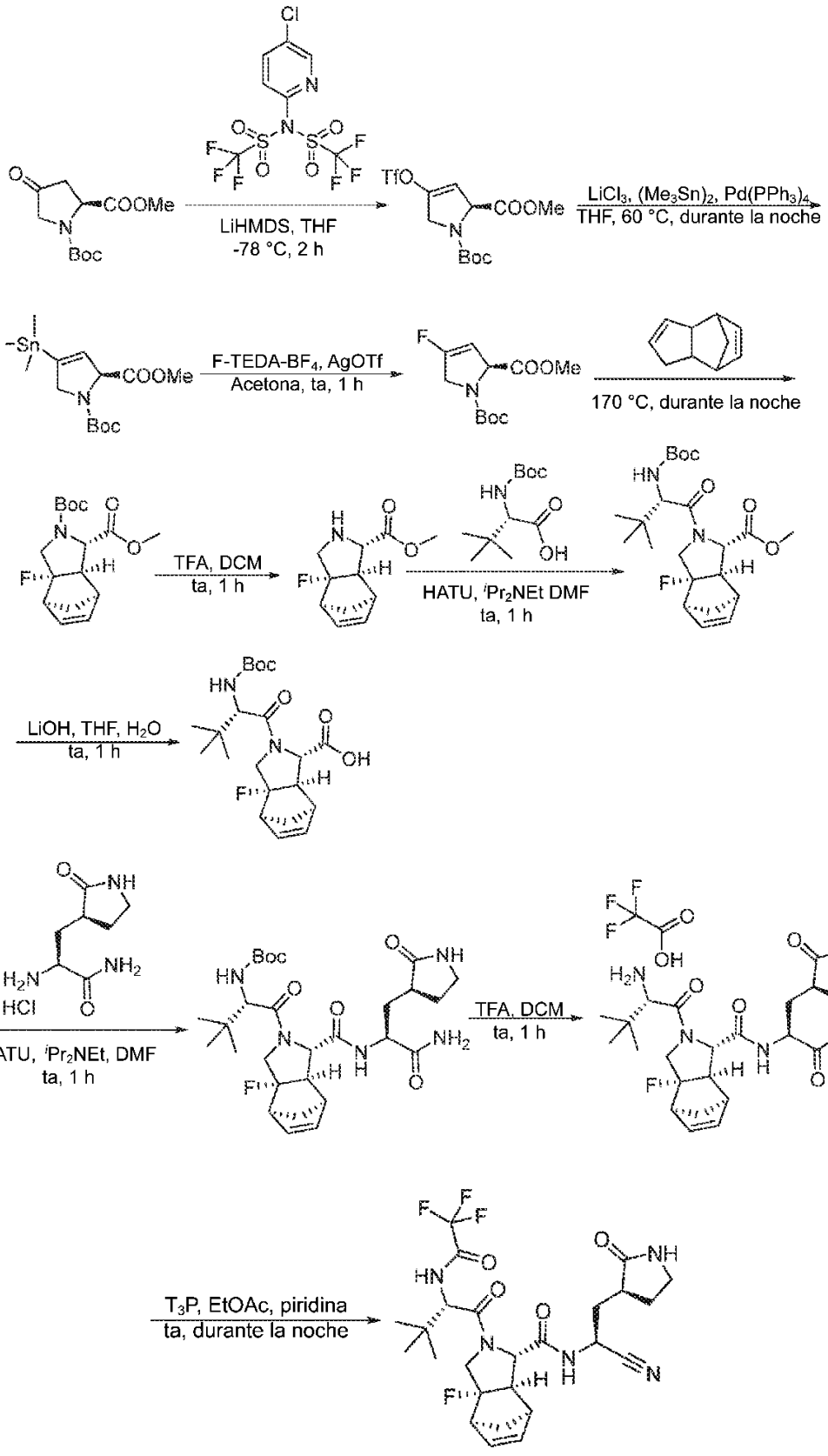
[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-5-metil-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (57,0 mg, crudo) como un semisólido marrón. LC-MS (ESI, *m/z*): 460 $[M+H]^+$.

A una mezcla de (2S)-2-{[(1R,2S,3S,5S,6R,7S)-4-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-5-metil-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (57,0 mg, 0,124 mmol, 1,0 eq.) en DCM 3 ml) se añadió piridina (39,0 mg, 0,496 mmol, 4,0 eq.) y anhídrido trifluoroacético (47,0 mg, 0,223 mmol, 1,8 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (5 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 5 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,05 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 35 % B a 65 % B en 7 min, 65 % B; longitud de onda: 254 nm; TA1 (min): 5,97) para proporcionar (1R,2S,3S,5S,6R,7S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-5-metil-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxamida

(12,0 mg, 17 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,70-9,50 (m, 1H), 8,55-8,65 (m, 1H), 7,35-7,60 (m, 1H), 5,80-6,20 (m, 2H), 4,60-5,02 (m, 1H), 4,40-4,58 (m, 1H), 4,00-4,19 (m, 1H), 3,64-3,80 (m, 1H), 3,10-3,30 (m, 3H), 2,90-3,01 (m, 1H), 2,76-2,89 (m, 1H), 2,48-2,70 (m, 1H), 2,06-2,46 (m, 3H), 1,60-1,95 (m, 2H), 1,30-1,50 (m, 4H), 1,16-1,29 (m, 1H), 0,84-1,05 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 538 $[M+H]^+$.

Ejemplo 94

Compuesto 94


LiHMDS, THF
-78 °C, 2 h
LiCl, (Me3Sn)2, Pd(PPh3)4
THF, 60 °C, durante la noche
F-TEDA-BF4, AgOTf
Acetona, ta, 1 h
170 °C, durante la noche
TFA, DCM
ta, 1 h
HATU, iPr2NEt DMF
ta, 1 h
LiOH, THF, H2O
ta, 1 h
HATU, iPr2NEt, DMF
ta, 1 h
TFA, DCM
ta, 1 h
T3P, EtOAc, piridina
ta, durante la noche

A una solución de 2-metil (2S)-4-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo (15,0 g, 61,7 mmol, 1,0 eq.) en THF (240 ml) se le añadió litio bis(trimetilsilil)amida (74 ml, 74,0 mmol, 1,2 eq., 1M en THF) a -78 °C en nitrógeno. Después de agitar durante 1 hora a -78 °C, se añadió gota a gota una solución de reactivo de comins (29,0 g, 74,0 mmol, 1,2 eq.) en THF (60 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a -78 °C en nitrógeno. La reacción se inactivó con agua (600 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 500 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EtOAc:PE (1:9) para proporcionar el producto deseado 1-terc-butil 2-metil (2S)-4-(trifluorometanosulfoniloxi)-2,5-dihidropirrol-1,2-dicarboxilato (12,3 g, 48 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 5,70-5,80 (m, 1H), 5,00-5,12 (m, 1H), 4,24-4,47 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 1,42-1,53 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 320 $[M-56+H]^+$.

A una mezcla de 2-metilo (2S)-4-(trifluorometanosulfoniloxi)-2,5-dihidropirrol-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo (10,0 g, 26,6 mmol, 1,0 eq.), cloruro de litio (3,95 g, 93,2 mmol, 3,5 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina)platino(0) (4,62 g, 4,00 mmol,

0,15 eq.) en THF (120 ml) se añadió hexametildistanano (13,1 g, 40,0 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó durante la noche a 60 °C en nitrógeno. La reacción se inactivó con agua (300 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 200 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EtOAc:PE (6:94) para proporcionar 2-metil (2S)-4-(trimetilstancil)-2,5-dihidropirrol-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo (5,45 g, 49 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5,70-5,82 (m, 1H), 4,93-5,09 (m, 1H), 4,19-4,41 (m, 2H), 3,74-3,79 (m, 3H), 1,42-1,53 (m, 9H), 0,14-0,31 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 336 $[M-56+H]^+$.

A una mezcla de plata trifluorometanosulfonato (4,67 g, 18,2 mmol, 1,3 eq.) y 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]octano bis(tetrafluoroborato) (9,90 g, 27,9 mmol, 2,0 eq.) en acetona seca (165 ml) se le añadió gota a gota una solución de 2-metil (2S)-4-(trimetilostanil)-2,5-dihidropirrol-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo (5,45 g, 14,0 mmol, 1,0 eq.) en acetona seca (55 ml) en nitrógeno. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (300 ml). La mezcla se extrajo con MTBE (3 x 300 ml). Las capas orgánicas se combinaron,

se lavaron con salmuera (2 x 200 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EtOAc:PE (1:95) para proporcionar 2-metil (2S)-4-fluoro-2,5-dihidropirrol-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo (780 mg, 20 %) como un aceite amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 5,11-5,22 (m, 1H), 4,87-4,99 (m, 1H), 4,24-4,36 (m, 1H), 4,12-4,23 (m, 1H), 3,75-3,80 (m, 3H), 1,42-1,53 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 190 $[M-56+H]^+$.

Una mezcla de 2-metil (2S)-4-fluoro-2,5-dihidropirrol-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo (400 mg, 1,63 mmol, 1,0 eq.) en diciclopentadieno (10 ml) se agitó durante la noche a 170 °C. La mezcla se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EtOAc:PE (3:7) para proporcionar el producto en crudo. El producto en crudo se purificó mediante columna C18 con CH_3CN/agua (0,05 % de TFA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar 1-metil (1S,3aS,4S,7R,7aR)-3a-fluoro-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-metanoisoindol-1,2-dicarboxilato de 2-(terc-butilo) (140 mg, crudo) como un aceite marrón. LC-MS (ESI, *m/z*): 212 $[M-Boc+H]^+$.

A una disolución de 1-metil (1S,3aS,4S,7R,7aR)-3a-fluoro-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-metanoisoindol-1,2-dicarboxilato de 2-(terc-butilo) (140 mg, 0,450 mmol, 1,0 eq.) en DCM (1,5 ml) se añadió ácido trifluoroacético

(0,5 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para obtener el (1S,3aS,4S,7R,7aR)-3a-fluoro-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxilato de metilo (95 mg, crudo) como un aceite marrón. LC-MS (ESI, *m/z*): 212 $[M+H]^+$.

A una mezcla de ácido (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoico (104 mg, 0,450 mmol, 1,0 eq.) y hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-te-trametiluronio (205 mg, 0,540 mmol, 1,2 eq.) en DMF (3 ml) se añadió N-etil-N-isopropipropan-2-amina (349 mg, 2,70 mmol, 6,0 eq.) a 0 °C. Después de agitar durante 15 min, se añadió (1S,3aS,4S,7R,7aR)-3a-fluoro-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxilato de metilo (95,0 mg, 0,450 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EtOAc:PE (15:85) para proporcionar (1S,3aS,4S,7R,7aR)-2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)-3a-fluoro-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-

carboxilato de metilo (65,0 mg, 24 %) como un semisólido amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 425 $[M+H]^+$.

A una mezcla de (1S,3aS,4S,7R,7aR)-2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)-3a-fluoro-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxilato de metilo (65,0 mg, 0,153 mmol, 1,0 eq.) en THF (0,5 ml)/agua (0,5 ml) se le añadió hidróxido de litio (11,0 mg, 0,459 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (2 ml) y se ajustó a pH = 6 con ácido clorhídrico (1 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 2 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 1 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener ácido (1S,3aS,4S,7R,7aR)-2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)-3a-fluoro-2,3,3a,4,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (60.,0 mg crudo) como un sólido amarillo claro. 0 mg, crudo) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 411 $[M+H]^+$.

A una mezcla de ácido (1S,3aS,4S,7R,7aR)-2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)-3a-fluoro-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (61,0 mg, 0,149 mmol, 1,0 eq.) y hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-te-trametiluronio (68,0 mg, 0,179 mmol, 1,2 eq.) en DMF (2 ml) se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (116 mg,

0,894 mmol, 6,0 eq.) a 0 °C. Después de agitar durante 15 min a la misma temperatura, se añadió clorhidrato de (2S)-2-amino-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (31,0 mg, 0,149 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El producto en crudo se purificó mediante columna C18 con CH_3CN/agua (0,05 % NH_4HCO_3+$NH_3.H_2O$, pH~10). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar ((S)-1-((1S,3aS,4S,7R,7aR)-1-(((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)carbamoil)-3a-fluoro-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-metanoisoindol-2-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo (50,0 mg, 47 %) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, *m/z*): 564 $[M+H]^+$.

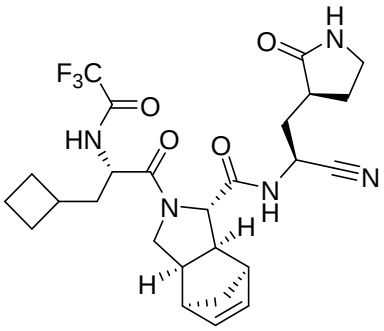
A una mezcla de ((S)-1-((1S,3aS,4S,7R,7aR)-1-(((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)carbamoil)-3a-fluoro-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-metanoisoindol-2-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo (50,0 mg, 0,089 mmol, 1,0 eq.) en DCM (1,5 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para producir (2S)-2-{[(1R,2R,3S,6S,7S)-4-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-6-fluoro-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida; ácido trifluoroacético (51,0 mg, crudo) como un semisólido marrón. LC-MS (ESI, *m/z*): 464 $[M+H]^+$.

A una mezcla de (2S)-2-{[(1R,2R,3S,6S,7S)-4-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-6-fluoro-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida; ácido trifluoroacético (51,0 mg, 0,088 mmol, 1,0 eq.) en 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinano-2,4,6-trióxido (562 mg, 0,880 mmol, 10,0 eq., 50 % en EtOAc) se le añadió piridina (35,0 mg, 0,440 mmol, 5,0 eq.). La mezcla se agitó durante la noche a ta. La reacción se inactivó con agua (2 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 2 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 2 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 x 250 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 37 % B a 67 % B en 7 min, 67 % B; longitud de onda: 254 nm; TA1 (min): 6,45) para proporcionar (1R,2R,3S,6S,7S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluooacetamido)butanoil]-6-fluoro-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-carboxamida (12,6 mg, 26 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70-9,05 (m, 2H), 7,30-7,60 (m, 1H), 5,90-6,60 (m, 2H), 4,84-5,03 (m, 1H), 4,30-4,55 (m, 1H), 3,75-4,29

(m, 3H), 2,93-3,12 (m, 4H), 2,55-2,70 (m, 1H), 2,30-2,45 (m, 1H), 2,08-2,22 (m, 2H), 1,45-2,07 (m, 4H), 0,82-1,10 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 542 $[M+H]^+$.

Ejemplo 95

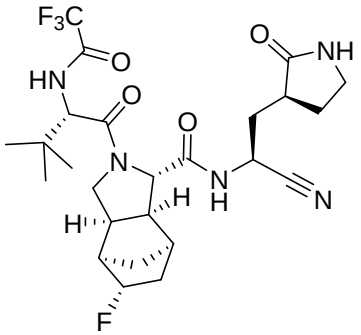
Compuesto 95



El compuesto 95 se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto 3 usando ácido (S)-2-amino-3-ciclobutilpropanoico en lugar de ácido (2S,3R)-2-amino-3-(terc-butoxi)butanoico. ^{1}H NMR (500 MHz, 363K, DMSO-d_6) δ 8,40-9,00 (m, 2H), 7,28-7,45 (m, 1H), 5,98-6,26 (m, 2H), 4,78-5,00 (m, 1H), 4,08-4,40 (m, 1H), 3,90-4,00 (m, 1H), 3,52-3,70 (m, 1H), 3,33-3,45 (m, 1H), 3,08-3,22 (m, 3H), 3,00-3,08 (m, 1H), 2,90-2,98 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,22-2,40 (m, 2H), 2,09-2,21 (m, 2H), 1,86-2,05 (m, 2H), 1,55-1,85 (m, 8H), 1,34-1,48 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 536 $[M+H]^+$.

Ejemplo 96

Compuesto 96

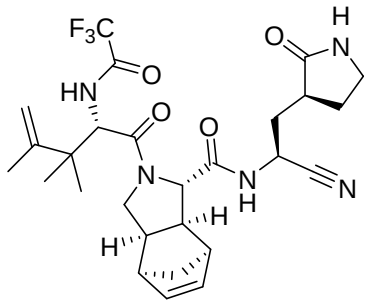


Se preparó ácido (1S,3aS,4R,5S,7R,7aS)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-5-fluorooctahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico a partir de 1-metil (1S,3aR,4S,7R,7aS)-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-metanoisoindol-1,2-dicarboxilato de 2-(terc-butilo), similar como se describe para el ácido (1S,3aR,4S,6R,7S,7aR)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-6-fluorooctahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico, usando R-MOP en lugar de S-MOP. El compuesto 96 se preparó a partir de ácido (1S,3aS,4R,5S,7R,7aS)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-5-fluorooctahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico, de manera similar como se describió para el compuesto 86 de ácido (1S,3aR,4S,6R,7S,7aR)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-6-fluorooctahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,55-9,10 (m, 2H), 7,25-7,50 (m, 1H), 4,82-5,00 (m, 1H), 4,65-4,80 (m, 1H), 4,55-4,65 (m, 1H), 4,30-4,50 (m, 1H), 3,85-4,00 (m, 1H), 3,55-3,80 (m, 1H), 3,05-3,25

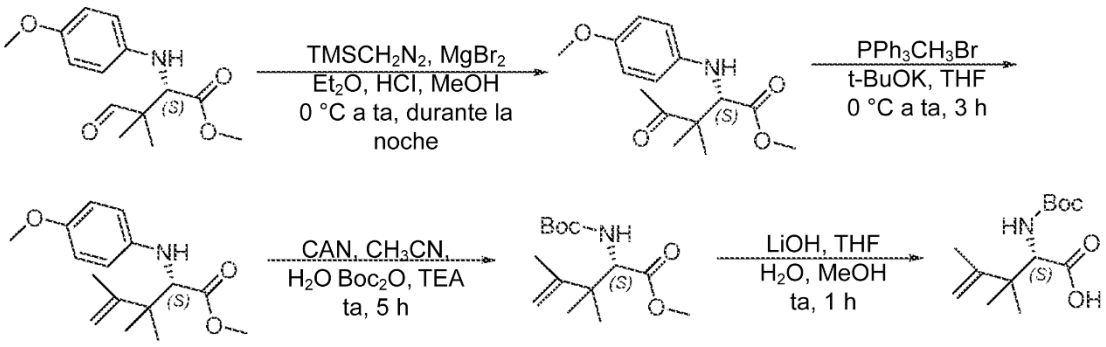
(m, 2H), 2,60-2,90 (m, 1H), 2,50-2,55 (m, 1H), 2,40-2,50 (m, 2H), 2,25-2,40 (m, 1H), 2,05-2,25 (m, 2H), 1,75-1,90 (m, 2H), 1,65-1,75 (m, 2H), 1,30-1,60 (m, 2H), 0,90-1,10 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 544 $[M+H]^+$.

Ejemplo 97

Compuesto 97



El compuesto 97 se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto 69, usando ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3,3,4-trimetilpent-4-enoico en lugar de ácido (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-ciclopropil-3-metilbutanoico. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,23-9,00 (m, 2H), 7,44-7,65 (m, 1H), 5,91-6,23 (m, 2H), 4,86-4,95 (m, 1H), 4,54-4,82 (m, 3H), 3,88-4,33 (m, 1H), 3,60-3,75 (m, 1H), 3,33-3,45 (m, 1H), 3,05-3,30 (m, 3H), 3,01-3,04 (m, 1H), 2,86-3,00 (m, 1H), 2,61-2,72 (m, 1H), 2,06-2,41 (m, 3H), 1,54-1,93 (m, 5H), 1,27-1,45 (m, 2H), 0,82-1,24 (m, 6H). LC-MS (ESI, *m/z*): 550 $[M+H]^+$.



A una solución de metil (S)-2-((4-metoxifenil)amino)-3,3-dimetil-4-oxobutanoato (12,0 g, 45,2 mmol, 1,0 eq.) y bromuro de magnesio (29,2 g, 113 mmol, 2,5 eq.) en Et_2O (200 ml) se añadió (trimetilsilil)diazometano (11,4 g, 99,5 mmol, 2,2 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 0,5 h a 0 °C y después se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron MeOH (60 ml) y ácido clorhídrico (40 ml, 2 M) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EA (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (17 %) para proporcionar (S)-2-((4-metoxifenil)amino)-3,3-dimetil-4-oxopentanoato de metilo (3,2 g, 22 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,68-6,75 (m, 4H), 5,26-5,31 (m, 1H), 4,38-4,67 (m,

1H), 3,64 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,06-1,15 (m, 6H). LC-MS (ESI, *m/z*): 280 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de bromuro de metiltrifenilfosfanio (7,37 g, 20,6 mmol, 1,8 eq.) en THF (50 ml) se le añadió terc-butóxido de potasio (2,31 g, 20,6 mmol, 1,8 eq.) a 0 °C en nitrógeno. Después de agitar durante 1 hora, se añadió (S)-2-((4-metoxifenil) amino)-3,3-dimetil-4-oxopentanoato de metilo (3,2 g, 11,456 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con EA (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (5 %) para proporcionar (S)-2-((4-metoxifenil)amino)-3,3,4-trimetilpent-4-enoato de metilo (820 mg, 25 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,69-6,73 (m, 2H), 6,59-6,64 (m, 2H), 5,01-5,10 (m, 1H), 4,78-4,81 (m, 2H), 3,99-4,02 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,11-1,16 (m, 6H). LC-MS (ESI, *m/z*): 278 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de (S)-2-((4-metoxifenil)amino)-3,3-trimetilpent-4-enoato de metilo (800 mg, 2,88 mmol, 1,0 eq.) en CH_3CN (2,4 ml) y H_2O (5 ml) se añadió nitrato de amonio (7,94 g, 14,4 mmol, 5,0 eq.). La

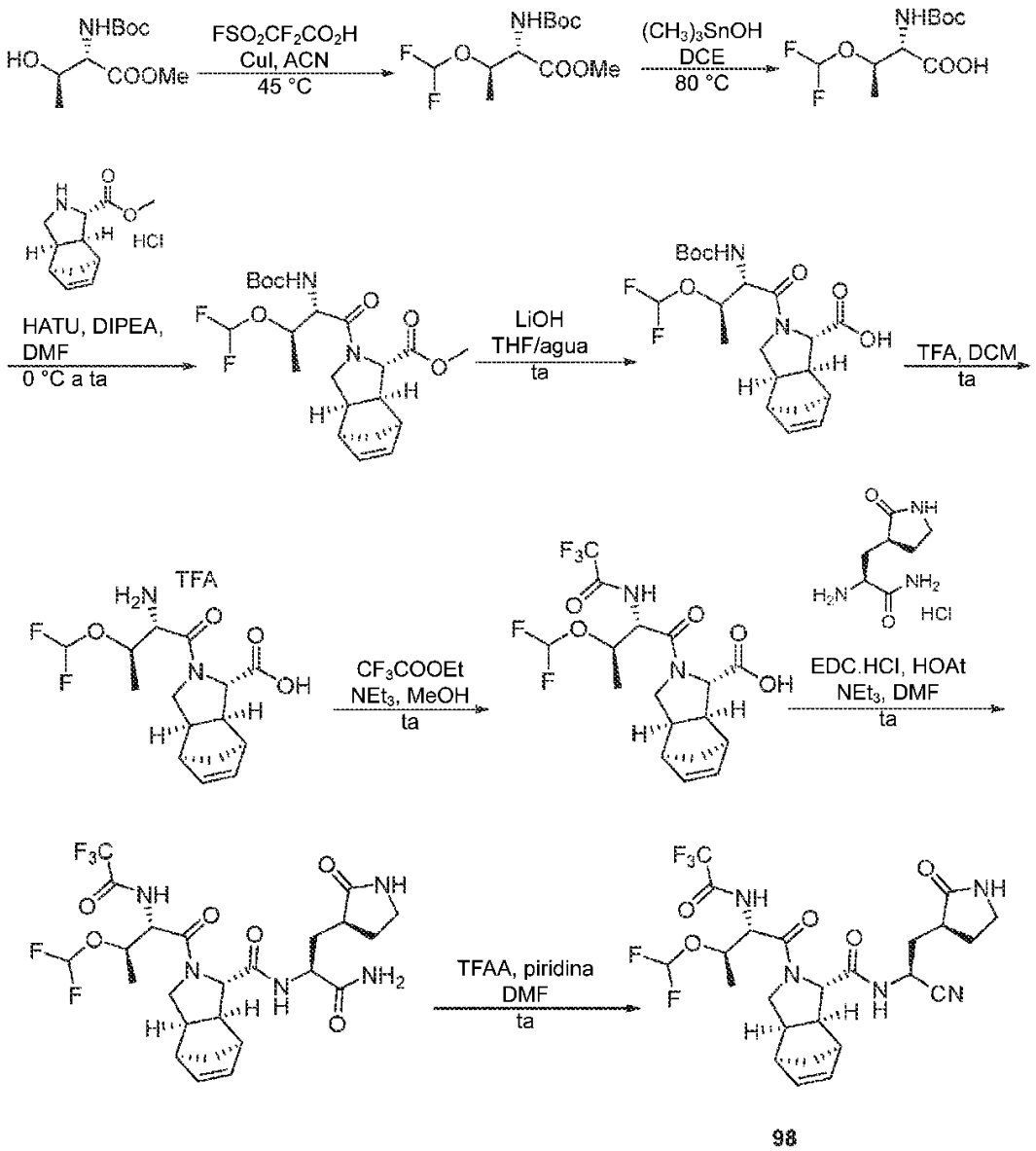
mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió THF (5 ml). La mezcla se basificó a pH = 8 con trietilamina. Se añadió dicarbonato de diterc-butilo (3,78 g, 17,3 mmol, 6,0 eq.). La mezcla se agitó durante 5 h a temperatura ambiente y después se diluyó H_2O (30 ml). La mezcla se extrajo con EA (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (9 %-13 %) para proporcionar (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3,3,4-trimetilpent-4-enoato de metilo (160 mg, 20 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 5,01-5,11 (m, 1H), 4,77-4,86 (m, 2H), 4,37-4,39 (m, 1H), 3,67-3,71 (m, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,10-1,12 (m, 6H). LC-MS (ESI, *m/z*): 272 $[M+H]^+$.

A una mezcla de (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3,3,4-trimetilpent-4-enoato de metilo (160 mg, 0,590 mmol, 1,0 eq.) en THF (2 ml), H2O (1 ml) y MeOH (0,5 ml) se añadió hidróxido de litio (70,6 mg, 2,95 mmol, 5,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para eliminar el MeOH y el THF. La mezcla se acidificó a pH=5 con ácido clorhídrico (1 M). La mezcla se extrajo con EA (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se

filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto deseado ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3,3,4-trimetilpent-4-enoico (130 mg, crudo) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, *m/z*): 258 $[M+H]^+$.

Ejemplo 98

Compuesto 98



98

A una disolución de (terc-butoxicarbonil)-L-treoninato de metilo (2,5 g, 10,7 mmol, 1,0 eq.) en ACN (20 ml) se añadió CuI (0,38 g, 2,00 mmol, 0,2 eq.). La mezcla se calentó a 45 °C y se añadió una solución de ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acético (2,5 ml, 21,4 mmol, 2,0 eq.) en ACN (10 ml) durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua y EA (20 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EA (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con un gradiente de EA (10 a 15 %) en hexano para obtener N- (terc-butoxicarbonil)-O- (difluorometil)-L-treoninato de metilo (0,8 g, 26 %) como un aceite amarillo.

A una solución de N-(terc-butoxicarbonil)-O-(difluorometil)-L-treoninato de metilo (0,8 g, 2,83 mmol, 1,0 eq.) en DCE (10 ml) se le añadió tinhidróxido de trimetilo (2,54 g, 14,1 mmol, 5,0 eq.). La mezcla se calentó 80 °C durante 5 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se absorbió con 2 N HCl y se extrajo con EA (5 x 15 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente de EA (30 a 40 %) en hexano

para obtener N-(terc-butoxicarbonil)-O-(difluorometil)-L-treonina (0,55 g, 72 %) como un sólido marrón.

A una solución de clorhidrato de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxilato de metilo (115 mg, 0,502 mmol, 1,0 eq.) y N-(terc-butoxicarbonil)-O-(difluorometil)-L-treonina (169 mg, 0,628 mmol, 1,2 eq.) en DMF (1,1 ml) enfriada a 0 °C se le añadió DIPEA (0,26 ml, 1,50 mmol, 3,0 eq.). Después de 5 min a 0 °C, se añadió HATU (286 mg, 0,752 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EA (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente de EA (30 a 40 %) en hexano para producir (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-(N-(terc-butoxicarbonil)-O-(difluorometil)-L-treonilo)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxilato de metilo (170 mg, 76 %) como un sólido blanco.

A una solución de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-(N-(terc-butoxicarbonil)-O-(difluorometil)-L-treonilo)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxilato de metilo (100 mg, 0,225 mmol, 1,0 eq.) en THF (1 ml) y agua (1 ml) enfriada a 0 °C se le añadió LiOH (14 mg, 0,334 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante

4 h. La mezcla se acidificó con 1 N de HCl y se extrajo con EA (10 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para producir ácido (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-(N-(terc-butoxicarbonil)-O-(difluorometil)-L-treonil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (65 mg, 67 %).

A una solución de ácido (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-(N-(terc-butoxicarbonil)-O-(difluorometil)-L-treonil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (110 mg, 0,256 mmol, 1,0 eq.) en DCM (1,1 ml) enfriada a 0 °C se le añadió TFA (0,020 ml, 1,25 mmol, 5,0 eq.). La mezcla se agitó a rt durante 2 h y después se concentró a presión reducida para obtener ácido (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-(O-(difluorometil)-L-treonil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico en su forma de sal TFA (100 mg, 91 %) como un sólido blanco.

A una solución de sal de ácido trifluoroacético de ácido (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-(O-(difluorometil)-L-treonil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (100 mg, 0,233 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (1 ml) enfriada a 0 °C se le añadió 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (0,14 ml, 1,06 mmol, 5,0 eq.) y NEt_3 (0,16 ml, 1,06 mmol, 5,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre C18 usando un gradiente de ACN (30 a 40 %) en 0,01 % de FA en

agua para proporcionar ácido (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-(O-(difluorometil)-N-(2,2,2-trifluoroacetil)-L-treonil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (60 mg, 60 %) como un sólido blanco.

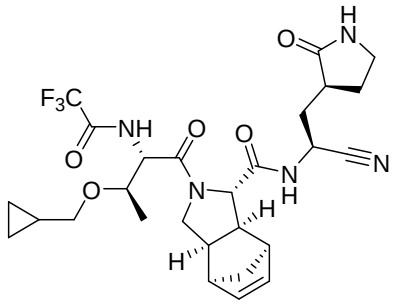
A una solución de ácido (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-(O-(difluorometil)-N-(2,2,2-trifluoroacetil)-L-treonil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (60 mg, 0,141 mmol, 1,0 eq.) y clorhidrato de ((S)-2-amino-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propanamida (35 mg, 0,169 mmol, 1,2 eq.) en DMF (1 ml) se le añadieron EDC●HCl (53 mg, 0,261 mmol, 2,0 eq.), HOAt (19 mg, 0,140 mmol, 1,0 eq.) y NEt_3 (0,06 ml, 0,433 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EA (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH (1 a 10 %) en DCM para producir (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-(O-(difluorometil)-N-(2,2,2-trifluoroacetil)-L-treonil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (60 mg, 74 %) como un sólido blanco.

A una solución de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-)-2-(O-(difluorometil)-N-(2,2,2-trifluoroacetil)-L-treonil)-

2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (60 mg, 0,104 mmol, 1,0 eq.) en DMF (1 ml) enfriada a 0 °C se añadieron piridina (0,03 ml, 0,372 mmol, 3,6 eq.) y TFAA (0,03 ml, 0,216 mmol, 2,1 eq.). eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EA (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Sunfire-C18, 19*150 mm, 5 µm; Fase móvil A: 10 mM NH_4HCO_3 en agua, fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 17 ml/min; Gradiente: 20 % de B a 60 % de B en 8 min) para producir (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-ciano-2-((S)-2-oxopirrolidin-3-il) etil)-2-(O-(difluorometil)-N-(2,2,2-trifluoroacetil)-L-treonil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (12 mg, 21 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, 363K, DMSO-d_6) δ 9,50 (br. s., 1H), 8,64 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,37-6,74 (m, 1H), 5,98-6,22 (m, 2H), 4,89 (m, 1H), 4,52-4,77 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,94-4,25 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,29-3,49 (m, 1H), 3,04-3,22 (m, 3H), 2,80-2,97 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,25-2,39 (m, 1H), 2,08-2,22 (m, 2H), 1,61-1,89 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 1,19-1,28 (m, 3H). LCMS (ESI, m/z): 562 $[M+H]^+$.

Ejemplo 99

Compuesto 99



El compuesto 99 se preparó de manera similar como se describe para el Compuesto 98 usando N-(terc-butoxicarbonil)-O-(ciclopropilmetil)-L-treonina en lugar de N-(terc-butoxicarbonil)-O-(difluorometil)-L-treonina. ^{1}H NMR (500 MHz, 363K, DMSO-d_6) δ 8,90-9,20 (br. s., 1H), 8,51-8,79 (m, 1H), 7,29-7,50 (m, 1H), 5,99-6,25 (m, 2H), 4,75-4,95 (m, 1H), 4,21-4,52 (m, 1H), 3,96-4,04 (m, 1H), 3,60-3,78 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,21-3,39 (m, 2H), 3,07-3,20 (m, 2H), 3,00-3,06 (m, 1H), 2,79-2,98 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,08-2,31 (m, 2H), 1,65-1,88 (m, 2H), 1,35-1,46 (m, 2H), 1,03-1,12 (m, 3H), 0,91 (m, 1H), 0,35-0,46 (m, 2H), 0,08-0,18 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 566 $[M+H]^+$.

N-(terc-butoxicarbonil)-O-(ciclopropilmetil)-L-treonina: A una solución de (terc-butoxicarbonil)-L-treoninato de metilo (2 g, 8,57 mmol, 1,0 eq.) en THF (72 ml) se le añadieron carbonato de alilmetilo (1,27 ml, 11,2 mmol, 1,3 eq.) y Pd $(PPh_3)_4$ (198 mg, 0,171 mmol, 0,02 eq.). La mezcla se calentó 60 °C durante 3 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con

10 % de EA en PE como eluyente para obtener metil O-alil-N- (terc-butoxicarbonil)-L-treoninato (1,8 g, 76 %) como un aceite incoloro.

A una solución de O-alil-N-(terc-butoxicarbonil)-L-treoninato de metilo (1,0 g, 3,66 mmol, 1,0 eq.) en Et_2O (10 ml) enfriada a 0 °C se añadieron una solución de diazometano en Et_2O (100 ml) y $Pd(OAc)_2$ (164 mg, 0,732 mmol, 0,2 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con un gradiente de EA (10 a 20 %) en PE para obtener N-(terc-butoxicarbonil)-O-(ciclopropilmetil)-L-treoninato de metilo (900 mg, 85 %) como un aceite sin color.

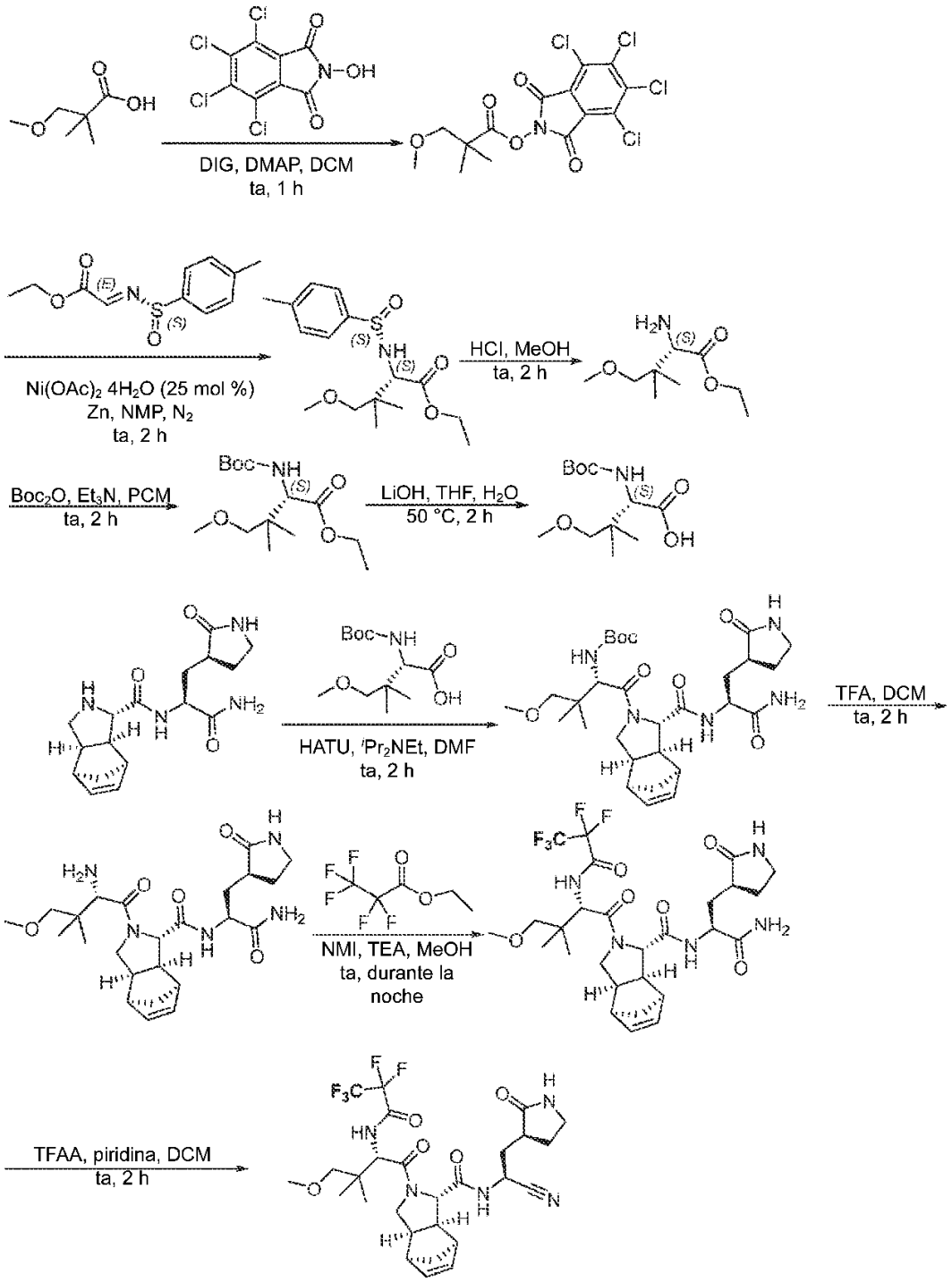
La solución de diazometano en Et_2O se generó a partir de N-metil N-nitrosourea (10 g) en 40 % de KOH (30 ml) y dietil éter (100 ml) a 0 °C. Se separaron las fases. La fase orgánica se usó directamente para la reacción.

A una solución de N-(terc-butoxicarbonil)-O-(ciclopropilmetil)-L-treoninato de metilo (900 mg, 3,13 mmol, 1,0 eq.) en THF (6 ml) y agua (3 ml) enfriada a 0 °C se le añadió LiOH (197 mg, 4,70 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después de enfriar a 0 °C, la mezcla se acidificó con HCl 1M y se extrajo con EA (4 x 5 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron

sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener N-(terc-butoxicarbonil)-O-(ciclopropilmetil)-L-treonina (800 mg, 93 %) como un aceite marrón. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,65 (br.s., 1H), 6,26 (d, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,08 (d, 3H), 0,92 (m, 1H), 0,42 (m, 2H), 0,14 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 274 $[M+H]^+$.

Ejemplo 100

Compuesto 100



A una mezcla de ácido 3-metoxi-2,2-dimetilpropanoico (3,0 g, 22,7 mmol, 1,0 eq.), 4,5,6,7-tetracloro-2-hidroxiisoindolina-1,3-diona (6,81 g, 22,7 mmol, 1,0 eq.) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,277 g,

2,27 mmol, 0,1 eq.) en DCM (30 ml) se añadió N,N'-diisopropilcarbodiimida (3,15 g, 25,0 mmol, 1,1 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (1:9) para proporcionar 4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisoindolin-2-il 3-metoxi-2,2-dimetilpropanoato (2,8 g, 30 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 416 $[M+H]^+$.

A una mezcla de 3-metoxi-2,2-dimetilpropanoato de 4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisoindolin-2-ilo (2,8 g, 6,75 mmol, 1,0 eq.), (S,E)-2-((p-tolilsulfinil)imino)acetato de etilo (2,58 g, 10,8 mmol, 1,6 eq.) y tetrahidrato de acetato de níquel(II) (0,419 g, 1,69 mmol, 0,25 eq.) en 1-metil-2-pirrolidinona (50 ml) se le añadió zinc (1,32 g, 20,3 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente en nitrógeno. La reacción se inactivó con agua (150 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 80 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto en crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (1:4) para proporcionar el producto en crudo deseado. El producto en crudo se purificó mediante columna C18 con CH_3CN/agua (0,05 % de NH_4HCO_3). La fracción deseada se concentró a presión reducida para

proporcionar (S)-4-metoxi-3,3-dimetil-2-(((S)-p-tolilsulfinil)amino)butanoato de etilo (1,27 g, 58 %) como un aceite amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 328 $[M+H]^+$.

A una mezcla de etil (S)-4-metoxi-3,3-dimetil-2-(((S)-p-tolilsulfinil)amino)butanoato (770 mg, 2,35 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (8 ml) se le añadió cloruro de hidrógeno (338 mg, 9,40 mmol, 4,0 eq., 4 M en EtOH). La mezcla se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (1:9) para proporcionar 4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisoindolin-2-il 3-metoxi-2,2-dimetilpropanoato (2,8 g, 30 %) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 190 $[M+H]^+$.

A una mezcla de (S)-2-amino-4-metoxi-3,3-dimetilbutanoato de etilo (444 mg, 2,35 mmol, 1,0 eq.) en DCM (4 ml) se añadieron trimetilamina (1,19 g, 11,8 mmol, 5,0 eq.) y dicarbonato de terc-butilo (615 mg, 2,82 mmol, 1,2 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (1:9) para proporcionar (S)-2-(((terc-butoxicarbonil)amino)-4-metoxi-3,3-dimetilbutanoato

de etilo (370 mg, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 290 $[M+H]^+$.

A una mezcla de (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-metoxi-3,3-dimetilbutanoato de etilo (370 mg, 1,28 mmol, 1,0 eq.) en THF (4 ml)/agua (4 ml) se añadió hidróxido de litio (147 mg, 6,40 mmol, 5,0 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a 50 °C. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el THF y se ajustó a pH = 5 con ácido clorhídrico (2 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-metoxi-3,3-dimetilbutanoico (205 mg, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 206 $[M-56+H]^+$.

A una mezcla de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-metoxi-3,3-dimetilbutanoico (205 mg, 0,785 mmol, 1,0 eq.) en DMF (2 ml) se añadieron hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-te-trametiluronio (358 mg, 0,942 mmol, 1,2 eq.) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (608 mg, 4,71 mmol, 6,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 20 min y después se añadió (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (260 mg, 0,783 mmol, 1,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura

ambiente. La mezcla se purificó mediante columna C18 con CH_3CN/agua (0,05 % de FA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar ((S)-1-((1S,3aR,4S,7R,7aS)-1-(((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)carbamoil)-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-metanoisoindol-2-il)-4-metoxi-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo (110 mg, 24 %) como un sólido amarillo claro. El producto (110 mg) se purificó mediante Aquiral para producir ((S)-1-((1S,3aR,4S,7R,7aS)-1-(((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)carbamoil)-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-metanoisoindol-2-il)-4-metoxi-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo (65 mg, segundo pico) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, *m/z*): 576 $[M-H]^-$.

A una mezcla agitada de ((S)-1-((1S,3aR,4S,7R,7aS)-1-(((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)carbamoil)-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-metanoisoindol-2-il)-4-metoxi-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo (50 mg, 0,087 mmol, 1,0 eq.) en diclorometano (0,6 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,3 ml) temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para producir (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-2-amino-4-metoxi-3,3-dimetilbutanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-

metanoisoindol-1-carboxamida (41 mg, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 476 $[M+H]^+$.

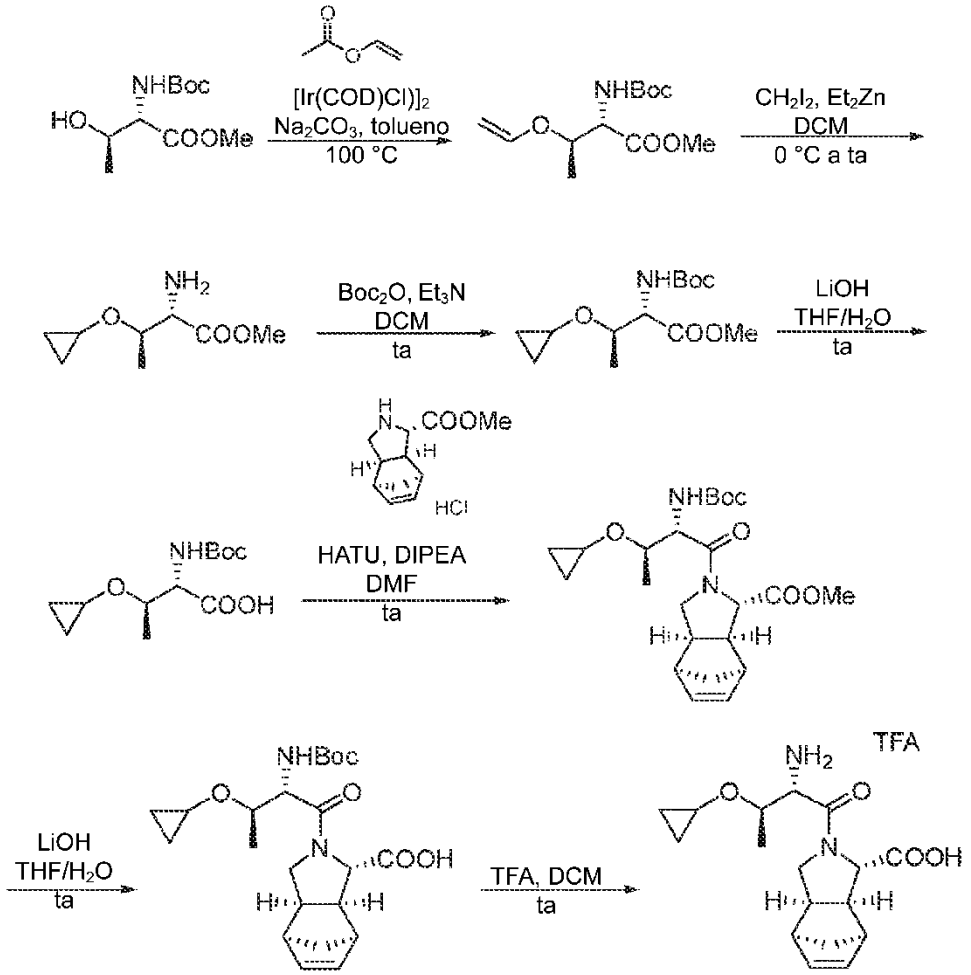
A una mezcla de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-2-amino-4-metoxi-3,3-dimetilbutanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (41 mg, 0,086 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (0,5 ml) se le añadieron trietilamina (60,8 mg, 0,602 mmol, 7,0 eq.), N-metilimidazol (21,1 mg, 0,258 mmol, 3,0 eq.) y etil pentafluoropropionato. La mezcla se agitó durante la noche a ta. La reacción se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con metanol:diclorometano (6:94) para proporcionar (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-4-metoxi-3,3-dimetil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropanamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (60 mg, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 622 $[M+H]^+$.

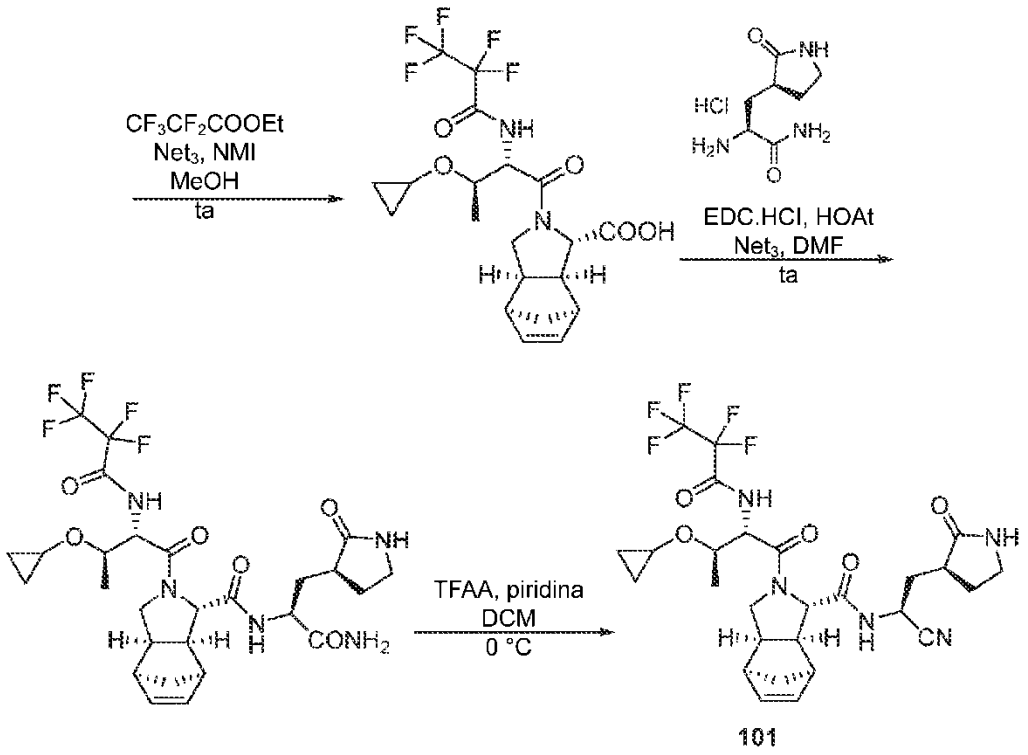
A una mezcla de N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-

il]-4-metoxi-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-2,2,3,3,3-pentafluoropropanamida (60 mg, 0,097 mmol, 1,0 eq.) en DCM (0,5 ml) se añadió piridina (26,7 mg, 0,340 mmol, 3,5 eq.) y anhídrido trifluoroacético (24,3 mg, 0,116 mmol, 1,2 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 19*150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 37 % B a 67 % B en 7 min, 67 % B; longitud de onda: 220 nm; TA1 (min): 6,12) para proporcionar (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-ciano-2-((S)-2-oxopirrolidin-3-il) etil)-2-((S)-4-metoxi-3,3-dimetil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropanamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (11,6 mg, 19 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,60-9,00 (m, 2H), 7,35-7,60 (m, 1H), 5,90-6,30 (m, 2H), 4,85-5,05 (m, 1H), 4,50-4,70 (m, 1H), 3,95-4,20 (m, 1H), 3,60-3,75 (m, 1H), 3,40-3,60 (m, 1H), 3,25-3,35 (m, 1H), 3,00-3,20 (m, 7H), 2,80-3,00 (m, 2H), 2,65-2,80 (m, 1H), 2,25-2,45 (m, 1H), 2,08-2,25 (m, 2H), 1,60-1,90 (m, 2H), 1,30-1,50 (m, 2H), 0,85-1,10 (m, 6H). LC-MS (ESI, *m/z*): 604 $[M+H]^+$.

Ejemplo 101

Compuesto 101





101

A una mezcla de metil (terc-butoxicarbonil)-L-treoninato (1 g, 4,29 mmol, 1,0 eq.), acetato de vinilo (1,58 ml, 17,1 mmol, 4,0 eq.) y Na_2CO_3 (273 mg, 2,57 mmol, 0,6 eq.) en tolueno (10 ml) se le añadió dicloruro de bis(1.5 ciclooctadieno)diiridio(I) (144 mg, 0,214 mmol, 0,05 eq.). La mezcla se agitó a 100 °C en un tubo sellado durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EA (50 ml) y se lavó con agua (20 ml). Se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml) se secó en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con un gradiente de EA (10 a 20 %) en PE para

obtener N- (terc-butoxicarbonil)-O-vinivl-L-treoninato de metilo (600 mg, 54 %) como un aceite marrón.

A una solución de N-(terc-butoxicarbonil)-O-vinil-L-treoninato de metilo (600 mg, 2,32 mmol, 1,0 eq.) en DCM (6 ml) enfriada a 0 °C se le añadieron 0,9 M Et_2Zn en hexano (6 ml, 5,79 mmol, 2,5 eq.) y CH_2I_2 (0,93 ml, 11,6 mmol, 5,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió hielo/agua (5 ml) y las fases se separaron. Se extrajo la fase acuosa con EA (3 x 5 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (5 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir O-ciclopropil-L-treoninato de metilo (600 mg) como un aceite marrón.

A una solución de O-ciclopropil-L-treoninato de metilo (600 mg, 3,46 mmol, 1,0 eq.) en DCM (6 ml) enfriada a 0 °C se le añadió Net_3 (0,96 ml, 6,93 mmol, 2,0 eq.) y Boc_2O (1,2 ml, 5,20 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con agua. Se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con un gradiente de EA (10 a 20 %) en PE para obtener N- (terc-butoxicarbonil)-O-ciclopropil-L-treoninato de metilo (500 mg, 79 % en dos etapas) como un líquido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,16 (d, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,14

(m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,27 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,26 (d, 3H), 0,51 (m, 2H), 0,38 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 274 $[M+H]^+$.

A una solución de N-(terc-butoxicarbonil)-O-ciclopropil-L-treoninato de metilo (500 mg, 1,83 mmol, 1,0 eq.) en THF (3,5 ml) y agua (1,5 ml) enfriada a 0 °C se le añadió LiOH (115 mg, 2,74 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Después de enfriar a 0 °C, la mezcla se acidificó con 1 M HCl hasta pH = 2 y se extrajo con EA (4 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en C18 usando un gradiente de ACN (50 a 60 %) en FA al 0,1 % en agua para proporcionar N-(terc-butoxicarbonil)-O-ciclopropil-L-treonina (350 mg, 74 %) como un aceite incoloro.

A una solución de clorhidrato de N-(terc-butoxicarbonil)-O-ciclopropil-L-treonina (150 mg, 0,578 mmol, 1,0 eq.) y (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxilato de metilo (133 mg, 0,578 mmol, 1,0 eq.) en DMF (1,5 ml) enfriada a 0 °C se le añadieron HATU (286 mg, 0,752 mmol, 1,3 eq.) y DIPEA (0,26 ml, 1,45 mmol, 2,5 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EA (4 x 5 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó

mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con un gradiente de EA (20 a 30 %) en PE para obtener (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-(N-(terc-butoxicarbonil)-O-ciclopropil-L-treonilo)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxilato de metilo (180 mg, 71 %) como un sólido incoloro.

A una solución de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-(N-(terc-butoxicarbonil)-O-ciclopropil-L-treonilo)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxilato de metilo (195 mg, 0,449 mmol, 1,0 eq.) en THF (1,3 ml) y agua (0,7 ml) enfriada a 0 °C se le añadió LiOH (28,2 mg, 0,673 mmol, 1,5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de enfriar a 0 °C, la mezcla se acidificó con 1 M HCl hasta pH ~2 y después se extrajo con EA (4 x 5 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener ácido (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-(N-(terc-butoxicarbonil)-O-ciclopropil-L-treonil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (180 mg, 95 %) como un sólido blanquecino.

A una solución de ácido (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-(N-(terc-butoxicarbonil)-O-ciclopropil-L-treonil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (180 mg, 0,428 mmol, 1,0 eq.) en DCM (3 ml) enfriada a 0 °C se le añadió TFA (0,13 ml, 1,71 mmol, 4,0

eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se concentró a presión reducida para producir cuantitativamente ácido (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-(O-ciclopropil-L-treonil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico en su forma de sal de ácido trifluoroacético (180 mg) como un sólido marrón.

A una solución de sal de ácido trifluoroacético de ácido (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-(O-ciclopropil-L-treonil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (180 mg, 0,414 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (2 ml) enfriada a 0 °C se le añadió 2,2,3,3,3-pentafluoropropanoato de etilo (398 mg, 2,07 mmol, 5,0 eq.), NEt_3 (0,3 ml, 2,07 mmol, 5,0 eq.) y 1-metilimidazol (0,07 ml, 0,829 mmol, 2,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recogió con agua (5 ml), se enfrió a 0 °C y se acidificó con 1 N HCl hasta un pH ~2. El precipitado se filtró, se lavó con agua fría y hexano y se purificó mediante cromatografía rápida en C18 usando un gradiente de ACN (30 a 40 %) en FA al 0,1 % en agua para producir ácido (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-(O-ciclopropil-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropanoil)-L-treonil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (125 mg, 62 %) como un sólido blanquecino.

A una solución de ácido (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-(O-ciclopropil-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropanoil)-L-

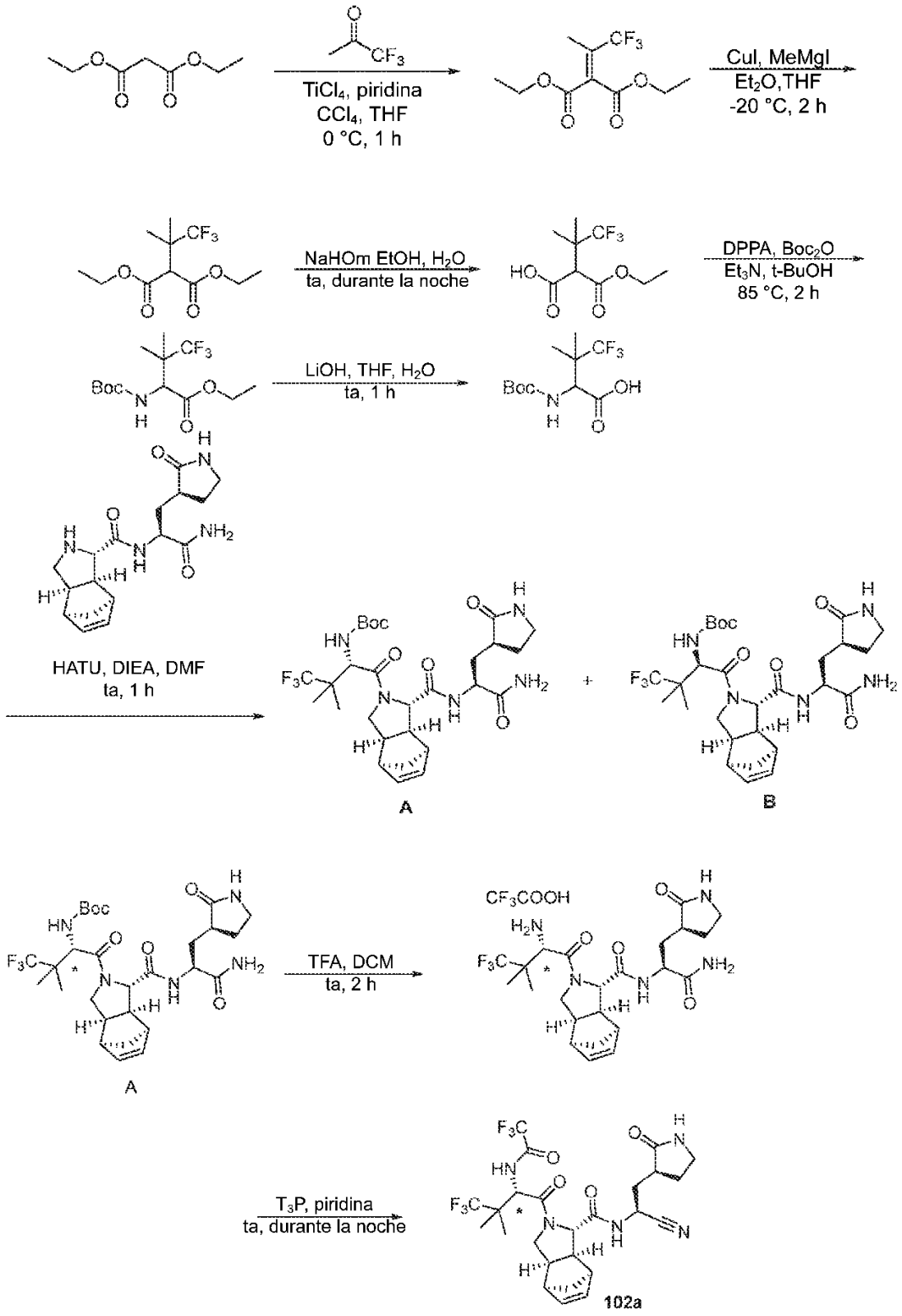
treonil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (115 mg, 0,247 mmol, 1,0 eq.) en DMF (1,2 ml) enfriada a 0 °C se le añadió clorhidrato de (S)-2-amino-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propanamida (61 mg, 0,296 mmol, 1,2 eq.), EDC●HCl 95 mg, 0,493 mmol, 2,0 eq.), HOAt (33 mg, 0,247 mmol, 1,0 eq.), y NEt_3 (0,10 ml, 0,714 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con agua (3 ml) y se extrajo con EA (4 x 5 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en C18 usando un gradiente de ACN (40 a 50 %) en FA al 0,1 % en agua para producir (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-(O-ciclopropil-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropanoil)-L-treonil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (90 mg, 59 %) como un sólido blanquecino.

A una solución de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-(O-ciclopropil-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropanoil)-L-treonilo)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (85 mg, 0,137 mmol, 1,0 eq.) en DCM (1 ml) enfriada a 0 °C se le añadieron piridina (0,024 ml, 0,302 mmol, 2,2 eq.) y TFAA (0,021 ml, 0,151 mmol, 1,1 eq.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se

diluyó con agua (3 ml), se agitó durante 5 min y se extrajo con EA (5 x 5 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con $NaHCO_3$ sat. (2 ml), se lavó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparatoria (columna: Columna YMC-TRIART-C18, 25*150 mm, 10 µm; Fase móvil A: 10 mM NH_4HCO_3 en agua, fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 17 ml/min; Gradiente: 30 % de B a 70 % de B en 8 min) para producir (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-ciano-2-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)etil)-2-(O-ciclopropil-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropanoil)-L-treonil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (32 mg, 39 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 362K, DMSO-d_6) δ 9,23 (m, 1H), 8,39-8,79 (m, 1H), 7,19-7,44 (m, 1H), 5,95-6,23 (m, 2H), 4,71-4,96 (m, 1H), 4,22-4,52 (m, 1H), 3,96-4,20 (m, 1H), 3,76-3,91 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,45-3,56 (m, 1H), 3,27-3,41 (m, 1H), 3,03-3,24 (m, 3H), 2,82-2,98 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 2,29-2,41 (m, 1H), 2,08-2,25 (m, 2H), 1,65-1,88 (m, 2H), 1,36-1,46 (m, 2H), 1,06-1,17 (m, 3H), 0,26-0,55 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 602 $[M+H]^+$.

Ejemplo 102

Compuestos 102a y 102b



A una solución de tetracloruro de titanio (35,5 g, 187 mmol, 1,0 eq.) en THF (750 ml) y tetracloruro

de carbono (90 ml) se le añadieron 1,1,1-trifluoroacetona (21,0 g, 187 mmol, 1,0 eq.) y malonato de dietilomalonato de dietilo (30 g, 187 mmol, 1,0 eq.) agitado en nitrógeno a 0 °C. Después de agitar durante 0,5 horas a 0 °C, se añadió una solución de piridina (60 ml) en THF (75 ml) y después se agitó durante 1 hora a 0 °C. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (300 ml). La mezcla se extrajo con EA (3 x 500 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 300 ml) y bicarbonato sódico saturado (2 x 300 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto bruto. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (4 % -10 %) para proporcionar 2-(1,1,1-trifluoropropan-2-ilideno)malonato de dietilo (26 g, 54 %) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 4,20-4,36 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,26-1,36 (m, 6H).

A una solución de 2-(1,1,1-trifluoropropan-2-ilideno)malonato de dietilo (20,0 g, 78,7 mmol, 1,0 eq.) y yoduro cuproso (7,49 g, 39,3 mmol, 0,5 eq.) en THF:DCM (250 ml, 1:5) se le añadió gota a gota yoduro de metilmagnesio (39,3 ml, 118 mmol, 1,5 eq., 3 M en Et_2O) durante 1 h en nitrógeno a -20 °C. La mezcla se agitó 1 h a -20 °C. La mezcla se vertió en agua helada (200 ml) y se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio

(200 ml). La mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla se extrajo con EA (3 x 2 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 300 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il) malonato de dietilo (10,0 g, 47 %, crudo) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 4,11-4,23 (m, 4H), 3,66 (s, 1H), 1,30-1,41 (m, 6H), 1,26-1,29 (m, 6H). LCMS (ESI, m/z): 271 $[M+H]^+$.

A una solución de 2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)malonato de dietilo (10 g, 37,0 mmol, 1,0 eq.) en EtOH (100 ml) se le añadió hidróxido de sodio (1,48 g, 37,0 mmol, 1,0 eq., en 100 ml H_2O) se agitó a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche a ta. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el EtOH y se extrajo con EA (2 x 300 ml). La capa acuosa se acidificó con 2 M de ácido clorhídrico acuoso hasta pH = 3. La mezcla se extrajo con EA (3 x 300 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener ácido 2-(etoxicarbonil)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutanoico (6,5 g, 72 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,11 (br, 1H), 4,10-4,16 (m, 2H), 3,60 (s, 1H), 1,34-1,35 (m, 6H), 1,16-1,21 (m, 3H). LCMS (ESI, m/z): 243$[M+H]^+$.

A una mezcla de ácido 2-(etoxicarbonil)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutanoico (6,50 g, 26,8 mmol, 1,0 eq.) en 2-metil-2-propanol (100 ml) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (23,4 g, 107 mmol, 4,0 eq.), trietilamina (3,53 g, 34,9 mmol, 1,3 eq.) y difenilfosforil azida (8,86 g, 32,2 mmol, 1,2 eq.) agitada en nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h a 85 °C. La reacción se inactivó con agua (100 ml). La mezcla se extrajo con EA (3 x 300 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 150 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto en crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (5 %) para proporcionar 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutanoato de etilo (4,2 g, crudo) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI, m/z): 214 $[M-Boc+H]^+$.

A una solución de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutanoato de etilo (4,2 g, 13,4 mmol, 1,0 eq.) en THF (40 ml), H2O (20 ml) y EtOH (20 ml) se añadió hidróxido de litio (1,61 g, 67,0 mmol, 5,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para eliminar el THF y el EtOH. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EA (2 x 100 ml). La capa acuosa se acidificó con 2 M

de ácido clorhídrico acuoso hasta pH = 5. La mezcla se extrajo con EA (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se purificó mediante columna C18 con CH_3CN/agua (0,05 % de TFA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutanoico (1,0 g, crudo) como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z):186 $[M-Boc+H]^+$.

A una mezcla de ácido 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutanoico (350 mg, 1,23 mmol, 1,0 eq.) en dimetilformamida (5 ml) se añadieron hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-te-trametiluronio (560 mg, 1,47 mmol, 1,2 eq.) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (793 mg, 6,14 mmol, 5,0 eq.) a 0 °C. Después de agitar durante 20 min, se añadió (2S)-2-[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-ilformamido]-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (408 mg, 1,23 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (5 ml). El producto en crudo se purificó mediante columna C18 con CH_3CN/agua (0,05 % de FA), (42 %). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-

2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il]-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamato de terc-butilo (400 mg, 54 %) como un sólido amarillo. El producto se separó por SFC-HPLC preparatoria (columna: CHIRALPAK IH, 3*25 cm, 5 µm; Fase móvil A: CO_2, Fase móvil B: MeOH (0,1 % 2M NH_3-MeOH); Velocidad de flujo: 100 ml/min; gradiente: isocrático 25 % B; temperatura de la columna (°C): 35; Contrapresión (bar): 100; Longitud de onda: 220 nm; TA1 (min): 2,93; TA2 (min): 7,78;). La purificación resultó en el isómero 1, (130 mg, 17 %, compuesto B) como un sólido blanco y el isómero 2 (165 mg, 22 %, compuesto A) como un sólidos blancos. LCMS (ESI, m/z): 600 $[M+H]^+$.

A una mezcla de ((S)-1-((1S,3aR,4S,7R,7aS)-1-(((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)carbamoil)-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-metanoisoindol-2-il)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo (160 mg, 0,267 mmol, 1,0 eq.) en diclorometano (3 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para producir 2,2,2-trifluoroacetato de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-2-amino-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-

1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (133 mg, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 500 $[M+H]^+$.

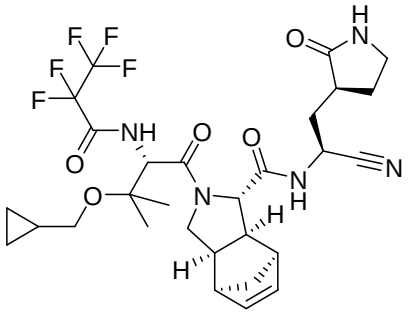
A una mezcla agitada de 2,2,2-trifluoroacetato de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-2-amino-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetilbutanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (133 mg, 0,266 mmol, 1,0 eq.) y anhídrido propilfosfónico (1,69 g, 2,66 mmol, 10,0 eq., 50 % en EtOAc) se le añadió piridina (105 mg, 1,33 mmol, 5,0 eq.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche a ta. La reacción se inactivó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Sunfire Prep C18 OBD, 19*250 mm, 10µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 42 % B a 72 % B en 7 min, 72 % B; longitud de onda: 220 nm; TA1 (min): 6,55) para proporcionar (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-ciano-2-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)etil)-2-((S)-4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (47,9 mg, 31 %, compuesto 102a) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-

d_6) δ 9,45 - 9,80 (m, 1H), 8,60 - 9,20 (m, 1H), 7,20 - 7,70 (m, 1H), 5,85 - 6,30 (m, 2H), 5,00 - 5,30 (m, 1H), 4,50 - 5,00 (m, 1H), 3,90 - 4,20 (m, 1H), 3,60 - 3,90 (m, 1H), 3,35 - 3,60 (m, 1H), 3,15 - 3,35 (m, 2H), 2,90 - 3,10 (m, 3H), 2,60 - 2,89 (m, 1H), 2,05 - 2,45 (m, 3H), 1,65 - 1,90 (m, 2H), 0,90 - 1,50 (m, 8H). LC-MS (ESI, *m/z*): 578 $[M+H]^+$.

Compuesto 120b se obtuvo de manera similar como se describe para el compuesto 120a, usando el intermedio B en lugar del intermedio A. LC-MS (ESI,*m/z*): 578 $[M+H]^+$.

Ejemplo 103

Compuesto 103



El compuesto 103 se preparó de manera similar como se describió para el Compuesto 101 usando ((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopropilmetoxi)-3-metilbutanoato de metilo en lugar de N-(terc-butoxicarbonil)-O-ciclopropil-L-treoninato de metilo. ^{1}H NMR (400 MHz, 363K, DMSO-d_6) δ 8,32-8,84 (m, 2H), 7,35 (br. s., 1H), 5,92-6,25 (m, 2H), 4,90 (m, 1H), 4,63-4,80 (m,

1H), 3,99-4,29 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,34-3,54 (m, 1H), 3,02-3,25 (m, 5H), 2,81-2,96 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,22-2,41 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,62-1,91 (m, 2H), 1,34-1,47 (m, 2H), 1,10-1,24 (m, 6H), 0,87 (m, 1H), 0,39 (m, 2H), 0,13 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 630 $[M+H]^+$.

(S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopropilmetoxi)-3-metilbutanoato de metilo: A una solución de (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxi-3-metilbutanoato de metilo (2,0 g, 8,10 mmol, 1,0 eq.) en THF (20 ml) se le añadió metil carbonato de alilo (1,1 ml, 9,71 mmol, 1,2 eq.) y $Pd(PPh_3)_4$ (467 mg, 0,404 mmol, 0,05 eq.). La mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice usando un gradiente de EA (5 a 20 %) en PE para obtener (S)-3-(aliloxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de metilo (1,5 g, 65 %) como un aceite amarillo.

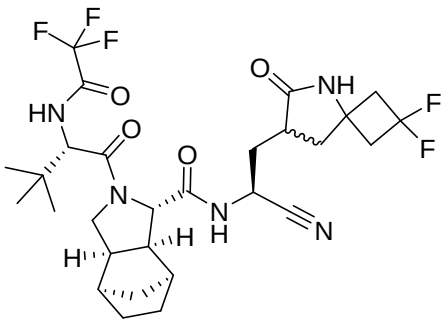
A una solución de (S)-3-(aliloxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de metilo (1,0 g, 3,48 mmol, 1,0 eq.) en Et_2O (5 ml) enfriado a -30 °C se añadieron una solución de diazometano en Et_2O (100 ml) y $Pd(OAc)_2$ (468 mg, 0,696 mmol, 0,2 eq.). La mezcla se agitó a rt durante 16 h. La mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente de EA (5 a 20 %) en PE para

obtener (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(ciclopropilmetoxi)-3-metilbutanoato de metilo (950 mg, 91 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5,33 (d, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,15-3,27 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,30-1,40 (m, 6H), 0,95 (m, 1H), 0,48 (m, 2H), 0,16 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 302 $[M+H]^+$.

La solución de diazometano en Et_2O se generó a partir de N-metil N-nitrosourea (10 g) en 40 % de KOH (30 ml) y dietil éter (100 ml) a 0 °C. Se separaron las fases. La fase orgánica se usó directamente para la reacción.

Ejemplo 104

Compuesto 104

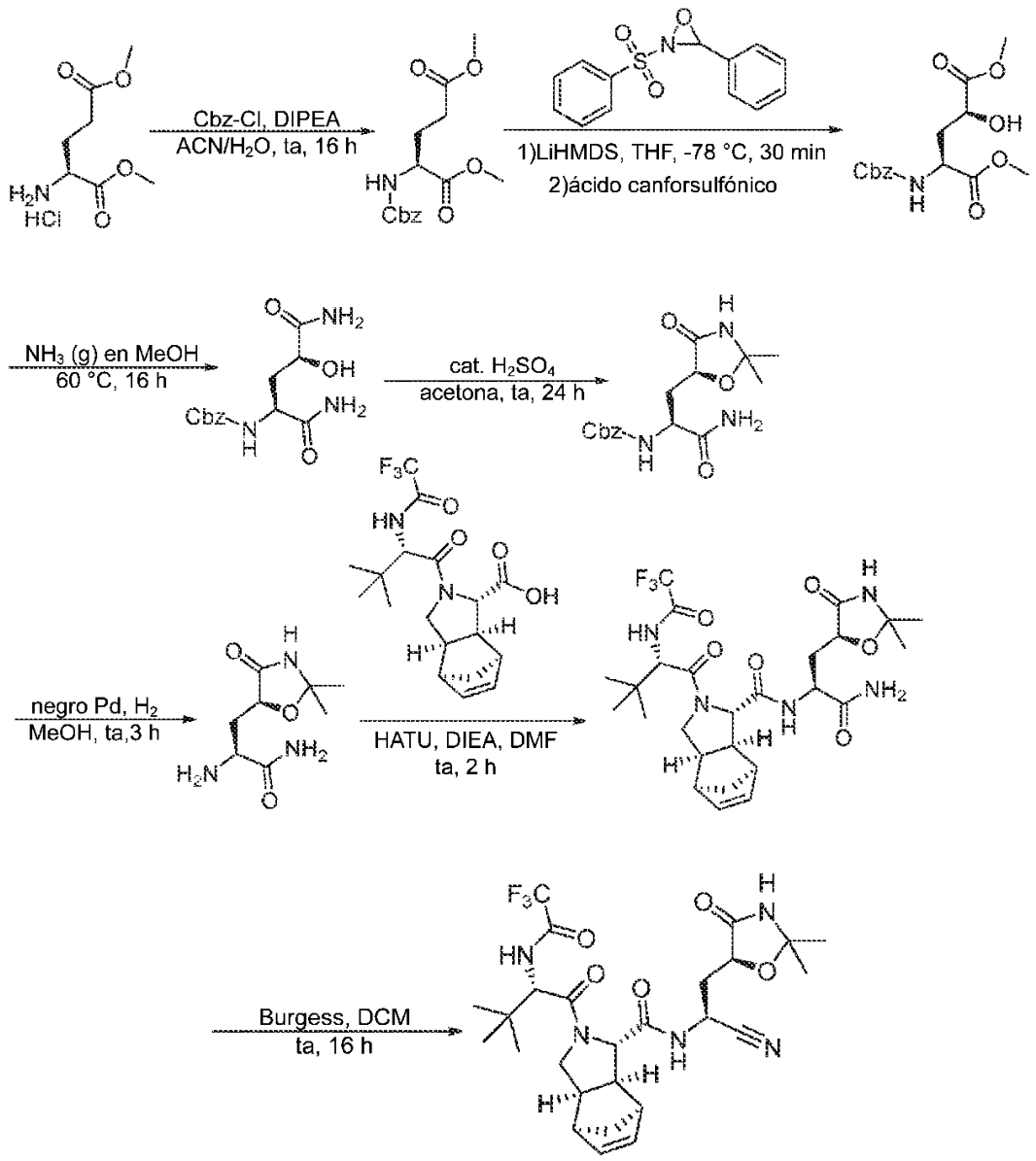


A una mezcla de (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-ciano-2-{2,2-difluoro-6-oxo-5-azaespiro[3.4]octan-7-il}etil]-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxamida (50,0 mg, 0,083 mmol, 1,0 eq.) en EtOAc (2 ml) se le añadió

paladio al 10 % sobre carbón activado (25,0 mg). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente en hidrógeno. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: Kinetex EVO C18, 21,2 x 250 mm, 5µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 42 % B a 72 % B en 7 min, 72 % B; longitud de onda: 220 nm; TA: 5 min) para proporcionar (1S,2S,3S,6R,7R)-N-[(1S)-1-ciano-2-{2,2-difluoro-6-oxo-5-azaespiro[3.4]octan-7-il}etil]-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano-3-carboxamida (13,6 mg, 27 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,85-9,05 (m, 1H), 8,55-8,84 (m, 1H), 7,95-8,18 (m, 1H), 4,80-4,95 (m, 1H), 4,60-4,75 (m, 1H), 4,25-4,59 (m, 1H), 3,75-3,86 (m, 1H), 3,52-3,74 (m, 1H), 2,58-3,00 (m, 5H), 2,50-2,57 (m, 1H), 2,30-2,45 (m, 3H), 2,02-2,29 (m, 2H), 1,86-2,00 (m, 1H), 1,68-1,85 (m, 1H), 1,40-1,56 (m, 2H), 1,20-1,39 (m, 3H), 1,05-1,19 (m, 1H), 0,78-1,04 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 602 $[M+H]^+$.

Ejemplo 105

Compuesto 105



A una solución de cloruro de hidrógeno de L-glutamato de dimetilo (5,00 g, 23,63 mmol, 1,0 eq.) en acetonitrilo (200 ml) y agua (30 ml) se le añadió cloroformiato de bencilo (3,70 ml, 26,00 mmol, 1,1 eq.) y *N*,*N*-diisopropilotilamina (10,1 ml, 59,20 mmol, 2,5 eq.) en nitrógeno. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel

de sílice, eluyendo con éter terc-butilmetilo al 0-50 % en diclorometano para obtener ((benciloxi)carbonil)-L-glutamato de dimetilo (4,99 g, 68 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,24-7,45 (m, 5H), 5,04 (s, 2H), 4,06-4,09 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,31-2,48 (m, 2H), 1,93-2,06 (m, 1H), 1,82-1,90 (m, 1H). LC-MS (ESI, m/z): 310 $[M+H]^+$.

A una solución de *N*-benciloxicarbonil-*L*-glutamato de dimetilo (1,40 g, 4,76 mmol, 1,0 eq.) y 3-fenil-*N*-fenilsulfonilo oxaziridina (1,87 g, 7,14 mmol, 1,5 eq.) en tetrahidrofurano (50 ml), se le añadió bis (trimetilsilil) amida de litio (solución 1M en THF, 14,3 ml, 14,3 mmol, 3,0 eq.) gota a gota a -78 °C en nitrógeno. Después de agitar durante 30 minutos a -78 °C, la reacción se inactivó mediante la adición de una solución de ácido canforsulfónico (4,76 g, 20,94 mmol, 4,4 eq.) en THF (21 ml). La mezcla se diluyó con EA (100 ml), después se añadió solución de HCl acuosa (solución conc.ac *v*:*v* = 1:4, 100 ml). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla se extrajo con EA (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (2S,4S)-2-((benciloxi)carbonil)amino)-4-hidroxipentanodioato de dimetilo (2,00 g, crudo) como un semisólido marrón claro,

que se usó directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. LC-MS (ESI, *m/z*): 326 $[M+H]^+$.

Una suspensión de dimetil (2S,4S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-hidroxipentanodioato (2,00 g crudo, 1,00 eq.) en NH_3 (g) en MeOH (solución 7 M, 40 ml) se agitó durante 16 horas a 60 °C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido blanco precipitado se recolectó por filtración, se lavó con MeOH (2 x 10 ml) y se secó en alto vacío para proporcionar ((2S,4S)-1,5-diamino-4-hidroxi-1,5-dioxopentan-2-il)carbamato de bencilo (902 mg, 67 % de rendimiento para dos etapas) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, *m/z*): 296 $[M+H]^+$.

A una suspensión de ((2S,4S)-1,5-diamino-4-hidroxi-1,5-dioxopentan-2-il)carbamato de bencilo (300 mg, 1,02 mmol, 1,0 eq.) en acetona (10 ml) se le añadió H_2SO_4 (0,1 ml). La mezcla se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (columna: C_{18} Columna Agela, 120 g; Fase móvil A: agua (10 mm de NH_4HCO_3 + 0,1 % de $NH_3.H_2O$), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 50 ml/min; Gradiente: 0 % B a 100 % B en 60 min; Longitud de onda: 200 nm). La fracción recolectada se liofilizó directamente para proporcionar ((S)-1-amino-3-((S)-2,2-dimetil-4-oxooxazolidin-5-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato

de bencilo (144 mg, 42 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, *m/z*): 336 $[M+H]^+$.

Una mezcla de ((S)-1-amino-3-((S)-2,2-dimetil-4-oxooxazolidin-5-il)-1-oxopropan-2-il)carbamato de bencilo (120 mg, 0,36 mmol, 1,0 eq.) y negro Pd (67 mg, 0,63 mmol, 1,75 eq.) en metanol (20 ml) se desgasificó y se volvió a llenar con hidrógeno (3x). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno (bolsa de hidrógeno, 1- 2 atm.). La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener (S)-2-amino-3-((S)-2,2-dimetil-4-oxooxazolidin-5-il)propanamida (70,0 mg, crudo) como un aceite amarillo claro, que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. LC-MS (ESI, *m/z*): 20 2[M+H]+.

A una mezcla de ácido (S)-2-amino-3-((S)-2,2-dimetil-4-oxooxazolidin-5-il) propanamida (70,0 mg, 0,35 mmol, 1,0 eq.) y (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (163 mg, 0,42 mmol, 1,2 eq.) en DMF (5 ml) se le añadió *N*,*N*-diisopropilotilamina (0,60 ml, 3,50 mmol, 10,0 eq.) y hexafluorofosfato de 2-(7-zzabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (330 mg, 0,87 mmol, 2,5 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró con filtro de jeringa de nilon

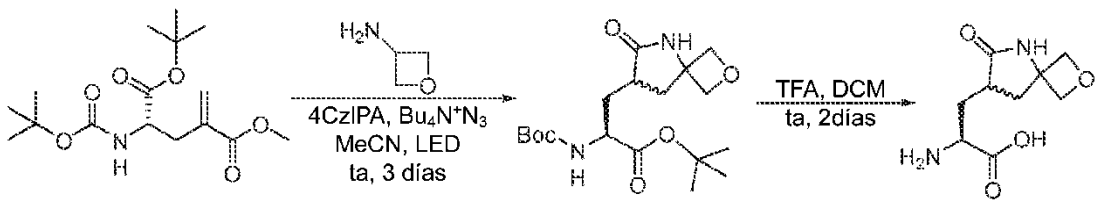
(13 mm*0,45 um). El filtrado se purificó mediante cromatografía de fase inversa (columna: C_{18} Columna Agela, 120 g; Fase móvil A: agua (10 mm de NH_4HCO_3 + 0,1 % de $NH_3.H_2O$), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 40 ml/min; Gradiente: 0 % B a 100 % B en 60 min; Longitud de onda: 210 nm). La fracción recolectada se concentró a presión reducida para producir (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-3-((S)-2,2-dimetil-4-oxooxazolidin-5-il)-1-oxopropan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (157 mg, 79 %) como un sólido naranja claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 572 $[M+H]^+$.

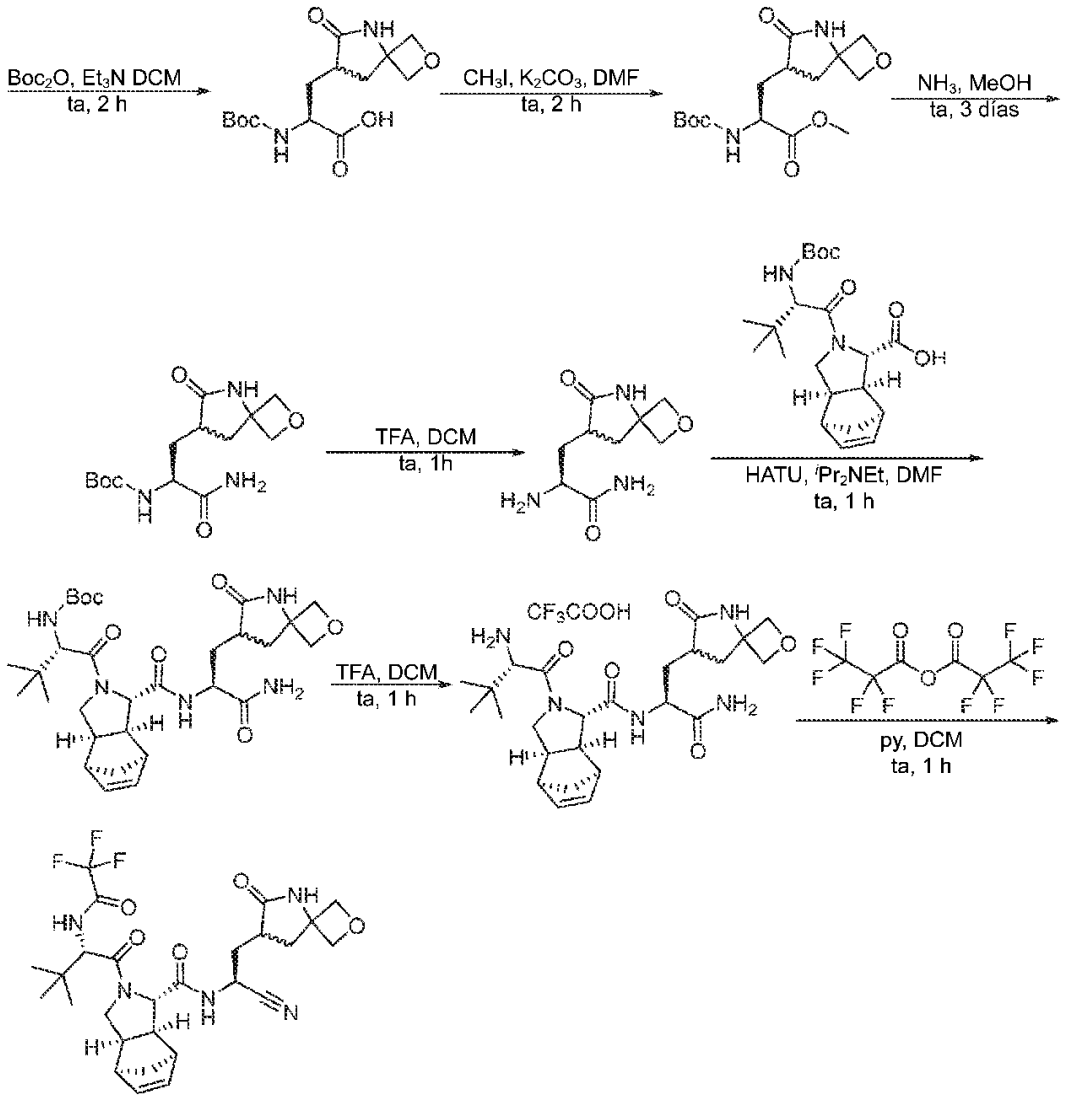
A una solución de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-3-((S)-2,2-dimetil-4-oxooxazolidin-5-il)-1-oxopropan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (140 mg, 0,24 mmol, 1,0 eqrt) en diclorometano (10 ml) se le añadió reactivo de Burgess (300 mg, 1,26 mmol, 5,0 rt). La solución se agitó durante 16 h a ta. y después se filtró. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (columna: C_{18} Columna Agela, 120 g; Fase móvil A: agua (0,05 % de TFA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 40 ml/min; Gradiente: 0 % B a 100 % B en 60 min; Longitud de onda: 210 nm). La fracción recolectada se liofilizó directamente para producir (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-ciano-2-((S)-2,2-dimetil-4-

oxooxazolidin-5-il) etil)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (43,4 mg, 32 % de rendimiento) como un sólido naranja claro. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,70-8,85 (m, 2H), 8,61-8,63 (m, 1H), 5,99-6,20 (m, 2H), 4,70-4,83 (m, 1H), 4,35-4,50 (m, 1H), 4,10-4,30 (m, 1H), 4,04 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,60-3,65 (m, 1H), 3,44-3,46 (m, 1H), 3,00-3,20 (m, 1H), 2,92-3,05 (m, 2H), 2,70-2,85 (m, 1H), 2,03-2,22 (m, 2H), 1,31-1,40 (m, 8H), 0,78-0,94 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 554 $[M+H]^+$.

Ejemplo 106

Compuesto 106





A una mezcla de 5-metil (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil) amino]-4-metilidenodioato de 1-terc-butilo (3,00 g, 9,11 mmol, 1,0 eq.), 2,4,5,6-tetra-9H-carbazol-9-il-1,3-bencenodicarbonitrilo (72,0 mg, 0,091 mmol, 0,01 eq.) y azida de tetrabutilamonio (259 mg, 0,911 mmol, 0,1 eq.) en MeCN (40 ml) se le añadió oxetan-3-amina (666 mg, 9,11 mmol, 1,0 eq.) en nitrógeno. La mezcla se agitó durante 3 días a temperatura ambiente en nitrógeno bajo una lámpara LED de 450 nm. La mezcla se concentró a presión reducida

para producir el producto crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con MeOH:DCM (1:12) para proporcionar (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-{6-oxo-2-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-7-il}propanoato de terc-butilo (1,08 g, 32 %) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52-8,62 (m, 1H), 6,70-7,40 (m, 1H), 4,60-4,70 (m, 1H), 4,40-4,59 (m, 3H), 3,75-4,10 (m, 1H), 2,54-2,65 (m, 1H), 2,27-2,39 (m, 1H), 1,80-2,10 (m, 2H), 1,48-1,60 (m, 1H), 1,32-1,47 (m, 18H). LC-MS (ESI, *m/z*): 371 $[M+H]^+$.

A una mezcla de (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-{6-oxo-2-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-7-il}propanoato de terc-butilo (1,08 g, 2,70 mmol, 1,0 eq.) en DCM (30 ml) se añadió ácido trifluoroacético (15 ml). La mezcla se agitó durante 2 días a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para obtener ácido (2S)-2-amino-3-{6-oxo-2-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-7-il}propanoico (578 mg, crudo) como un aceite marrón. LC-MS (ESI, *m/z*): 215 $[M+H]^+$.

A una mezcla de ácido (2S)-2-amino-3-{6-oxo-2-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-7-il}propanoico (578 mg, 2,70 mmol, 1,0 eq.) en DCM (10 ml) se añadieron trietilamina (1,10 g, 10,9 mmol, 4,03 eq.) y dicarbonato de terc-butilo (707 mg, 3,24 mmol, 1,2 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para producir ácido (2S)-2-

[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-{6-oxo-2-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-7-il}propanoico (850 mg, crudo) como un aceite marrón. LC-MS (ESI, *m/z*): 315 $[M+H]^+$.

A una mezcla de ácido (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-{6-oxo-2-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-7-il}propanoico (847 mg, 2,70 mmol, 1,0 eq.) en DMF (15 ml) se le añadió carbonato de potasio (1,2 g, 8,08 mmol, 3,0 eq.) y yoduro de metilo (459 mg, 3,23 mmol, 1,2 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-{6-oxo-2-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-7-il}propanoato de metilo (438 mg, crudo) como un aceite marrón. LC-MS (ESI, *m/z*): 329 $[M+H]^+$.

Una mezcla de metil (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-{6-oxo-2-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-7-il}propanoato (438 mg, 1,33 mmol, 1,0 eq.) en amoníaco (15 ml, 7 M en MeOH) se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con MeOH:DCM (8:92) para proporcionar N-[(1S)-1-carbamoil-2-{6-oxo-2-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-7-

il}etil]carbamato de terc-butilo (180 mg, 40 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51-8,59 (m, 1H), 7,24-7,32 (m, 1H), 6,96-7,05 (s, 1H), 6,86-6,94 (m, 1H), 4,61-4,70 (m, 1H), 4,41-4,57 (m, 3H), 3,74-4,15 (m, 1H), 2,54-2,69 (m, 1H), 2,29-2,39 (m, 1H), 1,70-2,05 (m, 2H), 1,33-1,55 (m, 10H). LC-MS (ESI, *m/z*): 314 $[M+H]^+$.

A una mezcla de N-[(1S)-1-carbamoil-2-{6-oxo-2-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-7-il}etil]carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,319 mmol, 1,0 eq.) en DCM (3 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para producir (2S)-2-amino-3-{2-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-7-il}propanamida (68 mg, crudo) como un aceite marrón. LC-MS (ESI, *m/z*): 214 $[M+H]^+$.

A una mezcla de ácido (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxílico (126 mg, 0,321 mmol, 1,0 eq.) y hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-te-trametiluronio (145 mg, 0,381 mmol, 1,2 eq.) en DMF (3 ml) se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (248 mg, 1,919 mmol, 6,00 eq.) a 0 °C. Después de agitar durante 15 min a 0 °C, se añadió (2S)-2-amino-3-{6-oxo-2-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-7-il}propanamida (68,0 mg, 0,319 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla se purificó mediante columna C18 con CH_3CN/agua (0,05 % NH_4HCO_3+$NH_3.H_2O$, pH~13).

La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-{6-oxo-2-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-7-il}etil]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamato de terc-butilo (100 mg, 52 %) como un residuo blanco. LC-MS (ESI, *m/z*): 588 $[M+H]^+$.

A una mezcla de N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-{6-oxo-2-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-7-il}etil]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamato de terc-butilo (40,0 mg, 0,068 mmol, 1,0 eq.) en DCM (0,9 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró a presión reducida para producir (2S)-2-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-{6-oxo-2-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-7-il}propanamida (34,0 mg, crudo) como un aceite de amarronado. LC-MS (ESI, *m/z*): 488 $[M+H]^+$.

A una mezcla de (2S)-2-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-{6-oxo-2-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-7-il}propanamida (34,0 mg, 0,068 mmol, 1,0 eq.) en DCM (1 ml) se le añadió piridina (22,0 mg, 0,272 mmol, 4,0 eq.) y anhídrido 2,2,3,3,3-

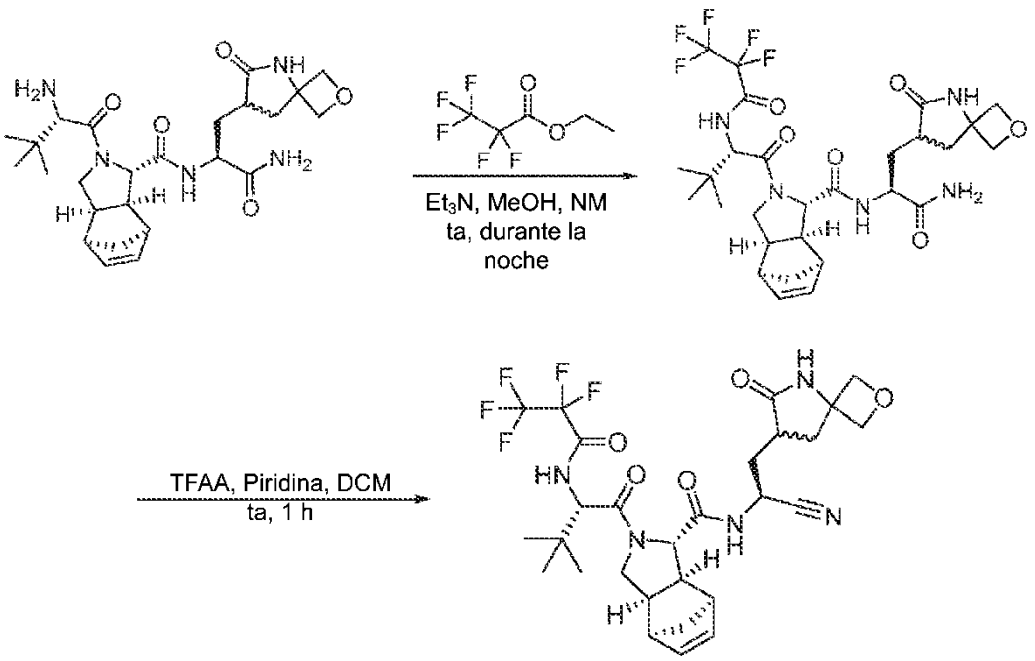
pentafluoropropanoico (38,0 mg, 0,123 mmol, 1,8 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (2 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 2 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 2 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-ciano-2-{6-oxo-2-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-7-il}etil]-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido) butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxamida (30,0 mg, crudo) como un aceite marrón. LC-MS (ESI, *m/z*): 566 $[M+H]^+$.

El (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-ciano-2-{6-oxo-2-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-7-il}etil]-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxamida (30,0 mg) se purificó mediante HPLC preparatoria (Columna: columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 31 % B a 61 % B en 7 min, 61 % B; longitud de onda: 220 nm; TA1 (min): 5,6;) para proporcionar (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-ciano-2-{6-oxo-2-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-7-il}etil]-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxamida (9,8 mg, 19 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,78-8,98 (m, 1H), 8,62-8,75 (m, 1H),

8,36-8,58 (m, 1H), 5,94-6,20 (m, 2H), 4,89-4,99 (m, 1H), 4,61-4,70 (m, 1H), 4,37-4,60 (m, 4H), 3,98-4,15 (m, 1H), 3,58-3,72 (m, 1H), 3,32-3,51 m, 1H), 3,11-3,21 (m, 1H), 2,67-2,99 (m, 4H), 2,51-2,62 (m, 1H), 2,39-2,47 (m, 1H), 1,92-2,33 (m, 1H), 1,67-1,89 (m, 1H), 1,34-1,48 (m, 2H), 0,84-1,06 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 566 $[M+H]^+$.

Ejemplo 107

Compuesto 107



A una mezcla de (2S)-2-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-{6-oxo-2-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-7-il}propanamida (66,0 mg, 0,136 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (4 ml) se le añadieron

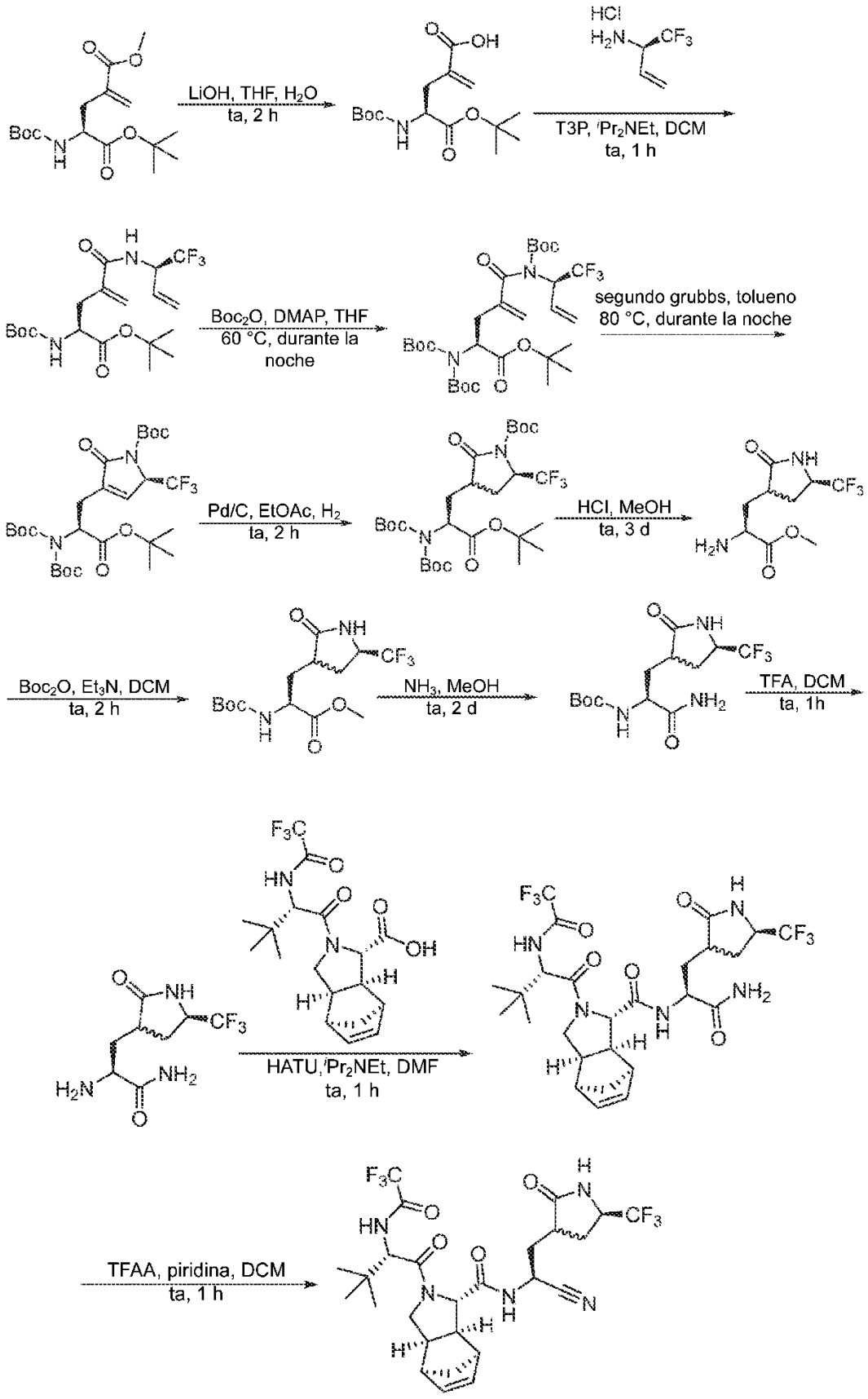
trietilamina (69,0 mg, 0,680 mmol, 5,0 eq.), N-metilimidazol (22,0 mg, 0,272 mmol, 2,0 eq.) y pentafluoropropionato de etilo (261 mg, 1,36 mmol, 10,0 eq.). La mezcla se agitó durante la noche a ta. La reacción se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con MeOH:DCM (7:93) y después se concentró a presión reducida para proporcionar N-[(2S)-1-[(1R, 2S, 3S, 6R, 7S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-{6-oxo-2-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-7-il}etil]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-2,2,3,3,3-pentafluoropropanamida (60,0 mg, 66 %) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, *m/z*): 634 $[M+H]^+$.

A una mezcla de N-[(2S)-1-[(1R,2S,3S,6R,7S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-{6-oxo-2-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-7-il}etil]carbamoil}-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-2,2,3,3,3-pentafluoropropanamida (60,0 mg, 0,095 mmol, 1,0 eq.) en DCM (1 ml) se le añadió piridina (27,0 mg, 0,333 mmol, 3,5 eq.) y anhídrido trifluoroacético (28,0 mg, 0,333 mmol, 1 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (3 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 3 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se

lavaron con salmuera (2 x 3 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 34 % B a 64 % B en 7 min, 64 % B; longitud de onda: 220 nm; TA1 (min): 6,25) para proporcionar (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-ciano-2-{6-oxo-2-oxa-5-azaespiro[3.4]octan-7-ilo}etil]-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropanamido)butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec- 8-eno-3-carboxamida (9,8 mg, 16 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,60-8,96 (m, 2H), 8,08-8,59 (m, 1H), 5,91-6,25 (m, 2H), 4,80-5,03 (m, 1H), 4,60-4,75 (m, 1H), 4,33-4,59 (m, 4H), 3,95-4,20 (m, 1H), 3,60-3,75 (m, 1H), 3,35-3,59 (m, 1H), 2,80-3,00 (m, 2H), 2,60-2,79 (m, 2H), 2,50-2,59 (m,1H), 2,35-2,40 (m, 1H), 1,90-2,34 (m, 2H), 1,65-1,86 (m, 1H), 1,32-1,46 (m, 2H), 0,80-1,02 (m, 9H). LC-MS (ESI, m/z): 616 [M+H]+.

Ejemplo 108

Compuesto 108


LiOH, THF, H2O
ta, 2 h
HCl
T3P, iPr2NEt, DCM
ta, 1 h
Boc2O, DMAP, THF
60 °C, durante la noche
segundo grubbs, tolueno
80 °C, durante la noche
Pd/C, EtOAc, H2
ta, 2 h
HCl, MeOH
ta, 3 d
Boc2O, Et3N, DCM
ta, 2 h
NH3, MeOH
ta, 2 d
TFA, DCM
ta, 1h
HATU, iPr2NEt, DMF
ta, 1 h
TFAA, piridina, DCM
ta, 1 h

A una mezcla de 5-dicloro-2S,-2-benzodiazol-4-carboxilato de metilo (5,00 g, 15,2 mmol, 1,0 eq.) en THF (50 ml):agua (50 ml) se añadió hidróxido de litio (1,09 g, 45,5 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió agua (50 ml), y la mezcla se ajustó a pH = 6 con ácido clorhídrico (1 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se purificó mediante columna C18 con CH_3CN/agua (0,05 % de TFA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (4S)-5-(terc-butoxi)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-metiliden-5-oxopentanoico (2,56 g, 51 %) como un semisólido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,57 (s, 1H), 6,64-7,14 (m, 1H), 6,06-6,13 (m, 1H), 5,60-5,74 (m, 1H), 3,92-4,14 (m, 1H), 2,55-2,67 (m, 1H), 2,37-2,48 (m, 1H), 1,30-1,45 (m, 18H). LC-MS (ESI, *m/z*): 316 $[M+H]^+$.

A una mezcla de clorhidrato de (2R)-1,1,1-trifluorobut-3-en-2-amina (1,33 g, 8,23 mmol, 1,0 eq.) y ácido (4S)-5-(terc-butoxi)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-metiliden-5-oxopentanoico (2,60 g, 8,23 mmol, 1,0 eq.) en DCM (40 ml) se le añadieron N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (4,26 g, 32,9 mmol, 4,0 eq.) y 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforins-2,4,6-trióxido (5,24 g, 8,23 mmol, 1,0 eq., 50 % en

EtOAc). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EtOAc:PE (13:87) para proporcionar (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-{[(2R)-1,1,1-trifluorobut-3-en-2-il]carbamoil}pent-4-enoato de terc-butilo (1,66 g, 45 %) como un semisólido amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 423 $[M+H]^+$.

A una mezcla de (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-{[(2R)-1,1,1-trifluorobut-3-en-2-il]carbamoil}pent-4-enoato de terc-butilo (1,66 g, 3,93 mmol, 1,0 eq.) en THF (40 ml) se le añadió dicarbonato de di-terc-butilo (3,43 g, 15,7 mmol, 4,0 eq.) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (240 mg, 1,96 mmol, 0,5 eq.). La mezcla se agitó durante la noche a 60 °C. La reacción se inactivó con agua (80 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 80 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 80 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto en crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EtOAc:PE (7:93) para proporcionar (2S)-2-[bis(terc-

butoxicarbonil)amino]-4-{[(terc-butoxicarbonil)[(2R)-1,1,1-trifluorobut-3-en-2-il]amino]carbonil}pent-4-enoato de terc-butilo (1,68 g, 67 %) como un aceite amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 423 $[M-200+H]^+$.

A una mezcla de (2S)-2-[bis (terc-butoxicarbonil)amino]-4-{[(terc-butoxicarbonil)[(2R)-1,1,1-trifluorobut-3-en-2-il]amino]carbonil}pent-4-enoato de terc-butilo (1,0 g, 1,61 mmol, 1,0 eq.) en tolueno (100 ml) se le añadió el segundo de Grubbs (409 mg, 0,482 mmol, 0,3 eq.) en nitrógeno. La mezcla se agitó durante la noche a 80 °C. La reacción se inactivó con agua (200 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 200 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EtOAc:PE (11:89) para proporcionar (5R)-3-[(2S)-2-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(terc-butoxi)-3-oxopropil]-2-oxo-5-(trifluorometil)-5H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (580 mg, 56 %) como un semisólido amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 395 $[M-200+H]^+$.

A una mezcla de (5R)-3-[(2S)-2-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(terc-butoxi)-3-oxopropil]-2-oxo-5-(trifluorometil)-5H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 1,68 mmol, 1,0 eq.) en EtOAc (20 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono activado (500 mg). La mezcla

se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente en hidrógeno. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite, y el filtrado se concentró a presión reducida hasta (5R)-3-[(2S)-2-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(terc-butoxi)-3-oxopropil]-2-oxo-5-(trifluorometil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (980 mg, 96 %) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 397 $[M-200+H]^+$.

A una disolución de (5R)-3-[(2S)-2-[bis(terc-butoxicarbonil)amino]-3-(terc-butoxi)-3-oxopropil]-2-oxo-5-(trifluorometil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,335 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (5 ml) se añadió ácido clorhídrico (5 ml, 9 M en agua). La mezcla se agitó durante 3 días a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para obtener propanoato de metilo (2S)-2-amino-3-[(5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)pirrolidin-3-il](85,0 mg, crudo) como un semisólido marrón claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 255 $[M+H]^+$.

A una mezcla de (2S)-2-amino-3-[(5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)pirrolidin-3-il]propanoato de metilo (85,0 mg, 0,334 mmol, 1,0 eq.) en DCM (5 ml) se añadieron dicarbonato de terc-butilo (88,0 mg, 0,401 mmol, 1,2 eq.) y trietilamina (102 mg, 1,00 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre sulfato sódico

anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[(5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)pirrolidin-3-il]propanoato de metilo (100 mg, 75 %) como un aceite marrón claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 255 $[M-Boc+H]^+$.

Una mezcla de metil (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[(5R)-2-oxo-5-(trifluorometil) pirrolidin-3-il]propanoato (100 mg, 0,282 mmol, 1,0 eq.) en amoníaco (3 ml, 7 M en MeOH) se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para producir el producto crudo. El producto bruto se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con MeOH:DCM (6:94) para proporcionar N-[(1S)-1-carbamoil-2-[(5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)pirrolidin-3-il]etil]carbamato de terc-butilo (40,0 mg, 39 %) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, *m/z*): 240 $[M-Boc+H]^+$.

A una mezcla de N-[(1S)-1-carbamoil-2-[(5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)pirrolidin-3-il]etil]carbamato de terc-butilo (40 mg, 0,118 mmol, 1,0 eq.) en DCM (1,5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para obtener (2S)-2-amino-3-[(5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)pirrolidin-3-il]propanamida (28 mg, crudo) como un aceite marrón. LC-MS (ESI, *m/z*): 240 $[M+H]^+$.

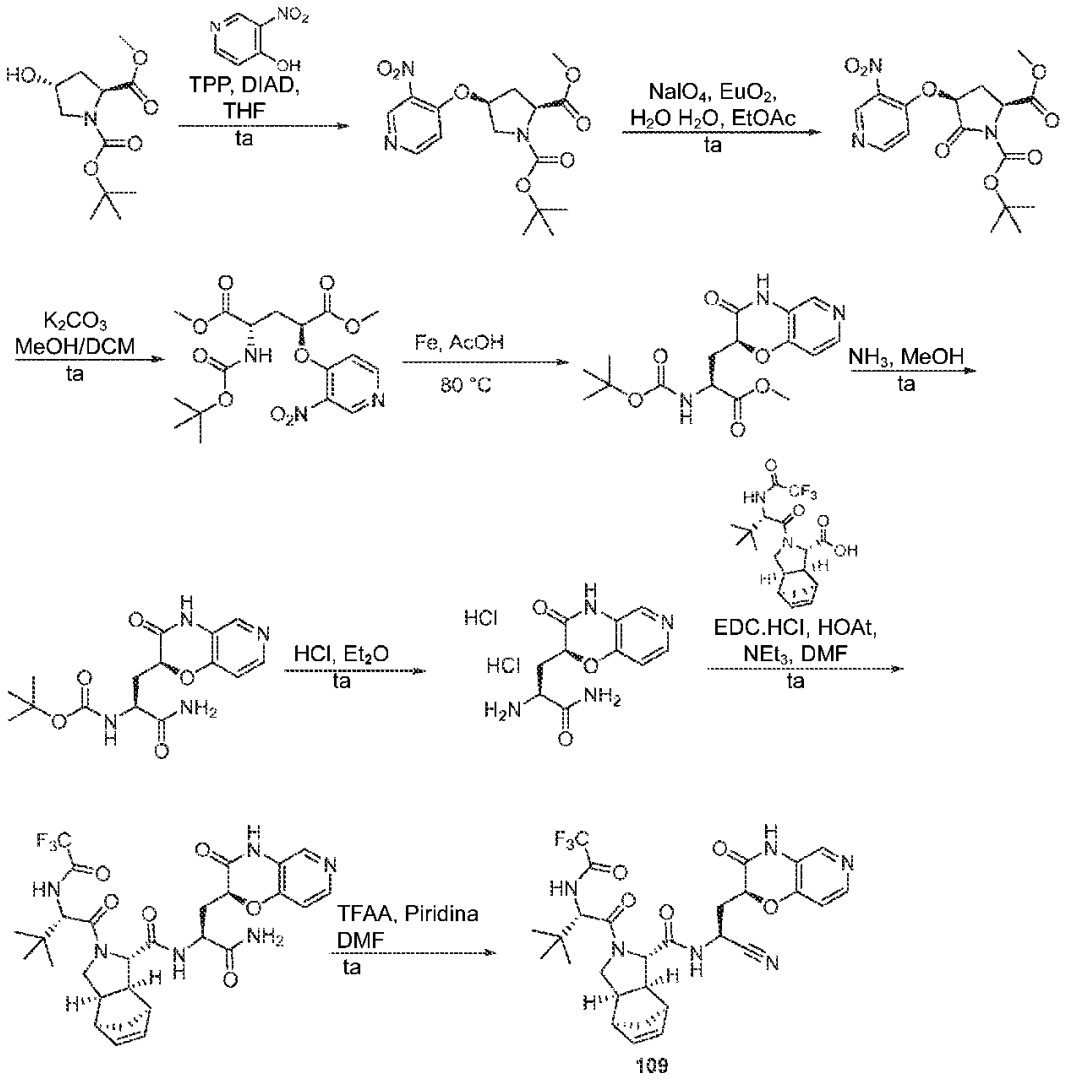
A una mezcla de ácido (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxílico (45,0 mg, 0,117 mmol, 1,0 eq.) y hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-te-trametiluronio (53,0 mg, 0,140 mmol, 1,2 eq.) en DMF (1 ml) se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (91,0 mg, 0,702 mmol, 6,0 eq.) a 0 °C. Después de agitar durante 15 min a 0 °C, se añadió (2S)-2-amino-3-[(5R)-2-oxo-5-(trifluorometil) pirrolidin-3-il]propanamida (28,0 mg, 0,117 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El producto en crudo se purificó mediante columna C18 con CH_3CN/agua (0,05 % de TFA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar (2S)-2-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido) butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(5R)-2-oxo-5-(trifluorometil) pirrolidin-3-il]propanamida (50,0 mg, 58 %) como un sólido marrón claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 610 $[M+H]^+$.

A una mezcla de (2S)-2-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(5R)-2-oxo-5-(trifluorometil)pirrolidin-3-il]propanamida (50,0 mg, 0,082 mmol, 1,0 eq.) en DCM (2 ml) se le añadieron piridina (23,0 mg, 0,287 mmol, 3,5 eq.) y anhídrido

trifluoroacético (26,0 mg, 0,123 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (5 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 5 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 x 150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 37 % B a 67 % B en 7 min, 67 % B; longitud de onda: 254 nm; RT (min): 6,2) para proporcionar (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[(5R)-2-oxo-5-(trifluorometil) pirrolidin-3-il]etil]-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroavcetamido) butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxamida (12,6 mg, 25 %) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, *m/z*): 592 $[M+H]^+$.

Ejemplo 109

Compuesto 109



A una solución de 2-metil (2S, 4R)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) (2,0 g, 8,16 mmol, 1,0 eq.) en THF (20 ml) enfriada a 0 °C se añadieron 3-nitropiridin-4-ol (1,7 g, 12,2 mmol, 1,5 eq.), trifenilfosfina (3,2 g, 12,2 mmol, 1,5 eq.) y DIAD (2,47 ml, 12,2 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con un gradiente

de EA (60 a 100 %) en PE para obtener (2S, 4S)- 4- (3-nitropiridin-4-il) oxi) pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo (2,5 g, 86 %) como un aceite amarillo.

A una disolución de NaIO4 (7,2 g, 34,1 mmol, 5,0 eq.) en agua (15 ml) se añadió Ru2O.H2O (135 g, 1,02 mmol, 0,15 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió una solución de 2-metil (2S,4S)-4-((3-nitropiridin-4-il)oxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) (2,5 g, 6,81 mmol, 1,0 eq.) en EA (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EA (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se diluyeron con IPA (50 ml), se agitaron durante 10 min y se filtraron a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con un gradiente de EA (60 a 100 %) en PE para obtener (2S, 4S)- 4- (3-nitropiridin-4-il) oxi)-5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de 2-metilo de 1- (terc-butilo) (2,3 g, 88 %) como un sólido amarillo pálido.

A una solución de 2-metil (2S,4S)-4-((3-nitropiridin-4-il)oxi)-5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) (2,3 g, 6,04 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (11,5 ml) y DCM (11,5 ml) enfriada a 0 °C se añadió K_2CO_3 (83 mg, 0,603 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las fases

orgánicas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH (1 a 10 %) en DCM para obtener (2S,4S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-((3-nitropiridin-4-il)oxi)pentanodioato de dimetilo (2,0 g, 80 %) como un sólido blanco.

A una solución de (2S, 4S)-2-((terc-butoxicarbonil) amino)-4-((3-nitropiridin-4-il) oxi) pentanodioato de dimetilo (2,0 g, 4,84 mmol, 1,0 eq.) en ácido acético (20 ml) se le añadió Fe (1,35 g, 24,2 mmol, 5,0 eq.). La mezcla se calentó 80 °C durante 2 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se basificó con $NaHCO_3$ sat. y se extrajo con EA (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH (1 a 10 %) en DCM para obtener (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-((S)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-2-il)propanoato (1,4 g, 82 %) como un sólido blanco.

Una solución de (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-((S)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-2-il)propanoato de metilo (500 mg, 1,42 mmol, 1,0 eq.) en 7 M NH_3 en MeOH (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas en un tubo

sellado. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna X-SELECT-C18, 19*250 mm, 5 µm; Fase móvil A: 10 mM NH_4HCO_3 en agua, fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 17 ml/min; Gradiente: 2 % B a 40 % B en 8 min) para proporcionar ((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-2-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo (300 mg, 63 %) como un sólido blanquecino.

Una solución de ((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-2-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo (200 mg, 0,595 mmol, 1,0 eq.) en 2 M HCl en Et2O (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar dihidrocloruro de (S)-2-amino-3-((S)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-2-il)propenamida (150 mg, 82 %) como un sólido blanco.

A una solución de ácido (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (150 mg, 0,386 mmol, 1,0 eq.) en DMF (1,5 ml) enfriada a 0 °C se le añadió diclorhidrato de (S)-2-amino-3-((S)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-2-il)propanamida (104 mg, 0,364 mmol, 0,9 eq.), EDC•HCl (147 mg, 0,772 mmol, 2,0 eq.), HOAt (52 mg, 0,386 mmol, 1,0 eq.) y NEt_3 (0,16 ml, 1,16 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se

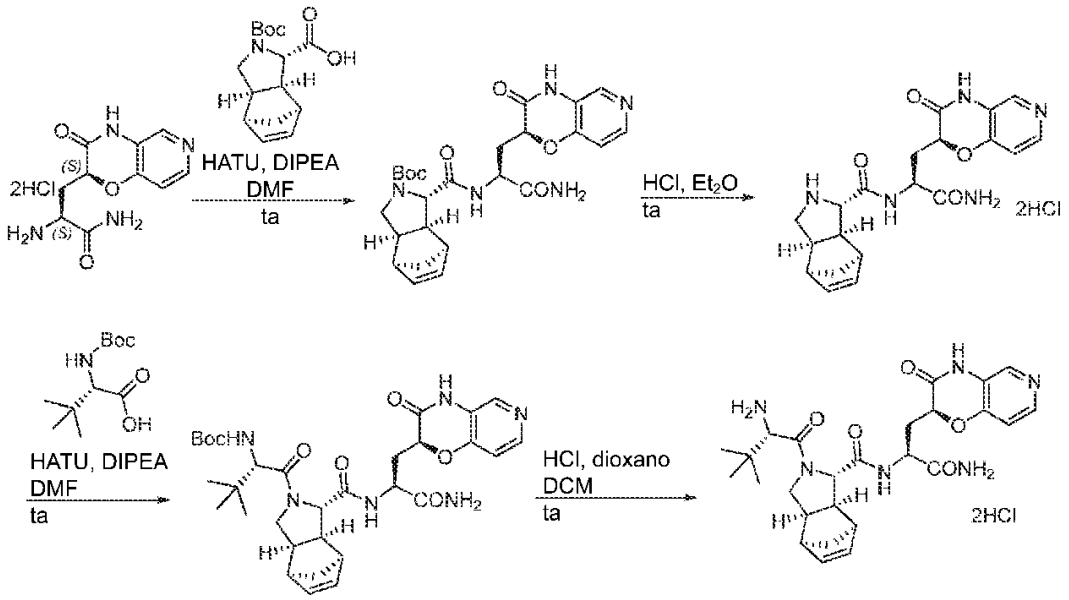
diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EA (2 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 5 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en C18 usando un gradiente de ACN (20 a 40 %) en TFA al 0,01 % en agua para proporcionar (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-2-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacet amido) butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (150 mg, 64 %) como un sólido blanco.

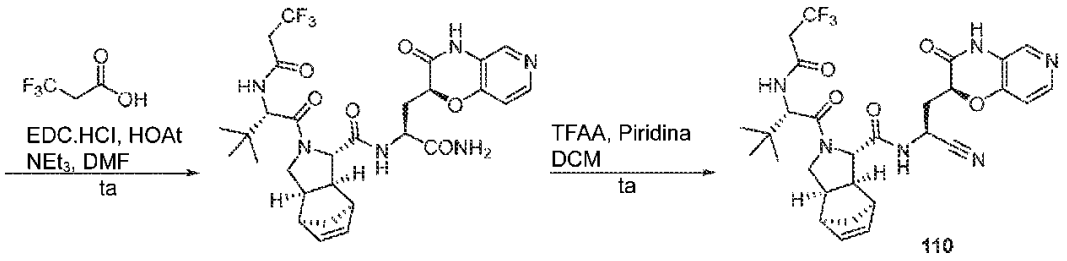
A una solución de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-2-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (150 mg, 0,247 mmol, 1,0 eq.) en DMF (1,5 ml) se le añadieron piridina (0,05 ml, 0,742 mmol, 3,0 eq.) y TFAA (0,06 ml, 0,495 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EA (2 x 5 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 5 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna KROMOSIL-C18, 25*250 mm, 7 µm; Fase móvil A: 10 mM NH_4HCO_3 en agua, fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 22 ml/min; Gradiente: 0 %

B a 70 % B en 8 min) para proporcionar (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-ciano-2-((S)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-2-il)etil)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (70 mg, 48 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, 363K, DMSO-d_6) δ 8,50-9,10 (m, 3H), 8,09 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 6,87-6,93 (m, 1H), 5,97-6,20 (m, 2H), 4,90-5,08 (m, 1H), 4,70-4,82 (m, 1H), 4,43-4,48 (m, 1H), 3,99-4,16 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,37-3,47 (m, 1H), 3,01-3,22 (m, 1H), 2,88-2,96 (m, 2H), 2,73-2,85 (m, 1H), 2,50-2,57 (m, 1H), 2,32-2,40 (m, 1H), 1,37-1,44 (m, 2H), 0,82-0,91 (m, 9H). LCMS (ESI, m/z): 589 $[M+H]^+$.

Ejemplo 110

Compuesto 110





A una solución de ácido (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-(terc-butoxicarbonil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (150 mg, 0,537 mmol, 1,0 eq.) en DMF (1,5 ml) enfriada a 0 °C se le añadió diclorhidrato de (S)-2-amino-3-((S)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-2-il)propanamida (152 mg, 0,645 mmol, 1,2 eq.), DIPEA (0,22 ml, 1,34 mmol, 2,5 eq.) y HATU (306 mg, 0,805 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EA (2 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 5 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH (1 a 10 %) en DCM para producir (1S,3aR,4S,7R,7aS)-1-(((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-2-il)propan-2-il)carbamoil)-1,3,3a, 4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-metanoisoindol-2-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 56 %) como un sólido blanco.

Una solución de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-1-(((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-2-il)propan-2-il)carbamoil)-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-metanoisoindol-2-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,301 mmol, 1,0 eq.) en 2M HCl en Et_2O (2,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar cuantitativamente diclorhidrato de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-2-il)propan-2-il)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida como un sólido blanco.

A una solución de diclorhidrato de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-2-il)propan-2-il)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (150 mg, 0,393 mmol, 1,0 eq.) en DMF (1,5 ml) enfriada a 0 °C se le añadieron ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoico (109 mg, 0,471 mmol, 1,2 eq.), DIPEA (0,17 ml, 0,982 mmol, 2,5 eq.) y HATU (223 mg, 0,589 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EA (2 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 5 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con un

gradiente de MeOH (1 a 10 %) en DCM para obtener (S)- 1-(1S,3aR,4S,7R,7aS)- 1- ((S)-1-amino-1-oxo- 3- (S)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-2-il)propan-2-il) carbamoil)-1,3,3a, 4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-metanoisoindol-2-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il) carbamato de terc-butilo (60 mg, 33 %) como un sólido blanco.

A una solución de ((S)-1-((1S,3aR,4S,7R,7aS)-1-(((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-2-il)propan-2-il)carbamoil)-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-metanoisoindol-2-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo (60 mg, 0,098 mmol, 1,0 eq.) en DCM (0,6 ml) enfriada a 0 °C se le añadió 4 N HCl en dioxano (0,09 ml, 0,393 mmol, 4,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar diclorhidrato de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-2-il)propan-2-il)-2-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida como un sólido blanco.

A una solución de clorhidrato de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-2-il)propan-2-il)-2-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (60 mg, 0,110 mmol, 1,0 eq.) en DMF (0,6 ml) enfriado a 0 °C se

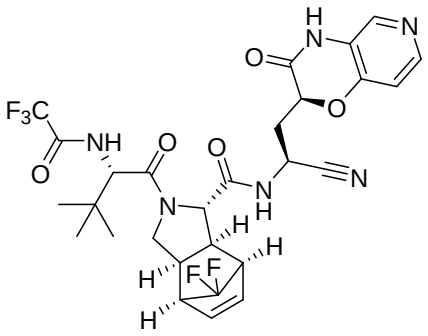
añadió ácido 3,3,3-ttrifluoropropanoico (21 mg, 0,165 mmol, 1,5 eq.), EDC●HCl (42 mg, 0,220 mmol, 2,0 eq.), HOAt (15 mg, 0,110 mmol, 1,0 eq.) y NEt_3 (0,04 ml, 0,330 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EA (2 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 5 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH (1 a 10 %) en DCM para producir (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-2-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(3,3,3-trifluoropropan amido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (30 mg, 50 %) como un sólido blanco.

A una solución de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-2-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(3,3,3-trifluororopanamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (30 mg, 0,048 mmol, 1,0 eq.) en DCM (0,3 ml) enfriado a 0 °C se añadieron piridina (0,008 ml, 0,105 mmol, 2,2 eq.) y TFAA (0,007 ml, 0,052 mmol, 1,1 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EA (2 x 5 ml). Las fases

orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 5 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna X-SELECT-C18, 19*150 mm, 5 µm; Fase móvil A: 10 mM NH_4HCO_3 en agua, fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 17 ml/min; Gradiente: 0 % B a 70 % B en 8 min) para proporcionar (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-ciano-2-((S)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-2-il)etil)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(3,3,3-trifluoropropanamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (15 mg, 52 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, 363K, DMSO-d_6) δ 10,67-10,77 (br. s., 1H), 8,65 (d, 1H), 8,14-8,07 (m, 2H), 7,79-8,00 (m, 1H), 6,86-6,97 (m, 1H), 5,93-6,21 (m, 2H), 4,96-5,12 (m, 1H), 4,73-4,99 (m, 1H), 4,19-4,47 (m, 1H), 3,96-4,16 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,16-3,38 (m, 2H), 3,03 (m, 1H), 2,89-2,98 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,52-2,60 (m, 1H), 2,33-2,41 (m, 1H), 1,37-1,46 (m, 2H), 0,73-0,90 (m, 9H). LCMS (ESI, m/z): 603 $[M+H]^+$.

Ejemplo 111

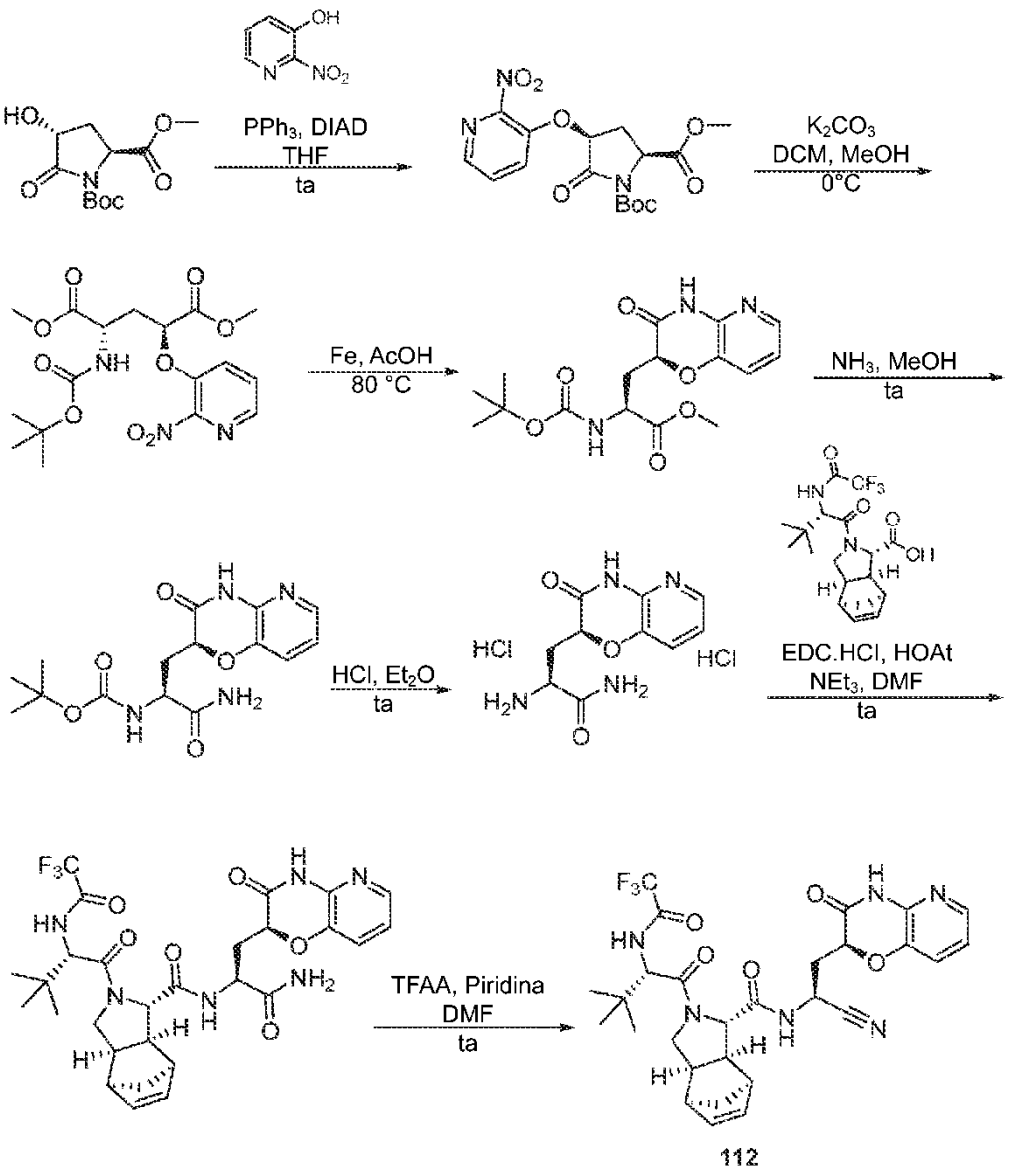
Compuesto 111



El compuesto 111 se preparó de manera similar como se describe para el Compuesto 82 usando diclorhidrato de (S)-2-amino-3-((S)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[4,3-b][1,4]oxazin-2-il)propanamida en lugar de (2S)-2-amino-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida. ^{1}H NMR (500 MHz, 364K, DMSO-d_6) δ 10,70 (br. s., 1H), 8,58-8,86 (m, 2H), 8,03-8,15 (m, 2H), 6,82-7,05 (m, 1H), 6,04-6,37 (m, 2H), 4,87-5,09 (m, 1H), 4,67-4,89 (m, 1H), 4,28-4,53 (m, 1H), 4,11-4,26 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,42-3,64 (m, 1H), 3,22-3,41 (m, 1H), 3,09-3,21 (m, 2H), 2,88-2,96 (m, 1H), 2,42-2,59 (m, 1H), 2,32-2,43 (m, 1H), 0,76-1,01 (m, 9H). LCMS (ESI, m/z): 625 $[M+H]^+$.

Ejemplo 112

Compuesto 112



112

A una solución de 2-metil (2S, 4R)-4-hidroxi-5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) (1,2 g, 4,63 mmol, 1,0 eq.) en THF (20 ml) enfriada a 0 °C se le añadieron 2-nitropiridin-3-ol (648 mg, 4,63 mmol, 1,0 eq.), trifenilfosfina (1,8 g, 6,95 mmol, 1,5 eq.) y DIAD (1,36 ml, 6,95 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía

ultrarrápida en gel de sílice con un gradiente de EA (60 a 100 %) en PE para obtener (2S, 4S)- 4- (2-nitropiridin-3-il) oxi)-5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de 2-metilo de 1- (terc-butilo) (1 g, 56 %) como un aceite amarillo.

A una solución de 2-metil (2S,4S)-4-((2-nitropiridin-3-il)oxi)-5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) (950 mg, 2,49 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (10 ml) y DCM (10 ml) enfriada a 0 °C se añadió K_2CO_3 (34 mg, 0,249 mmol, 0,1 eq.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió agua (20 ml) y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH (1 a 10 %) en DCM para obtener (2S,4S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-((2-nitropiridin-3-il)oxi)pentanodioato de dimetilo (900 mg, 80 %) como un sólido blanco.

A una solución de (2S, 4S)-2-((terc-butoxicarbonil) amino)-4-((2-nitropiridin-3-il)oxi) pentanodioato de dimetilo (850 mg, 2,06 mmol, 1,0 eq.) en ácido acético (10 ml) se le añadió Fe (576 mg, 10,3 mmol, 5,0 eq.). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se trató con $NaHCO_3$ sat. y se extrajo con EA (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron

y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH (1 a 10 %) en DCM para obtener (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-((S)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-2-il)propanoato (550 mg, 76 %) como un sólido blanco.

Una solución de (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-((S)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-2-il)propanoato de metilo (500 mg, 1,42 mmol, 1,0 eq.) en 7 M NH_3 en MeOH (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas en un tubo sellado. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna Sunfire-C18, 19*150 mm, 5 µm; Fase móvil A: 10 mM NH_4HCO_3 en agua, fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 17 ml/min; Gradiente: 20 % B a 55 % B en 8 min) para proporcionar ((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-2-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo (300 mg, 63 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,25 (s, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,06-7,25 (d, 2H), 7,00 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 2,05-2,10 (m, 2H), 1,37 (s, 9H). LCMS (ESI, m/z): 337 $[M+H]^+$.

Una solución de ((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-2-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo (250 mg, 0,744 mmol, 1,0 eq.) en 2 M HCl en Et2O (5 ml) se agitó a temperatura ambiente

durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar dihidrocloruro de (S)-2-amino-3-((S)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-2-il)propenamida (150 mg, 85 %) como un sólido blanco.

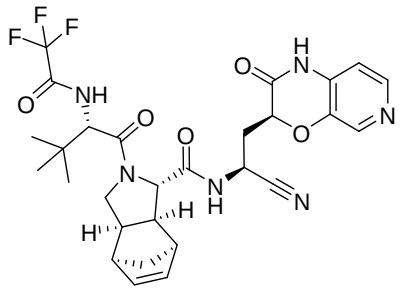
A una solución de ácido (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (120 mg, 0,309 mmol, 1,0 eq.) en DMF (1,2 ml) enfriada a 0 °C se le añadió diclorhidrato de (S)-2-amino-3-((S)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-2-il)propanamida (87,5 mg, 0,371 mmol, 1,2 eq.), EDC•HCl (141 mg, 0,741 mmol, 2,0 eq.), HOAt (42 mg, 0,309 mmol, 1,0 eq.) y NEt_3 (0,17 ml, 1,236 mmol, 4,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EA (2 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 5 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en C18 usando un gradiente de ACN (20 a 40 %) en FA al 0,01 % en agua para proporcionar (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido [3,2-b] [1,4] oxazin-2-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (140 mg, 64 %) como un sólido blanco.

A una solución de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-2-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (140 mg, 0,231 mmol, 1,0 eq.) en DMF (1,4 ml) se le añadieron piridina (0,06 ml, 0,693 mmol, 3,0 eq.) y TFAA (0,1 ml, 0,462 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EA (2 x 5 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 5 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna X-SELECT-C18, 19*150 mm, 5 µm; Fase móvil A: 10 mM NH_4HCO_3 en agua, fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 17 ml/min; Gradiente: 10 % B a 70 % B en 8 min) para proporcionar (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-ciano-2-((S)-3-oxo-3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-2-il)etil)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (45 mg, 46 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, 363K, DMSO-d_6) δ 11,0 (br. s., 1H), 8,57-8,80 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 7,22-7,32 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 5,96-6,20 (m, 2H), 4,76-5,11 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,98-4,18 (m, 1H), 3,65 (t, 1H), 3,37-3,47 (m, 1H), 3,02-3,23 (m, 1H), 2,80-2,96 (m, 2H), 2,76 (m,

1H), 2,49-2,56 (m, 1H), 2,28-2,36 (m, 1H), 1,37-1,48 (m, 2H), 0,77-0,90 (m, 9H). LCMS (ESI, m/z): 589 $[M+H]^+$.

Ejemplo 113

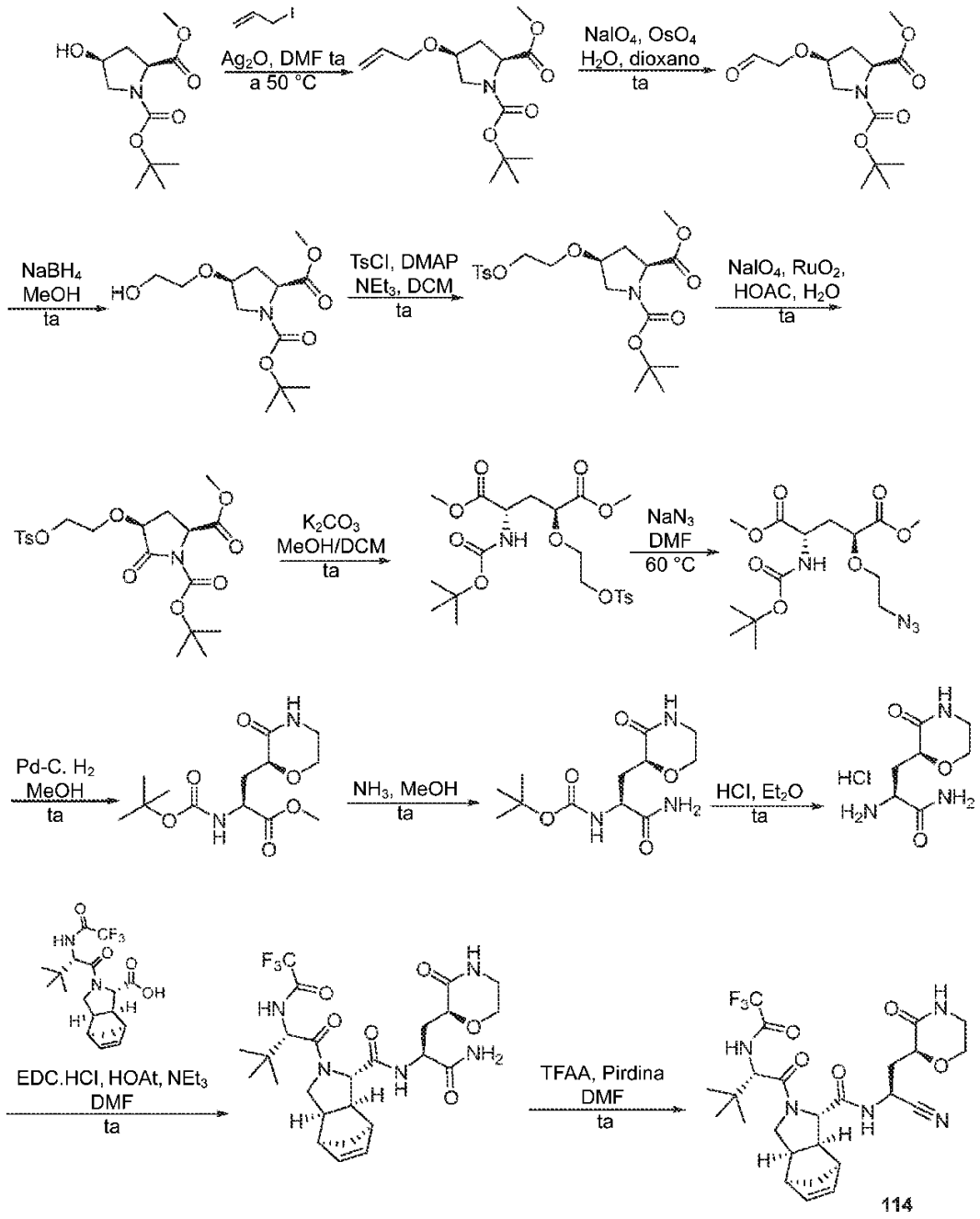
Compuesto 113



El Compuesto 113 se preparó de manera similar como se describe para el Compuesto 112 usando 44-nitropiridin-3-ol en lugar de 2-nitropiridin-3-ol. ^{1}H NMR (400 MHz, 363K, DMSO-d_6) δ 10,95 (br. s., 1H), 8,63-8,82 (m, 2H), 8,06-8,25 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 5,95-6,21 (m, 2H), 4,87-5,13 (m, 1H), 4,65-4,85 (m, 1H), 4,39-4,52 (m, 1H), 3,97-4,20 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,36-3,50 (m, 1H), 3,02-3,23 (m, 1H), 2,81-2,96 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,44-2,60 (m, 1H), 2,23-2,41 (m, 1H), 1,36-1,47 (m, 2H), 0,76-0,93 (m, 9H). LCMS (ESI, m/z): 589 $[M+H]^+$.

Ejemplo 114

Compuesto 114



A una solución de 2-metil (2S,4S)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) (2,0 g, 8,16 mmol, 1,0 eq.) en DMF (20 ml) se añadieron Ag_2O (5,6 g, 24,5 mmol, 3,0 eq.) y yoduro de alilo (2,24 ml, 24,5 mmol, 3,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y se calentó a 50 °C durante 5

horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EA (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (3 x 50 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con un gradiente de EA (10 a 15 %) en PE para obtener (2S, 4S)-4- (aliloxi) pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1- (terc-butil) 2-metilo (2,1 g, 91 %) como un aceite incoloro.

A una solución de (2S,4S)-4-(aliloxi)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 2-metilo de 1-(terc-butilo) (2,1 g, 7,39 mmol, 1,0 eq.) en dioxano (20 ml) se le añadieron 2,5 % de OsO_4 in tBuOH (0,2 ml) y una solución de $NaIO_4$ (3,16 g, 14,8 mmol, 2,0 eq.) en agua (20 ml) durante 10 min. La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EA (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con un gradiente de EA (40 a 50 %) en PE para obtener (2S, 4S)-4- (2-oxoetoxi) pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 2-metilo de 1- (terc-butilo) (1,25 g, 60 %) como un aceite incoloro.

A una disolución de 2-metil (2S,4S)-4-(2-oxoetoxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butilo)

(1,2 g, 4,21 mmol, 1,0 eq.) en metanol (12 ml) enfriado a 0 °C se le añadió NaBH4 (160 mg, 4,21 mmol, 1,0 eq.) en porciones La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua helada (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH (5 a 10 %) en DCM para obtener 2-metil (2S,4S)-4-(2-hidroxietoxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) (1,1 g, 91 %) como un aceite incoloro.

A una solución de (2S,4S)-4-(2-hidroxietoxi)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 2-metilo de 1-(terc-butilo) (1,1 g, 3,80 mmol, 1,0 eq.) en DCM (22 ml) enfriada a 0 °C se añadió NEt_3 (1,6 ml, 11,4 mmol, 3,0 eq.), DMAP (46 mg, 0,376 mmol, 0,1 eq.) y TsCl (1,45 g, 7,61 mmol, 2,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se lavó con agua helada (10 ml). Se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con un gradiente de EA (40 a 45 %) en PE para obtener (2S, 4S)- 4-

(2- (tosiloxi) etoxi) pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butil) 2-metilo (1,4 g, 83 %) como un aceite incoloro.

A una solución de NaIO4 (10,1 g, 47,4 mmol, 15,0 eq.) en agua (20 ml) se añadió $RuO_2 \bullet H_2O$ (84 mg, 0,632 mmol, 0,2 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió una solución de 2-metil (2S,4S)-4-(2-(tosiloxi)etoxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) (1,4 g, 3,16 mmol, 1,0 eq.) en EA (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua helada (20 ml). Se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EA (2 x 30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con un gradiente de EA (40 a 45 %) en PE para obtener (2S, 4S)-5-oxo- 4- (2-(tosiloxi) etoxi) pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1- (terc-butil) 2-metilo (770 mg, 55 %) como un aceite incoloro.

A una solución de 2-metil (2S,4S)-5-oxo-4-(2-(tosiloxi)etoxi)pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) (550 mg, 1,20 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (2,75 ml) y DCM (2,75 ml) enfriada a 0 °C se le añadió K_2CO_3 (33 mg, 0,239 mmol, 0,2 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (10 ml) y las fases se separaron. Se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron

sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (2S, 4S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(2-tosiloxi)etoxi) pentanodioato de dimetilo (570 mg) como un aceite.

A una solución de (2S,4S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(2-tosiloxi)etoxi)pentanodioato de dimetilo (570 mg, 1,16 mmol, 1,0 eq.) en DMF (5 ml) se le añadió NaN_3 (151 mg, 2,33 mmol, 2,0 eq.). La mezcla se calentó a 60 °C durante 2 h. Tras enfriar hasta rt, se diluyó con agua helada (10 ml) y se extrajo con EA (2 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice usando un gradiente de EA (25 a 30 %) en PE para obtener (2S,4S)-2-(2-azidoetoxi)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)pentanodioato de dimetilo (360 mg, 85 %) como un aceite incoloro.

A una solución de (2S,4S)-2-(2-azidoetoxi)-4-((terc-butoxicarbonil)amino)pentanodioato de dimetilo (360 mg, 0,999 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (10 ml) se le añadió Pd/C al 10 % (70 mg, 50 % húmedo). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de H_2 durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de celite. El sólido se lavó con DCM (10 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH (2 a 5 %) en DCM

para proporcionar (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-((S)-3-oxomorfolin-2-il)propanoato de metilo (225 mg, 74 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,05 (bs, 1H), 5,37 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,17 (dd, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,74 (m, 4H), 3,61 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,36-2,42 (m, 1H), 2,21-2,26 (m, 1H), 1,44 (s, 9H). LCMS (ESI, m/z): 303 $[M+H]^+$.

Una solución de (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-((S)-3-oxomorfolin-2-il)propanoato de metilo (225 mg, 0,733 mmol, 1,0 eq.) en 7 M NH_3 en metanol (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas en un tubo sellado. La mezcla se concentró a presión reducida para producir ((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-3-oxomorfolin-2-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo (200 mg, 93 %) como un sólido blanquecino.

Una solución de ((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-3-oxomorfolin-2-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,595 mmol, 1,0 eq.) en 2 M HCl en Et_2O (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para producir clorhidrato de (S)-2-amino-3-((S)-3-oxomorfolin-2-il)propanamida (62 mg, 95 %) como un sólido blanco.

A una solución de ácido (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (130 mg, 0,335 mmol, 1,0 eq.) en DMF (1,3 ml) enfriada a 0 °C se le añadió clorhidrato de (S)-2-amino-3-

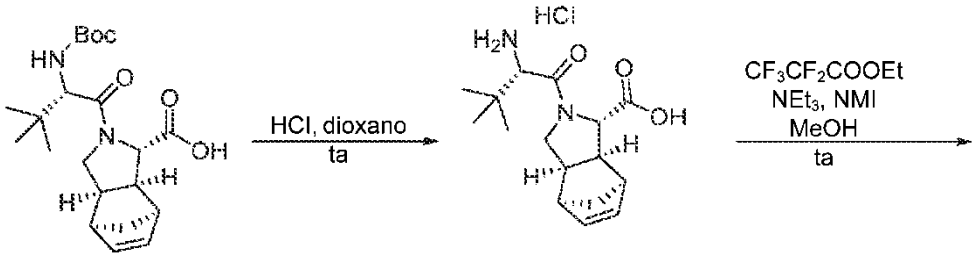
((S)-3-oxomorfolin-2-il)propanamida (64 mg, 0,335 mmol, 1,0 eq.), EDC●HCl (130 mg, 0,678 mmol, 2,0 eq.), HOAt (44 mg, 0,335 mmol, 1,0 eq.) y NEt_3 (0,22 ml, 1,67 mmol, 5,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EA (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente de MeOH (5 a 6 %) en DCM para producir (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-3-oxomorfolin-2-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (120 mg, 65 %) como un sólido blanco.

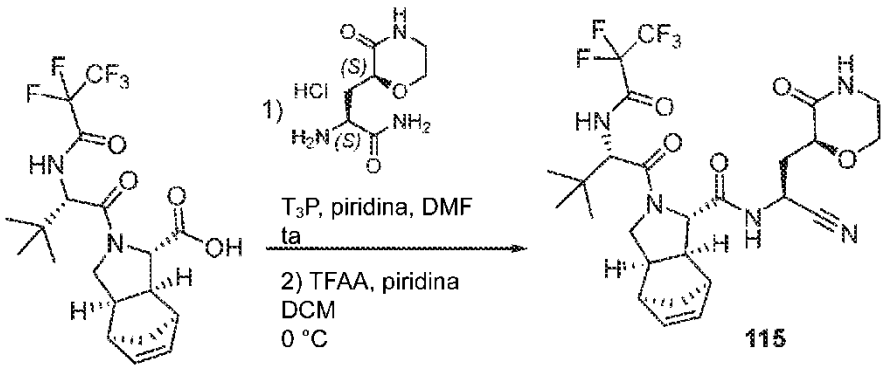
A una solución de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-3-oxomorfolin-2-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (100 mg, 0,179 mmol, 1,0 eq.) en DMF (1 ml) se le añadieron piridina (0,04 ml, 0,537 mmol, 3,0 eq.) y TFAA (0,028 ml, 0,359 mmol, 2,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EA (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 5 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a

presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna SUNFIRE-C18, 19*150 mm, 5 µm; Fase móvil A: 10 mM NH_4HCO_3 en agua, fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 18 ml/min; Gradiente: 10 % de B a 60 % de B en 8 min) para producir (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-ciano-2-((S)-3-oxomorfolin-2-il)etil)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2,-trifluoroacetamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (65 mg, 67 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, 364K, DMSO-d_6) δ 8,09-8,80 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 5,94-6,22 (m, 2H), 4,86 (m, 1H), 4,44-4,74 (m, 1H), 4,01-4,24 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,57-3,77 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,12-3,24 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,80-2,95 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,07-2,21 (m, 1H), 1,36-1,46 (m, 2H), 0,88-0,97 (m, 9H). LCMS (ESI, m/z): 540 $[M+H]^+$.

Ejemplo 115

Compuesto 115





Una mezcla de ácido (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (770 mg, 1,96 mmol, 1,0 eq.) en 4 N de HCl en dioxano (4 ml) se agitó a ta durante 4 horas. La mezcla se concentró A presión reducida para proporcionar cuantitativamente clorhidrato de ácido (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico como un sólido blanquecino.

A una solución de clorhidrato de ácido (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (100 mg, 0,304 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (1 ml) enfriada a 0 °C se le añadió 2,2,3,3,3-pentafluoropropanoato de etilo (292 mg, 1,52 mmol, 5,0 eq.), NEt_3 (0,21 ml, 1,52 mmol, 5,0 eq.) y 1-metilimidazol (0,05 ml, 1,03 mmol, 2,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de enfriar a 0 °C, la mezcla se acidificó mediante la adición de 1N HCl hasta pH = 2, se diluyó con agua (0,5 ml)

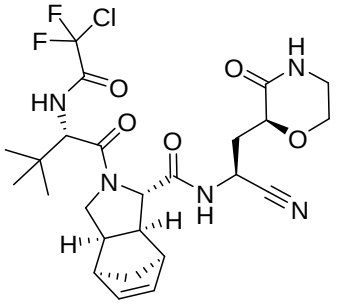
y se añejó a 0 °C durante la noche. El precipitado se filtró, se lavó con agua fría y se secó a presión reducida para producir ácido (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropanamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (60 mg, 45 %) como un sólido blanquecino.

A una solución de ácido (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropanamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (100 mg, 0,228 mmol, 1,0 eq.) en DMF (1,0 ml) enfriada a 0 °C se le añadió clorhidrato de (S)-2-amino-3-((S)-3-oxomorfolin-2-il)propanamida (66 mg, 0,297 mmol, 1,3 eq.), piridina (0,18 ml, 2,28 mmol, 10,0 eq.) y 50 % de T_3P en EA (0,54 ml, 0,912 mmol, 4,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. Se añadió agua fría (5 ml) y las fases se separaron. Se extrajo la fase acuosa con EA (4 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y $NaHCO_3$ sat., se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (1 ml) y se enfrió a 0 °C. Después de la adición de piridina (0,035 ml, 0,435 mmol, 2,2 eq.) y TFAA (0,030 ml, 0,217 mmol, 1,1 eq.), la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadió agua (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EA

(5 x 5 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con $NaHCO_3$ sat. (2 ml), se lavó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparatoria (columna: Columna SUNFIRE-C18, 19*150 mm, 5 µm; Fase móvil A: 10 mM NH_4HCO_3 en agua, fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 17 ml/min; Gradiente: 20 % de B a 55 % de B en 9 min) para producir (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-ciano-2-((S)-3-oxomorfolin-2-il)etil)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,3,3,3 pentafluoropropanamido)butanoil)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (40 mg, 30 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, 363K, DMSO-d_6) δ 8,38-8,68 (m, 2H), 7,72 (br. s., 1H), 5,92-6,22 (m, 2H), 4,63-4,91 (m, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,99-4,21 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,58-3,76 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,29-3,40 (m, 1H), 3,11-3,24 (m, 1H), 3,00-3,10 (m, 1H), 2,81-2,96 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,31-2,42 (m, 1H), 2,08-2,23 (m, 1H), 1,36-1,46 (m, 2H), 0,87-1,02 (m, 9H). LCMS (ESI, m/z): 590 $[M+H]^+$.

Ejemplo 116

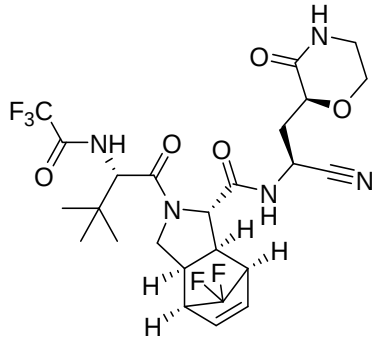
Compuesto 116



El compuesto 116 se preparó de forma similar a la descrita para el compuesto 115 usando 2-cloro-2,2-difluoroacetato de metilo en lugar de 2,2,3,3,3-pentafluoropropanoato de etilo. ^{1}H NMR (500 MHz, 363K, DMSO-d_6) δ 8,19-8,71 (m, 2H), 7,61-7,85 (br. s., 1H), 5,92-6,23 (m, 2H), 4,65-4,94 (m, 1H), 4,37-4,61 (m, 1H), 3,97-4,24 (m, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,57-3,74 (m, 2H), 3,41-3,56 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,12-3,24 (m, 1H), 3,00-3,10 (m, 1H), 2,65-2,95 (m, 3H), 2,38 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,30-1,48 (m, 2H), 0,77-1,09 (m, 9H). LCMS (ESI, m/z): 556 $[M+H]^+$.

Ejemplo 117

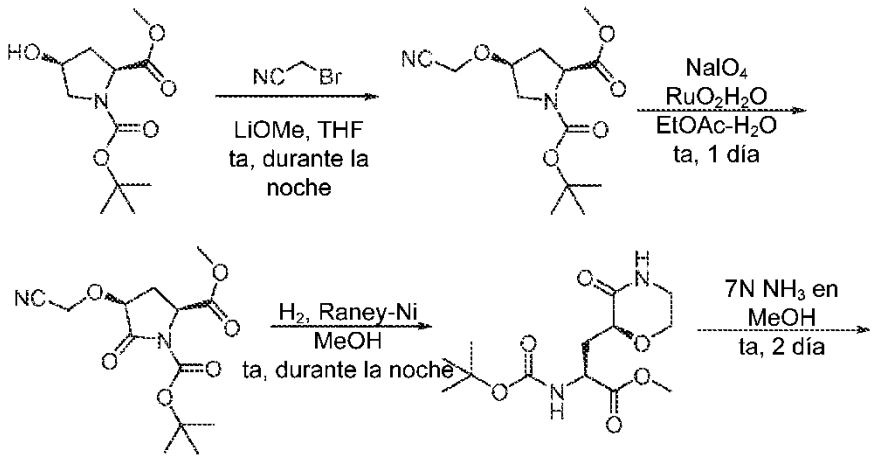
Compuesto 117

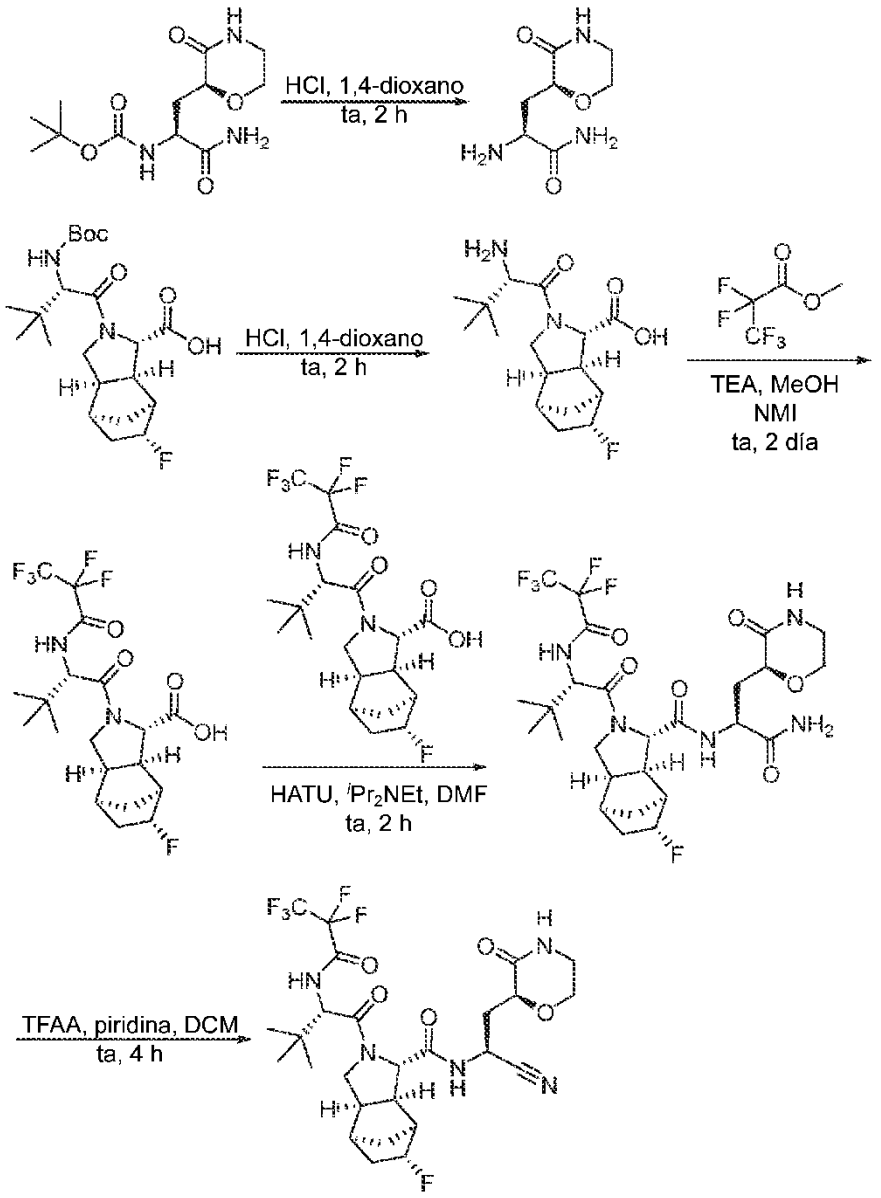


El Compuesto 117 se preparó de manera similar como se describe para el Compuesto 82 usando clorhidrato de (S)-2-amino-3-((S)-3-oxomorfolin-2-il)propanamida en lugar de (2S)-2-amino-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida. ^{1}H NMR (500 MHz, 363K, DMSO-d_6) δ 8,22-8,82 (m, 2H), 7,72 (br. s., 1H), 6,07-6,33 (m, 2H), 4,66-4,91 (m, 1H), 4,32-4,52 (m, 1H), 4,13-4,25 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,57-3,77 (m 3H), 3,39-3,51 (m, 2H), 3,08-3,31 (m, 3H), 2,86-2,94 (m, 1H), 2,33-2,46 (m, 1H), 2,09-2,22 (m, 1H), 0,86-1,01 (m, 9H). LCMS (ESI, m/z): 576 $[M+H]^+$.

Ejemplo 118

Compuesto 118





A una mezcla de 2-metil (2S,4S)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) (10,0 g, 40,8 mmol, 1,0 eq.) en THF seco (100 ml) se añadieron acetonitrilo bromado (17,0 g, 143 mmol, 3,5 eq.) y metanolato de litio (5,29 g, 143 mmol, 3,5 eq.). La mezcla se agitó durante la noche a ta. La reacción se monitoreó mediante LC-MS, quedó algo del 2-metil (2S,4S)-

4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) (<15 % (PDA)). Se añadió otro lote de metanolato de litio (2,26 g, 61,2 mmol, 1,5 eq.) y bromo acetonitrilo (7,28 g, 61,2 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó a durante 3 horas. La mezcla se inactivó con agua helada (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 400 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 80 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto en crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (50 % -75 %) para proporcionar 2-metil (2S,4S)-4-(cianometoxi) pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) (6,0 g, 52 %) como un aceite amarillo claro (se volvió sólido durante el almacenamiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,17-4,53 (m, 4H), 3,46-3,83 (m, 5H), 2,24-2,51 (m, 2H), 1,31-1,55 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 185 $[M\text{-}Boc+H]^+$.

A una solución agitada de peryodato de sodio (13,4 g, 63,3 mmol, 3,0 eq. en agua (15 ml) a temperatura ambiente se le añadió óxido de rutenio(IV) hidratado (1,43 g, 9,50 mmol, 0,15 eq.). La mezcla se agitó durante 10 min y después se añadió 2-metil (2S,4S)-4-(cianometoxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) (6,0 g, 21,1 mmol, 1,0 eq.) en EA (60 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 día a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se extrajo con

EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (70 %) para proporcionar 2-metil (2S,4S)-4-(cianometoxi)-5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) (5,0 g, 79 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4,73-4,86 (m, 1H), 4,50-4,62 (m, 2H), 4,18-4,28 (m, 1H), 3,77-3,86 (m, 3H), 2,64-2,81 (m, 1H), 2,07-2,14 (m, 1H), 1,46-1,55 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 199 $[M\text{-}Boc+H]^+$.

A una mezcla de 2-metil (2S,4S)-4-(cianometoxi)-5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) (5,0 g, 16,8 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (50 ml) se añadió Raney-Ni (2,0 g) a temperatura ambiente en hidrógeno. La mezcla se agitó durante la noche a ta. Se transfirió el sobrenadante y el Raney-Ni residual se lavó con DCM (5x). La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con MeOH:DCM (6 %) para proporcionar (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-((S)-3-oxomorfolin-2-il)propanoato de metilo (3,5 g, 70 %) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 203 $[M\text{-}Boc+H]^+$

Una mezcla de (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-((S)-3-oxomorfolin-2-il)propanoato de metilo (3,5 g,

11,6 mmol, 1,0 eq.) en amoníaco (100 ml, 7M en MeOH) se agitó 2 días a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con metanol:diclorometano (15:85) para proporcionar ((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-3-oxomorfolin-2-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo (2,1 g, 64 %) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 288 $[M+H]^+$

La mezcla de ((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-3-oxomorfolin-2-il)propan-2-il)carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,348 mmol, 1,0 eq.) y cloruro de hidrógeno (5 ml, 4 M en 1,4-dioxano) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener (S)-2-amino-3-((S)-3-oxomorfolin-2-il)propanamida (70 mg, crudo) como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI, *m/z*): 188 $[M+H]^+$.

La mezcla de ácido (1S,3aR,4S,6R,7S,7aR)-2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)-6-fluorooctahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (400 mg, 0,970 mmol, 1,0 eq.) y cloruro de hidrógeno (10 ml, 4 M en 1,4-dioxano) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para producir ácido (1S,3aR,4S,6R,7S,7aR)-2-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-6-fluorooctahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (303 mg, crudo) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 313 $[M+H]^+$.

A una mezcla de (1S,3aR,4S,6R,7S,7aR)-2-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-6-fluorooctahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (303 mg, 0,970 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (3 ml) se le añadieron trietilamina (490 mg, 4,85 mmol, 5,0 eq.), N-metilimidazol (159 mg, 1,94 mmol, 2,0 eq.) y 2,2,3,3,3-pentafluoropropanoato de metilo (863 mg, 4,850 mmol, 5,0 eq.). La mezcla se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. El producto en crudo se purificó mediante columna C18 con CH_3CN/agua (0,05 % de FA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (1S,3aR,4S,6R,7S,7aR)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropanamido)butanoil)-6-fluorooctahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (350 mg, 78 %) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 459 $[M+H]^+$.

A una mezcla de ácido (1S,3aR,4S,6R,7S,7aR)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropanamido)butanoil)-6-fluorooctahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico (150 mg, 0,327 mmol, 1,0 eq.) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadieron hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-te-trametiluronio (149 mg, 0,392 mmol, 1,2 eq.) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (254 mg, 1,96 mmol, 6,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 20 min a 0 °C, y después se añadió (S)-2-amino-3-((S)-3-oxomorfolin-2-il)propanamida (61,2 mg, 0,327 mmol, 1,0 eq.) a 0 °C. La

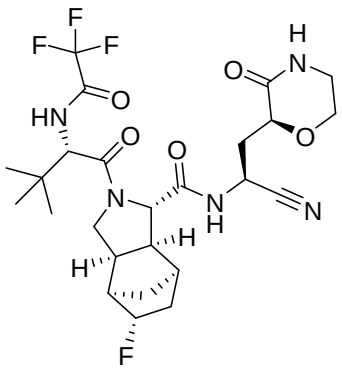
mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se purificó mediante columna C18 con CH_3CN/agua (0,05 % de TFA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar (1S,3aR,4S,6R,7S,7aR)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-3-oxomorfolin-2-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropanamido)butanoil)-6-fluorooctahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (100 mg, 48 %) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 628 $[M+H]^+$.

A una mezcla de (1S,3aR,4S,6R,7S,7aR)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-3-oxomorfolin-2-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropanamido)butanoil)-6-fluorooctahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (100 mg, 0,159 mmol, 1,0 eq.) en DCM (1 ml) se le añadió piridina (50,4 mg, 0,636 mmol, 4,0 eq.) y anhídrido trifluoroacético (56,9 mg, 0,270 mmol, 1,7 eq.). La mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 19*250 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo:

25 ml/min; Gradiente: 42 % B a 72 % B en 7 min, 72 % B; longitud de onda: 220 nm; TA1 (min): 6,3) para proporcionar (1S,2R,3S,6R,7S,9R)-N-[(1S)-1-ciano-2-[(2S)-3-oxomorfolin-2-il]etil]-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropanamido) butanoil]-9-fluoro-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano-3-carboxamida (41,4 mg, 42 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,80-9,00 (m, 1H), 8,60-8,80 (m, 1H), 7,70-7,95 (m, 1H), 4,80-5,00 (m, 1H), 4,65-4,80 (m, 1H), 4,53-4,65 (m, 1H), 4,20-4,50 (m, 1H), 4,00-4,18 (m, 1H), 3,80-4,00 (m, 1H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,50-3,70 (m, 2H), 3,25-3,45 (m, 1H), 3,10-3,20 (m, 1H), 2,60-2,70 (m, 2H), 2,50-2,60 (m, 1H), 2,25-2,45 (m, 2H), 2,05-2,20 (m, 1H), 1,80-2,00 (m, 1H), 1,45-1,75 (m, 2H), 1,20-1,45 (m, 1H), 0,90-1,10 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 610 $[M+H]^+$.

Ejemplo 119

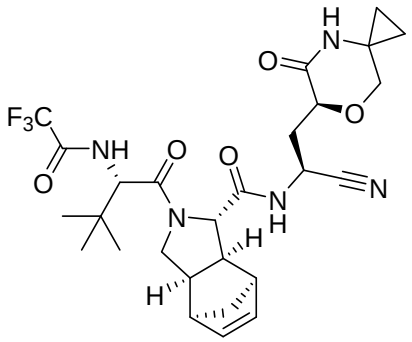
Compuesto 119



El compuesto 119 se preparó a partir de ácido (1S,3aS,4R,5S,7R,7aS)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil)-5-fluorooctahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico, de manera similar como se describió para el compuesto 118 de ácido (1S,3aR,4S,6R,7S,7aR)-2-((S)-3,3-dimetil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropanamido)butanoil)-6-fluorooctahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxílico. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,50-9,20 (m, 2H), 7,70-7,90 (m, 1H), 4,55-4,95 (m, 3H), 4,30-4,50 (m, 1H), 4,00-4,15 (m, 1H), 3,80-4,00 (m, 2H), 3,50-3,70 (m, 2H), 3,25-3,40 (m, 1H), 3,10-3,20 (m, 1H), 2,55-2,90 (m, 1H), 2,40-2,53 (m, 1H), 2,25-2,40 (m, 3H), 2,05-2,23 (m, 1H), 1,55-1,80 (m, 2H), 1,30-1,55 (m, 2H), 0,85-1,10 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 560 $[M+H]^+$.

Ejemplo 120

Compuesto 120



El compuesto 120 se preparó de manera similar como se describe para el Compuesto 114 usando (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-((S)-5-oxo-7-oxa-4-azaespiro[2.5]octan-6-il)propanoato de metilo en lugar de (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-((S)-3-oxomorfolin-2-il)propanoato de metilo. ^{1}H NMR (500 MHz, 364K, DMSO-d_6) δ 8,14-8,74 (m, 2H), 7,75-7,95 (br. s., 1H), 5,93-6,23 (m, 2H), 4,69-4,93 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,02-4,26 (m, 2H), 3,71-3,91 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,35-3,57 (m, 2H), 3,00-3,24 (m, 1H), 2,79-2,94 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,37-2,50 (m, 1H), 2,10-2,27 (m, 1H), 1,32-1,48 (m, 2H), 0,86-1,03 (m, 9H), 0,57-0,81 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 566 $[M+H]^+$.

(S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-((S)-5-oxo-7-oxa-4-azaespiro[2.5]octan-6-il)propanoato de metilo: A una solución de 2-metil (2S,4S)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) (5,0 g, 20,4 mmol, 1,0 eq.) en THF (50 ml) se añadieron LiOMe (3,8 g, 102 mmol, 5,0 eq.) y bromoacetonitrilo (7,11 ml, 102 mmol, 5,0 eq.). La mezcla se agitó a rt durante 4 h. La mezcla se vertió en agua helada (20 ml) y se extrajo con EA (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con un gradiente de EA (40 a 50 %) en PE para obtener (2S, 4S)-

4- (cianometoxi) pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 2-metilo de 1- (terc-butilo) (1,5 g, 26 %) como un aceite marrón.

A una disolución de peryodato de sodio (1,6 g, 7,38 mmol, 3,0 eq.) en agua (10 ml) se añadió $RuO_2 \bullet H_2O$ (49 mg, 0,369 mmol, 0,15 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después de la adición de una solución de 2-metil (2S,4S)-4-(cianometoxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) (700 mg, 2,46 mmol, 1,0 eq.) en EA (10 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluyó con agua (20 ml). Se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EA (2 x 30 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se añadió iPrOH (5 ml). Después de agitar durante 10 min, se añadió salmuera (10 ml). Se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con salmuera (10 ml) se secó en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente de EA (45 a 50 %) en PE para proporcionar 2-metil (2S,4S)-4-(cianometoxi)-5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) (650 mg, 88 %) como un aceite incoloro.

A una solución de 2-metil (2S,4S)-4-(cianometoxi)-5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-(terc-butilo) (600 mg, 2,01 mmol, 1,0 eq.) en DCM (6 ml) y metanol (6 ml) enfriada a 0 °C se le añadió K_2CO_3 (56 mg, 0,402 mmol, 0,2 eq.). La mezcla se agitó a temperatura

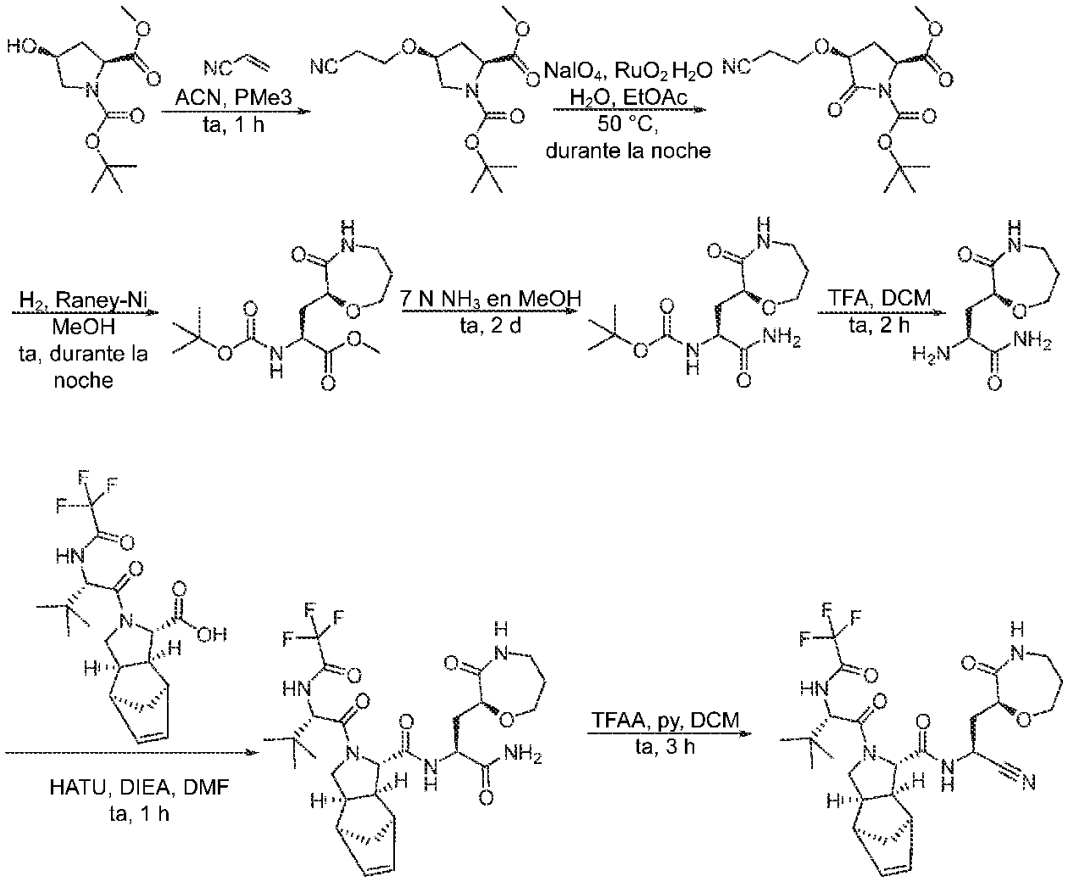
ambiente durante 1 hora. Se añadió agua helada (10 ml) y las fases se separaron. Se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente de EA (35 a 40 %) en PE para obtener (2S,4S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(cianometoxi)pentanodioato de dimetilo (550 mg, 82 %) como un aceite incoloro.

A una solución de (2S,4S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4-(cianometoxi)pentanodioato de dimetilo (200 mg, 0,606 mmol, 1,0 eq.) en THF (2 ml) enfriada a -78 °C se añadió $Ti(O\mathit{i}Pr)_4$ (0,45 ml, 1,33 mmol, 2,2 eq.) y solución 3 M EtMgBr en Et_2O (1,61 ml, 4,84 mmol, 8,0 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió $BF_3 \bullet Et_2O$ (0,37 ml, 2,66 mmol, 4,4 eq.). Después de 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en 28 % de NH_4OH (5 ml) y se extrajo con EA (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 5 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un gradiente de EA (80 a 100 %) en PE para obtener (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-((S)-5-oxo-7-oxa-4-azaespiro[2.5]octan-6-il)propanoato de metilo (33 mg, 16 %) como un aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ

5,67 (br. s., 1H), 5,41 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,51 (m, 1H), 2,33-2,41 (m, 1H), 2,27-2,31 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 0,79-0,89 (m, 3H), 0,71 (m, 1H). LCMS (ESI, m/z): 329 $[M+H]^+$.

Ejemplo 121

Compuesto 121



A una mezcla agitada de 2-metil (2S,4S)-4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo (5,00 g, 20,3 mmol, 1,0 eq.) y trimetilfosfina (2,04 ml, 2,03 mmol, 0,1 eq.) en ACN (20 ml) se añadió acrilonitrilo

(10,8 g, 203 mmol, 10,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El producto en crudo se purificó mediante columna C18 con CH_3CN/agua (0,05 % de TFA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar 2-metil (2S,4S)-4-(2-cianoetoxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo (3,9 g, 60 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,24-4,40 (m, 1H), 4,10-4,23 (m, 1H), 3,60-3,70 (m, 3H), 3,50-3,59 (m, 3H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,63-2,70 (m, 2H), 2,25-2,48 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 1H), 1,25-1,48 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 199 $[M\text{-}Boc + H]^+$.

A una mezcla agitada de 2-metil (2S,4S)-4-(2-cianoetoxi) pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo (7,00 g, 23,4 mmol, 1,0 eq.) en EA (50 ml) se le añadió peryodato de sodio (25,0 g, 116 mmol, 4,98 eq.) y óxido de rutenio(IV) hidratado (1,56 g, 11,7 mmol, 0,5 eq.) en agua (50 ml). La mezcla se agitó durante la noche a 50 °C. La mezcla se diluyó con EA (500 ml) y después se filtró a través de una almohadilla de celite. La capas orgánica se lavó con salmuera (500 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto en crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE (80 %) para proporcionar 1-(2S,4S)-4-(2-cianoetoxi)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de terc-

butilo (5,4 g, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 213 $[M-Boc+H]^+$.

Una mezcla de 2-metil (2S,4S)-4-(2-cianoetoxi)-5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo (4,40 g, 14,1 mmol, 1,0 eq.) y níquel Raney (2,30 g) en MeOH (20 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente en hidrógeno. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con metanol (3 x 10 ml). El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con MeOH:DCM (8:100) para proporcionar (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[(2S)-3-oxo-1,4-oxazepan-2-il]propanoato de metilo (1,9 g, 40 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,60-7,85 (m, 1H), 7,10-7,31 (m, 1H), 3,90-4,25 (m, 3H), 3,60-3,70 (m, 3H), 3,40-3,59 (m, 1H), 3,10-3,30 (m, 2H), 1,75-1,95 (m, 2H), 1,60-1,70 (m, 2H), 1,30-1,48 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 482 $[M+H]^+$.

Una mezcla de metil (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-[(2S)-3-oxo-1,4-oxazepan-2-il]propanoato (1,90 g, 6,01 mmol, 1,0 eq.) en NH_3 (g) (20,0 ml, 7 M en MeOH) se agitó durante 2 d a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para proporcionar N-[(1S)-1-carbamoil-2-[(2S)-3-oxo-1,4-oxazepan-2-il]etil]carbamato de terc-butilo (1,4 g, 73 %, crudo) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,60-7,85 (m, 1H), 7,25-7,41 (m, 1H), 6,90-7,10 (m, 1H), 6,70-6,88 (m, 1H), 4,00-4,20 (m, 2H), 3,85-3,95 (m, 1H),

3,45-3,60 (m, 1H), 3,10-3,26 (m, 2H), 1,70-1,93 (m, 2H), 1,55-1,68 (m, 2H), 1,26-1,48 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 302 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de N-[(1S)-1-carbamoil-2-[(2S)-3-oxo-1,4-oxazepan-2-il]etil]carbamato de terc-butilo (154 mg, 0,511 mmol, 1,0 eq.) en DCM (3 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla se agitó durante 2 hora a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para producir (2S)-2-amino-3-[(2S)-3-oxo-1,4-oxazepan-2-il]propanamida (103 mg, crudo) como un aceite marrón. LC-MS (ESI, *m/z*): 202 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de ácido (1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxílico (386 mg, 0,994 mmol, 1,0 eq.) y hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-te-trametiluronio (491 mg, 1,29 mmol, 1,3 eq.) en DMF (2 ml) se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,02 g, 7,95 mmol, 8,0 eq.) a 0 °C. Después de agitar durante 20 min a 0 °C, se añadió N-[(1S)-1-carbamoil-2-[(2S)-3-oxo-1,4-oxazepan-2-il]etil]carbamato de terc-butilo (200 mg, 0,664 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El producto en crudo se purificó mediante columna C18 con CH_3CN/agua (0,05 % de TFA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar (2S)-2-

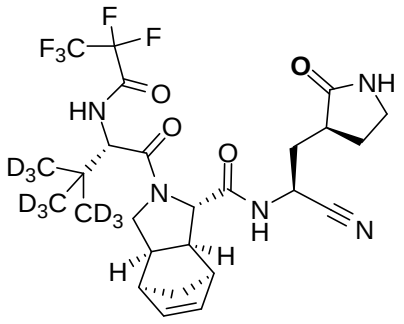
{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(2S)-3-oxo-1,4-oxazepan-2-il]propanamida (220 mg, 36 %) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, *m/z*): 572 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de (2S)-2-{[(1R,2S,3S,6R,7S)-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(2S)-3-oxo-1,4-oxazepan-2-il]propanamida (210 mg, 0,367 mmol, 1,0 eq.) en DCM (2 ml) se le añadieron piridina (116 mg, 1,46 mmol, 4,0 eq.) y anhídrido trifluoroacético (46,3 mg, 0,477 mmol, 1,3 eq.). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna Xselect CSH F-Fenil OBD, 19 * 250 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 30 % B a 60 % B en 7 min, 60 % B; longitud de onda: 254 nm; TA1 (min): 6) para proporcionar (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[(2S)-3-oxo-1,4-oxazepan-2-il]etil]-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,2-

trifluoroacetamido)butanoil]-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxamida (115 mg, 56 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,70-9,00 (m, 1H), 8,20-8,69 (m, 1H), 7,40-7,70 (m, 1H), 5,85-6,25 (m, 2H), 4,80-5,00 (m, 1H), 4,40-4,65 (m, 1H), 3,95-4,10 (m, 2H), 3,80-3,94 (m, 1H), 3,50-3,79 (m, 2H), 3,38-3,49 (m, 1H), 2,80-3,37 (m, 5H), 2,68-2,79 (m, 1H), 2,10-2,30 (m, 1H), 1,80-2,09 (m, 1H), 1,50-1,79 (m, 2H), 1,30-1,49 (m, 2H), 0,85-1,00 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 554 $[M+H]^+$.

Ejemplo 122

Compuesto 122

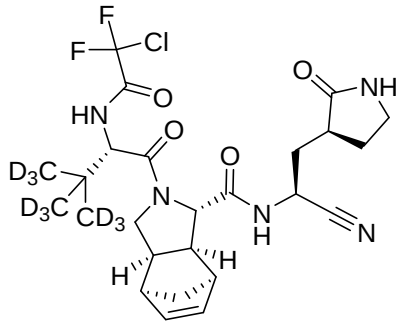


El compuesto 122 se preparó de manera similar como se describió para el compuesto 124, usando $CF_3CF_2CO_2Me$ en lugar de CF_3CO_2Me y añadiendo adicionalmente N-metil imidazol (2 eq.) en la misma reacción. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 99,38-9,29 (1H, m), 9,00-8,80 (1H, m), 7,77-7,65 (1H, m), 6,21-5,94 (2H, m), 4,99-4,88 (1H, m), 4,60-

4,53 (1H, m), 4,20-3,93 (1H, m), 3,70-3,60 (1H, m), 3,50-3,40 (1H, m), 3,18-2,90 (5H, m), 2,72-2,62 (1H, m), 2,41-2,30 (1H, m), 2,21-2,00 (2H, m), 1,80-1,61 (2H, m), 1,42-1,34 (2H, m). LC-MS (ESI, *m/z*): 1188 [“2M + Na”]$^+$.

Ejemplo 123

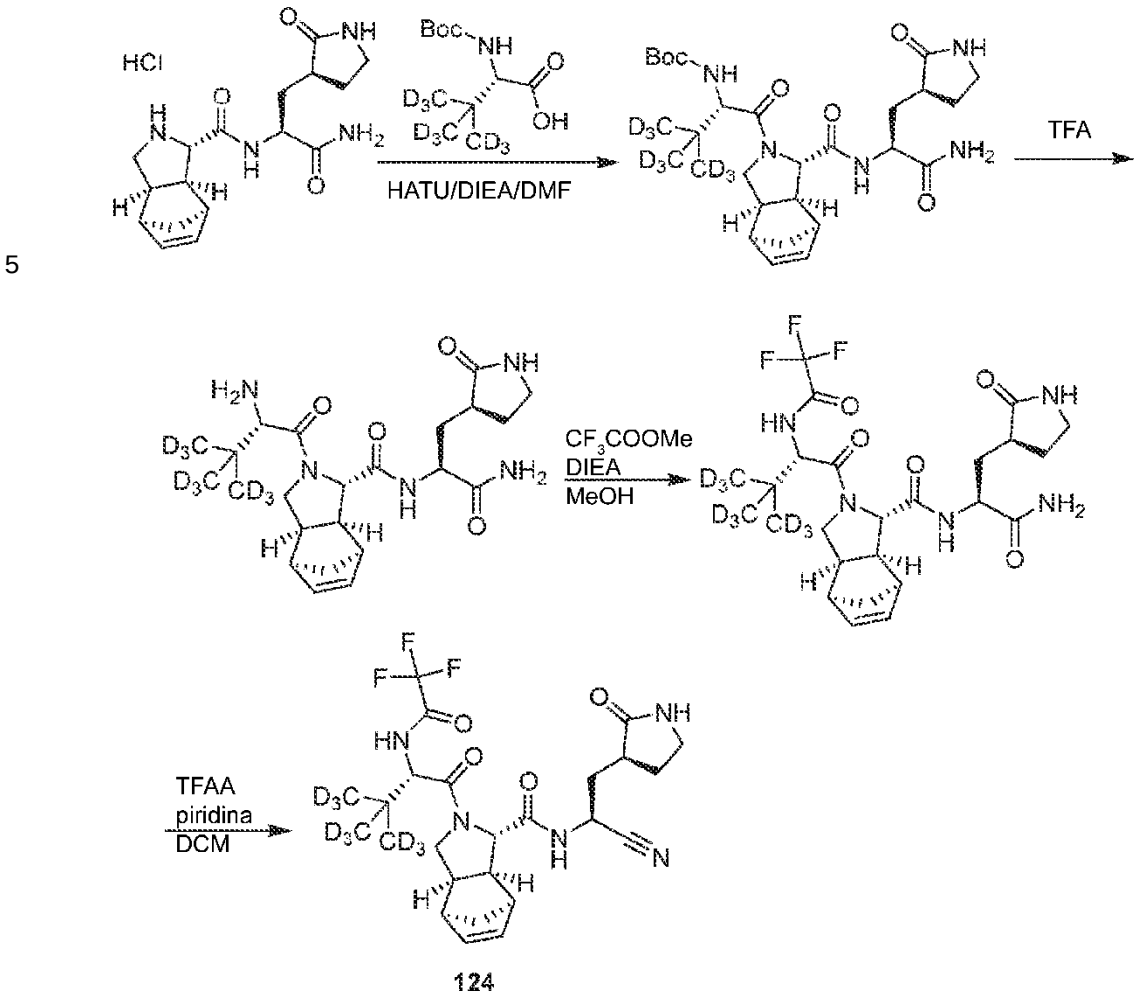
Compuesto 123



El compuesto 123 se preparó de forma similar a la descrita para el compuesto 124, usando $ClCF_2CO_2Me$ en lugar de CF_3CO_2Me y añadiendo adicionalmente NMI (2 eq.) en la misma reacción. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,18-9,09 (1H, d), 8,99-8,90 (1H, m), 7,76-7,66 (1H, m), 6,21-5,97 (2H, m), 4,99-4,88 (1H, m), 4,68-4,45 (1H, d), 4,17-3,94 (1H, m), 3,71-3,61 (1H, t), 3,48-3,38 (1H, m), 3,18-2,90 (5H, m), 2,74-2,64 (1H, m), 2,42-2,30 (1H, m), 2,21-2,00 (2H, m), 1,80-1,62 (2H, m), 1,42-1,34 (2H, m). LC-MS (ESI, *m/z*): 1119/1121 [“2M + Na”]$^+$.

Ejemplo 124

Compuesto 124



El clorhidrato de (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (312 mg) y N-Boc-L-terc-leucina-d9 (203 mg) se combinaron en un reactor en Ar. Se añadió diisopropiletilamina (0,6 ml) y después DMF anhidro (15 ml). La mezcla se enfrió hasta -30 °C, y después se añadió HATU

(386 mg). La mezcla se dejó calentar hasta 0 °C durante 1 hora y la temperatura se mantuvo durante otros 45 min. Se añadió una solución de ácido cítrico (914 mg en 4 ml de agua). La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 15 ml). Los extractos se combinaron y después se filtraron a través de sulfato de sodio. La mezcla se concentró y después se completó con baño de agua a 50 °C en un evaporador giratorio para obtener un aceite amarillo (1,05 g). La mezcla se disolvió en diclorometano (10 ml) y después se cargó en un cartucho de gel de sílice de fase normal de 50 g. Se aplicó un gradiente lineal de 0 a 15 % de metanol en diclorometano y se usó TLC en combinación con tinción con ninhidrina con calentamiento para encontrar las fracciones del producto, que después se concentraron para obtener ((S)-1-((1S,3aR,4S,7R,7aS)-1-(((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)carbamoil)-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-metanoisoindol-2-il)-3,3-bis(metil-d3)-1-oxobutan-2-il-4,4,4-d3)carbamato de terc-butilo (363 mg) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, *m/z*): 555 $[M+H]^+$.

((S)-1-((1S,3aR,4S,7R,7aS)-1-(((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)carbamoil)-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-metanoisoindol-2-il)-3,3-bis(metil-d3)-1-oxobutan-2-il-4,4,4-d3)carbamato de terc-butilo (155 mg) se mezcló con ácido trifluoroacético (10 ml/g de material de partida). La mezcla se agitó durante 30 minutos y después se concentró. Se añadió DIEA (10 eq), seguido de

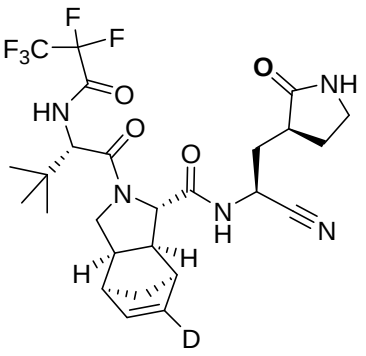
metanol (20 ml/g de material de partida) y CF_3COOMe (5 eq.). La mezcla se tapó y se agitó hasta que se completó, según se determinó mediante LC-MS. La mezcla se concentró, se diluyó con diclorometano, se lavó con solución ac. de ácido cítrico, se filtró a través de sulfato de sodio y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en fase normal usando un gradiente lineal de metanol de 0 a -15 % de metanol, para obtener (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-bis(metil-d3)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido)butanoil-4,4,4-d3)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (137 mg).

Se mezcló (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-3,3-bis(metil-d3)-2-(2,2,2-trifluoroacetamido) butanoil-4,4,4-d3)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (137 mg) con piridina (5,0 eq.) y diclorometano (20 ml/g), y después se enfrió en un baño de hielo. Se añadieron sucesivamente porciones de TFAA (1 eq.) para finalizar la reacción: Después de cada adición, la mezcla se agitó durante 30 minutos mientras se mantenía el enfriamiento. Al finalizar, la mezcla se agitó con agua y después se extrajo con diclorometano. Los extractos se filtraron a través de sulfato de sodio, se concentraron, se purificaron mediante cromatografía de fase inversa y se concentraron para obtener el Compuesto 124 (47,2 mg). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,45-9,37 (1H, d), 9,08-8,91 (1H,

m), 7,77-7,67 (1H, m), 6,20-5,99 (2H, m), 5,00-4,88 (1H, m), 4,65-4,4,45 (1H, m), 4,20-3,93 (1H, m), 3,70-3,60 (1H, m), 3,50-3,40 (1H, m), 3,18-2,90 (5H, m), 2,72-2,62 (1H, m), 2,40-2,30 (1H, m), 2,20-2,00 (2H, m), 1,80-1,61 (2H, m), 1,45-1,36 (2H, m). LC-MS (ESI, *m/z*): 1087 [“2M + Na”].

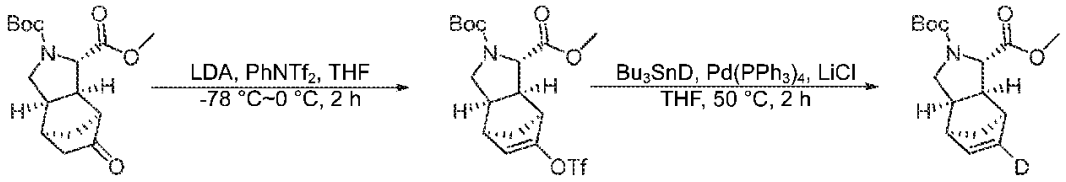
Ejemplo 125

Compuesto 125



El compuesto 125 se preparó de manera similar como se describe para el compuesto 76, a partir de 1-metil (1S,3aR,4S,7R,7aS)-1,3,3a, 4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-metanoisoindol-1,2-dicarboxato-6-*d* de 2-(terc-butilo) en lugar de 1-metil (1S,3aR,4S,7R,7aS)-1,3,3a, 4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-metanoisoindol-1,2-dicarboxilato de 2-(terc-butilo). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65-8,85 (m, 1H), 7,30-7,55 (m, 1H), 5,85-6,25 (m, 1H), 4,82-4,98 (m, 1H), 4,50-4,69 (m, 1H), 3,98-4,18 (m, 1H), 3,57-3,70 (m, 1H), 3,35-3,48 (m, 1H), 3,10-3,22 (m, 3H), 2,80-2,98 (m,

2H), 2,68-2,78 (m, 1H), 2,32-2,40 (m, 1H), 2,02-2,18 (m, 2H), 1,63-1,88 (m, 2H), 1,32-1,45 (m, 2H), 0,80-1,05 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 575 $[M+H]^+$.



A una mezcla agitada de 3-metil (1S,2R,3S,6R,7S)-9-oxo-4-azatriciclo [5.2.1.0^{2,6}] decano-3,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo (600 mg, 1,93 mmol, 1,0 eq.) en THF (6 ml) se le añadió diisopropilamida de litio (1,94 ml, 3,87 mmol, 2,0 eq.) gota a gota a -78 °C en nitrógeno. La mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C y después se añadió lentamente 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)sulfonil)metanosulfonamida (1,03 g, 2,90 mmol, 1,5 eq.) a -78 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a 0 °C. La reacción se inactivó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con EA:PE

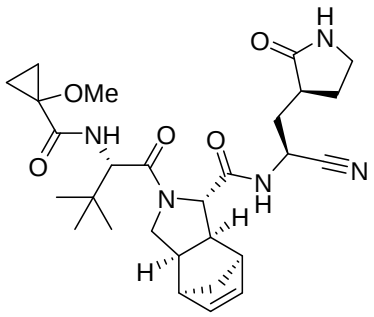
(3:7) para proporcionar el producto en crudo. El producto en crudo se purificó por columna C_{18} con CH_3 CN/agua (0,05 % de FA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar 3-metil (1S,2R,3S,6R,7R)-9-(trifluorometanosulfoniloxi)-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo (400 mg, 44 %) como un aceite amarillo claro. LC-MS (ESI, *m/z*): 342 $[M-Boc+H]^+$.

A una mezcla de 3-metil (1S,2R,3S,6R,7R)-9-(trifluorometanosulfoniloxi)-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3,4-dicarboxilato de 4-terc-butilo (180 mg, 0,408 mmol, 1,0 eq.), cloruro de litio (138 mg, 3,26 mmol, 8,0 eq.) y tetraquis(trifenilfosfina)platino(0) (80,0 mg, 0,069 mmol, 0,17 eq.) en THF (2 ml) se le añadió tributiloestanano-*d* (834 mg, 2,86 mmol, 7,0 eq.) en nitrógeno. La mezcla se agitó durante 2 h a 50 °C. La reacción se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se purificó mediante columna C18 con CH_3CN/agua (0,05 % NH_4HCO_3+$NH_3.H_2O$, pH~13). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar 1-metil (1S,3aR,4S,7R,7aS)-1,3,3a,4,7,7a-hexahidro-2H-4,7-metanoisoindol-1,2-dicarboxilato-6-*d* de 2-

(terc-butiol) (60,0 mg, 44 %) como un semisólido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3-*d*) δ 6,14-6,30 (m, 1H), 3,82-3,98 (m, 1H), 3,61-3,77 (m, 3H), 3,35-3,53 (m, 1H), 3,01-3,24 (m, 2H), 2,73-2,98 (m, 3H), 1,50-1,58 (m, 1H), 1,32-1,49 (m, 10H). LC-MS (ESI, *m/z*): 195 $[M-Boc+H]^+$.

Ejemplo 126

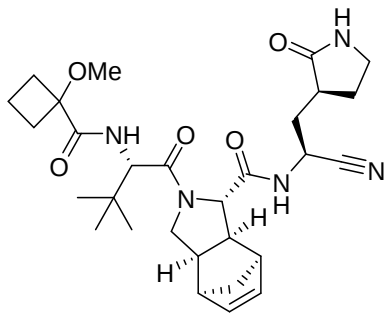
Compuesto 126



El compuesto 126 se preparó de forma similar a la descrita para el compuesto 72 usando ácido 1-metoxiciclopropano-1-carboxílico en lugar de ácido 2,2-difluoroacético. ^{1}H NMR (500 MHz, 363K, DMSO-d_6) δ 8,54-8,77 (m, 1H), 7,28-7,44 (m, 1H), 6,85-7,07 (m, 1H), 5,89-6,20 (m, 2H), 4,67-4,94 (m, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,01-4,12 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,38-3,51 (m, 1H), 3,21-3,31 (m, 3H), 3,06-3,21 (m, 2H), 3,03 (m, 1H), 2,87-2,95 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,21-2,40 (m, 1H), 2,11-2,20 (m, 2H), 1,66-1,88 (m, 2H), 1,35-1,46 (m, 2H), 0,97-1,12 (m, 4H), 0,86-0,95 (m, 9H). LCMS (ESI, m/z): 526 $[M+H]^+$.

Ejemplo 127

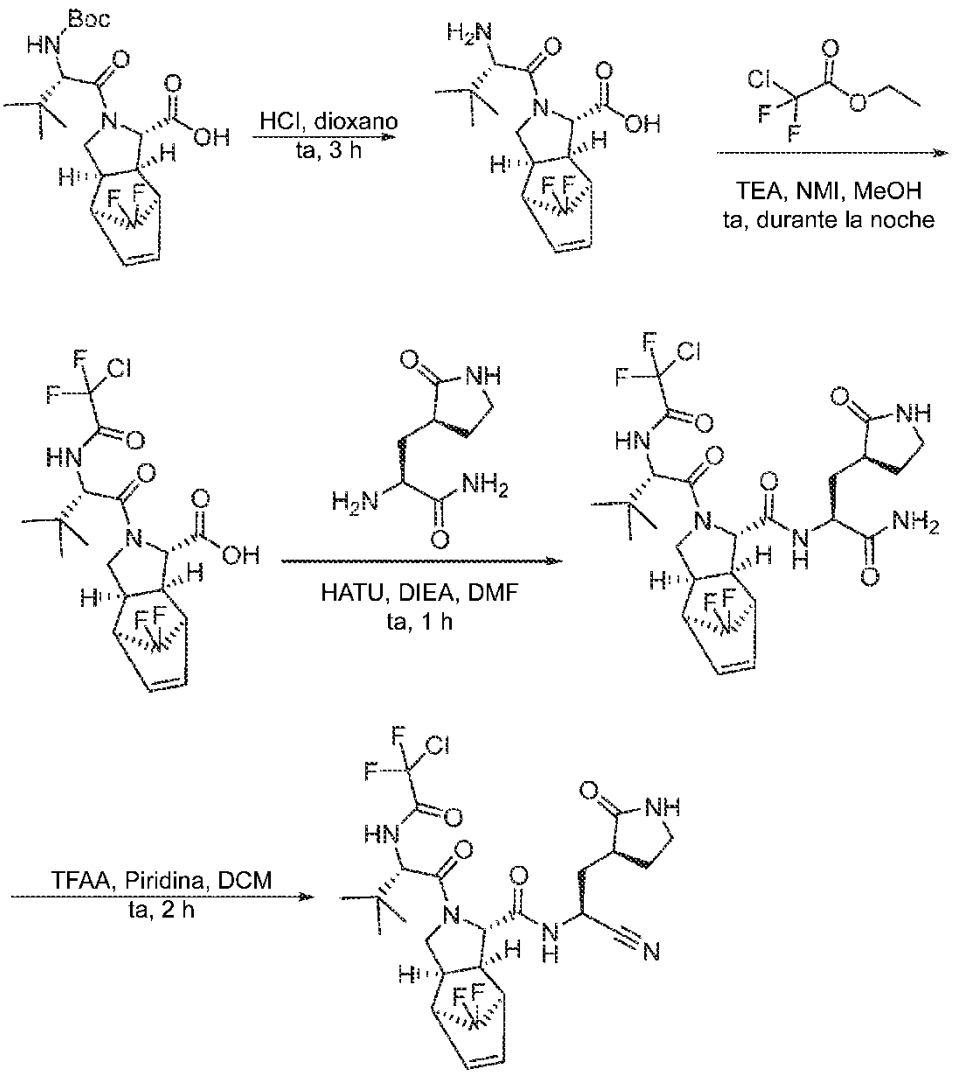
Compuesto 127



El Compuesto 127 se preparó de forma similar a la descrita para el Compuesto 72 usando ácido 1-metoxiciclobutano-1-carboxílico en lugar de ácido 2,2-difluoroacético. ^{1}H NMR (500 MHz, 363K, DMSO-d_6) δ 8,36-8,82 (m, 1H), 7,29-7,47 (m, 1H), 6,54-6,83 (m, 1H), 5,85-6,22 (m, 2H), 4,72-4,99 (m, 1H), 4,39-4,50 (m, 1H), 4,03-4,10 (m, 1H), 3,35-3,76 (m, 3H), 3,00-3,24 (m, 5H), 2,87-2,98 (m, 2H), 2,68-2,86 (m, 1H), 2,22-2,41 (m, 3H), 2,00-2,19 (m, 3H), 1,65-1,83 (m, 3H), 1,33-1,46 (m, 3H), 0,82-0,94 (d, 10H). LCMS (ESI, m/z): 540 $[M+H]^+$.

Ejemplo 128

Compuesto 128



A una mezcla agitada de ácido (1R,2R,3S,6S,7S)-4-[(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-difluoro-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxílico (400 mg, 0,934 mmol, 1,0 eq.) en 1,4-dioxano (1 ml) se le añadió ácido clorhídrico (10 ml, 4 M en 1,4-dioxano). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida para producir ácido 1R,2R,3S,6S,7S)-4-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-

10,10-difluoro-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-carboxílico crudo (306 mg, crudo) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, *m/z*): 329 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de ácido (1R,2R,3S,6S,7S)-4-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-difluoro-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxílico (306 mg, 0,932 mmol, 1,0 eq.) en metanol (5 ml) se le añadieron 2-cloro-2,2-difluoroacetato de etilo (738 mg, 4,66 mmol, 5,0 eq.), trietilamina (471 mg, 4,66 mmol, 5,0 eq.) y N-metilimidazol (153 mg, 1,86 mmol, 2,0 eq.). La mezcla se agitó durante la noche a ta. La mezcla se ajustó a pH = 6 con ácido clorhídrico (2 M) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir ácido (1R,2R,3S,6S,7S)-4-[(2S)-2-(2-cloro-2,2-difluoroacetamido)-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-difluoro-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxílico (350 mg, 80 %, crudo) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,43-13,25 (m, 1H), 8,96-9,31 (m, 1H), 6,02-6,33 (m, 2H), 4,47-4,55 (m, 1H), 4,16-4,32 (m, 1H), 3,60-3,66 (m, 1H), 3,09-3,36 (m, 4H), 2,93-3,04 (m, 1H), 0,86-1,05 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 441 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de ácido (1R,2R,3S,6S,7S)-4-[(2S)-2-(2-cloro-2,2-difluoroacetamido)-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-difluoro-4-

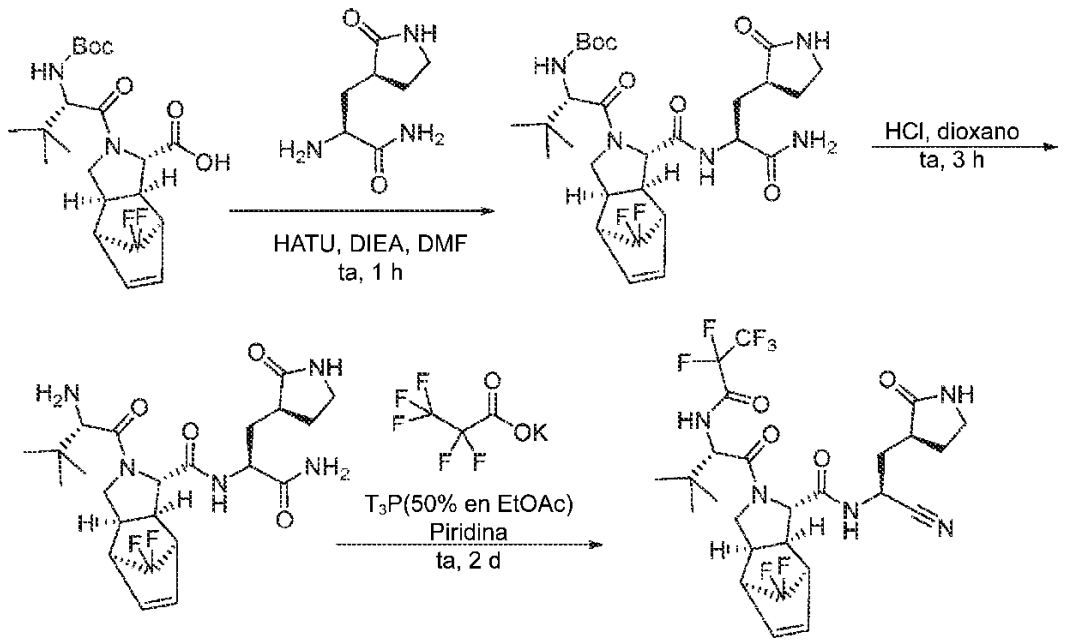
azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxílico (350 mg, 0,794 mmol, 1,0 eq.) y hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-te-trametiluronio (392 mg, 1,03 mmol, 1,3 eq.) en DMF (5 ml) se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (820 mg, 6,35 mmol, 8,0 eq.) a 0 °C. Después de agitar durante 20 min a 0 °C, se añadió (2S)-2-amino-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (135 mg, 0,794 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se purificó mediante columna C18 con CH_3CN/agua (0,05 % de TFA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar (2S)-2-{[(1R,2R,3S,6S,7S)-4-[(2S)-2-(2-cloro-2,2-difluoroacetamido)-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-difluoro-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (250 mg, 50 %) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 59 4$[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de (2S)-2-{[(1R,2R,3S,6S,7S)-4-[(2S)-2-(2-cloro-2,2-difluoroacetamido)-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-difluoro-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (250 mg,

0,421 mmol, 1,0 eq.) en DCM (2 ml) se añadió piridina (116 mg, 1,47 mmol, 3,5 eq.) y anhídrido trifluoroacético (123 mg, 0,589 mmol, 1,4 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 19*150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 36 % B a 66 % B en 7 min, 66 % B; longitud de onda: 220 nm; TA1 (min):) para proporcionar(1R,2R,3S,6S,7S)-4-[(2S)-2-(2-cloro-2,2-difluoroacetamido)-3,3-dimetilbutanoil]-N-[(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]-10,10-difluoro-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxamida (93 mg, 38 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,70-8,88 (m, 1H), 8,50-8,69 (m, 1H), 7,32-7,54 (m, 1H), 6,06-6,40 (m, 2H), 4,63-5,00 (m, 1H), 4,30-4,54 (m, 1H), 4,05-4,23 (m, 1H), 3,65-3,85 (m, 1H), 3,55-3,64 (m, 1H), 3,23-3,50 (m, 1H), 3,10-3,22 (m, 4H), 2,80-2,92 (m, 1H), 2,08-2,45 (m, 3H), 1,62-1,92 (m, 2H), 0,81-1,10 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 576 $[M+H]^+$.

Ejemplo 129

Compuesto 129



A una mezcla agitada de (2S)-2-amino-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (159 mg, 0,934 mmol, 1,0 eq.) y hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'te-trametiluronio (461 mg, 1,21 mmol, 1,3 eq.) en DMF (6 ml) se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (965 mg, 7,47 mmol, 8,0 eq.) a 0 °C. Después de agitar durante 20 min a 0 °C, se añadió ácido (1R,2R,3S,6S,7S)-4-[(2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-difluoro-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-eno-3-carboxílico (400 mg, 0,934 mmol, 1,0 eq.). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó

con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto en crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice con MeOH:DCM (7:100) para proporcionar N-[(2S)-1-[(1R,2R,3S,6S,7S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-10,10-difluoro-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamato de terc-butilo (350 mg, 61 %) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 58 2$[M+H]^+$.

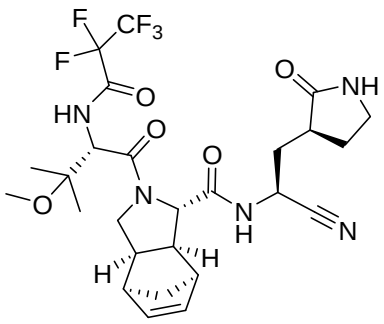
A una mezcla agitada de N-[(2S)-1-[(1R,2R,3S,6S,7S)-3-{[(1S)-1-carbamoil-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]carbamoil}-10,10-difluoro-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamato de terc-butilo (350 mg, 0,602 mmol, 1,0 eq.) en 1,4-dioxano (1 ml) se le añadió ácido clorhídrico (15 ml, 4 M en 1,4-dioxano). La mezcla se agitó durante 3 h a rt y después se concentró a presión reducida para obtener (2S)-2-{[(1R,2R,3S,6S,7S)-4-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-difluoro-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (289 mg, bruto) como un sólido blanco. LC-MS (ESI, *m/z*): 482 $[M+H]^+$.

A una mezcla agitada de (2S)-2-{[(1R,2R,3S,6S,7S)-4-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-10,10-difluoro-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-il]formamido}-3-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]propanamida (289 mg, 0,600 mmol, 1,0 eq.) y 2,2,3,3,3-pentafluoropropanoato de potasio (121 mg, 0,600 mmol, 1,0 eq.) en tripropil-1,3,5,2l^[5],4l^[5],6l^[5]-trioxatrifosfinano-2,4,6-triona (1,91 g, 6,00 mmol, 10 eq.) se añadió piridina (237 mg, 3,00 mmol, 5,0 eq.). La mezcla se agitó durante 2 d a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 19*150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 30 % B a 60 % B en 10 min, 60 % B; longitud de onda: 220 nm; TA1 (min): 8,73) para proporcionar (1R,2R,3S,6S,7S)-N-[(1S)-1-ciano-2-[(3S)-2-oxopirrolidin-3-il]etil]-4-[(2S)-3,3-dimetil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropanamido)butanoil]-10,10-difluoro-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3-carboxamida (45,7 mg, 12 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 80 °C, DMSO-d_6) δ 8,70-8,91 (m, 2H), 7,32-7,54

(m, 1H), 6,00-6,40 (m, 2H), 4,83-5,00 (m, 1H), 4,50-4,70 (m, 1H), 4,10-4,40 (m, 1H), 3,65-3,85 (m, 1H), 3,55-3,64 (m, 1H), 3,23-3,50 (m, 1H), 3,10-3,22 (m, 4H), 2,80-2,92 (m, 1H), 2,08-2,45 (m, 3H), 1,62-1,92 (m, 2H), 0,81-1,10 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 610 $[M+H]^+$.

Ejemplo 130

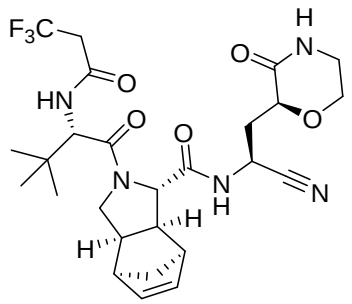
Compuesto 131



El compuesto 131 se preparó de manera similar como se describió para el Compuesto 101 usando (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metoxi-3-metilbutanoato de metilo en lugar de N-(terc-butoxicarbonil)-O-ciclopropil-L-treoninato de metilo. ^{1}H NMR (400 MHz, 363K, DMSO-d_6) δ 8,09-8,89 (m, 2H), 7,29-7,43 (br. s., 1H), 5,93-6,24 (m, 2H), 4,91 (m, 1H), 4,65-4,81 (m, 1H), 4,00-4,23 (m, 1H), 3,62-3,75 (m, 1H), 3,34-3,54 (m, 1H), 3,02-3,24 (m, 6H), 2,80-2,98 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,22-2,41 (m, 1H), 2,04-2,20 (m, 2H), 1,63-1,91 (m, 2H), 1,30-1,48 (m, 2H), 1,05-1,22 (m, 6H). LCMS (ESI, m/z): 590 $[M+H]^+$.

Ejemplo 131

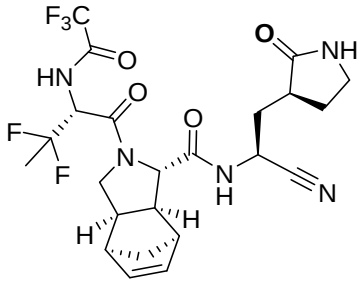
Compuesto 132



El compuesto 131 se preparó de manera similar como se describió para el Compuesto 101 usando (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metoxi-3-metilbutanoato de metilo en lugar de N-(terc-butoxicarbonil)-O-ciclopropil-L-treoninato de metilo. ^{1}H NMR (400 MHz, 363K, DMSO-d_6) δ 8,09-8,89 (m, 2H), 7,29-7,43 (br. s., 1H), 5,93-6,24 (m, 2H), 4,91 (m, 1H), 4,65-4,81 (m, 1H), 4,00-4,23 (m, 1H), 3,62-3,75 (m, 1H), 3,34-3,54 (m, 1H), 3,02-3,24 (m, 6H), 2,80-2,98 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,22-2,41 (m, 1H), 2,04-2,20 (m, 2H), 1,63-1,91 (m, 2H), 1,30-1,48 (m, 2H), 1,05-1,22 (m, 6H). LCMS (ESI, m/z): 590 $[M+H]^+$.

Ejemplo 132

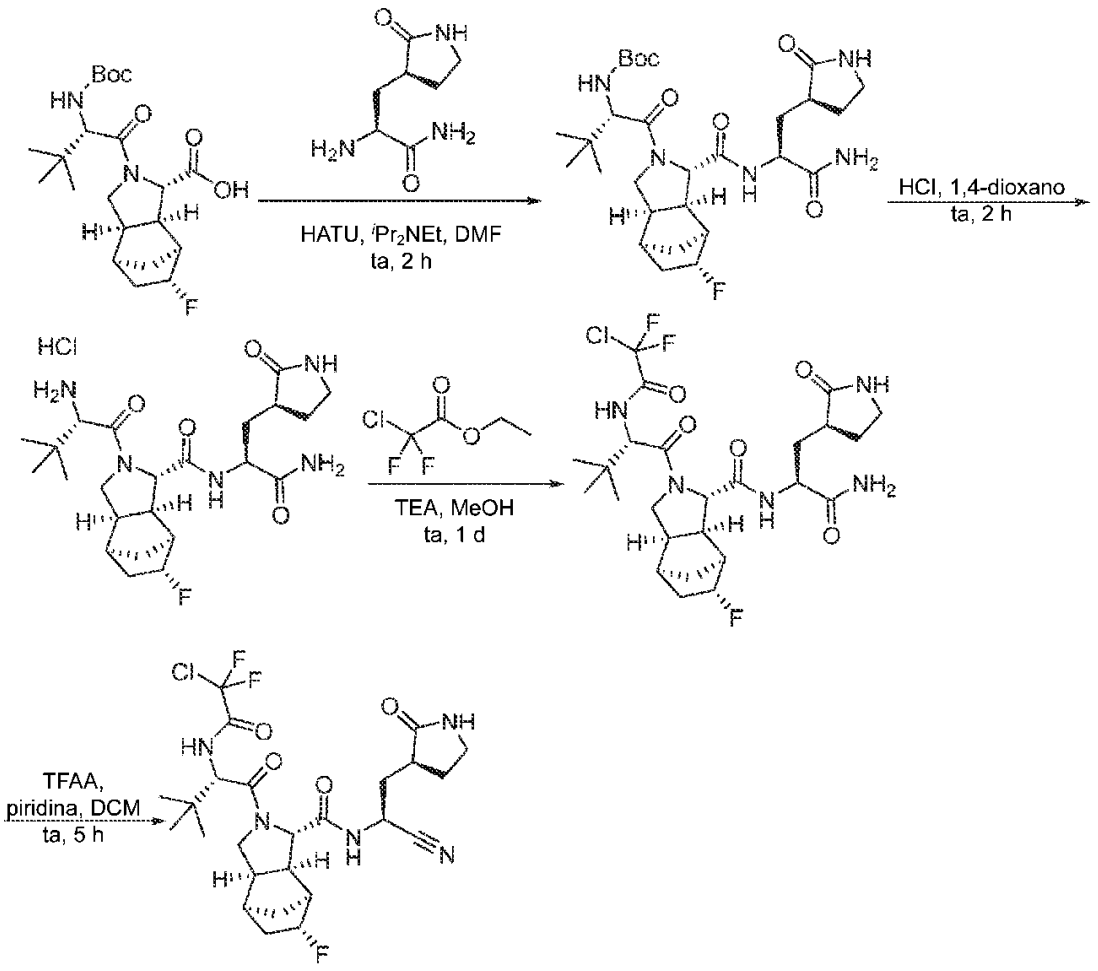
Compuesto 133



El compuesto 131 se preparó de manera similar como se describió para el Compuesto 101 usando (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metoxi-3-metilbutanoato de metilo en lugar de N-(terc-butoxicarbonil)-O-ciclopropil-L-treoninato de metilo. ^{1}H NMR (400 MHz, 363K, DMSO-d_6) δ 8,09-8,89 (m, 2H), 7,29-7,43 (br. s., 1H), 5,93-6,24 (m, 2H), 4,91 (m, 1H), 4,65-4,81 (m, 1H), 4,00-4,23 (m, 1H), 3,62-3,75 (m, 1H), 3,34-3,54 (m, 1H), 3,02-3,24 (m, 6H), 2,80-2,98 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,22-2,41 (m, 1H), 2,04-2,20 (m, 2H), 1,63-1,91 (m, 2H), 1,30-1,48 (m, 2H), 1,05-1,22 (m, 6H). LCMS (ESI, m/z): 590 $[M+H]^+$.

Ejemplo 133

Compuesto 134



134

A una mezcla de ácido (1S,3aR,4S,6R,7S,7aR)-2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3,3-dimetilbutanoil)-6-fluorooctahidro-1H-4,7-metanoisindol-1-carboxílico (180 mg, 0,437 mmol, 1,0 eq.) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadieron hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (199 mg, 0,524 mmol, 1,2 eq.) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (338 mg, 2,62 mmol, 6,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 20 min a 0 °C, y después se añadió (S)-2-amino-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propanamida (75,0 mg,

0,437 mmol, 1,0 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se purificó mediante columna C18 con CH_3CN/agua (0,05 % de TFA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar ((S)-1-((1S,3aR,4S,6R,7S,7aR)-1-(((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)carbamoil)-6-fluorooctahidro-2H-4,7-metanoisoindol-2-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo (190 mg, 78 %) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 566 $[M+H]^+$.

Una mezcla de ((S)-1-((1S,3aR,4S,6R,7S,7aR)-1-(((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)carbamoil)-6-fluorooctahidro-2H-4,7-metanoisoindol-2-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)carbamato de terc-butilo (190 mg, 0,336 mmol, 1,0 eq.) en cloruro de hidrógeno (5 ml, 4 M en 1,4-dioxano) se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para producir clorhidrato de (1S,3aR,4S,6R,7S,7aR)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-6-fluorooctahydro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (156 mg, crudo) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 466 $[M+H]^+$.

A una mezcla de clorhidrato de (1S,3aR,4S,6R,7S,7aR)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-6-fluorooctahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (156 mg, 0,336 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (3 ml) se

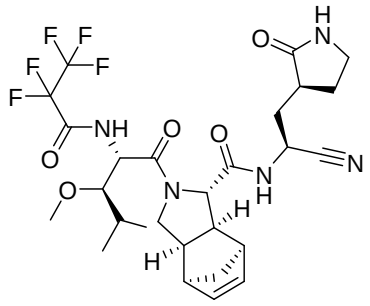
le añadieron 2-cloro-2,2-difluoroacetato de etilo (530 mg, 3,36 mmol, 10,0 eq.) y trimetilamina (407 mg, 4,03 mmol, 12,0 eq.). La mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente y después se acidificó a pH=3 con ácido clorhídrico (2M). Se extrajo la capa acuosa con EA (3 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml) se secaron en sulfato de sodio anhidro. La mezcla se concentró a presión reducida para producir el producto crudo. El crudo se purificó mediante columna C18 con CH_3CN/agua (0,05 % de TFA). La fracción deseada se concentró a presión reducida para proporcionar (1S,3aR,4S,6R,7S,7aR)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-2-(2-cloro-2,2-difluoroacetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-6-fluorooctahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (80 mg, 41 %) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI, *m/z*): 578$[M+H]^+$.

A una mezcla de (1S,3aR,4S,6R,7S,7aR)-N-((S)-1-amino-1-oxo-3-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)propan-2-il)-2-((S)-2-(2-cloro-2,2-difluoroacetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-6-fluorooctahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (80,0 mg, 0,138 mmol, 1,0 eq.) en DCM (1 ml) se le añadieron piridina (49,1 mg, 0,621 mmol, 4,5 eq.) y anhídrido trifluoroacético (60,9 mg, 0,290 mmol, 2,1 eq.). La mezcla se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (5 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron

en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparatoria (columna: columna XSelect CSH Prep C18 OBD, 19*150 mm, 5 µm; Fase móvil A: agua (0,1 % de FA), fase móvil B: ACN; Velocidad de flujo: 25 ml/min; Gradiente: 33 % B a 63 % B en 7 min, 63 % B; longitud de onda: 220 nm; TA1 (min): 5,87) para proporcionar (1S,3aR,4S,6R,7S,7aR)-2-((S)-2-(2-cloro-2,2-difluoroacetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-N-((S)-1-ciano-2-((S)-2-oxopirrolidin-3-il)etil)-6-fluorooctahidro-1H-4,7-metanoisoindol-1-carboxamida (29,6 mg, 38 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, 100 °C, DMSO-d_6) δ 9,65-8,80 (m, 1H), 8,50-8,65 (m, 1H), 7,35 (br, 1H), 4,80-4,95 (m, 1H), 4,55-4,70 (m, 1H), 4,45-4,55 (m, 1H), 4,30-4,45 (m, 1H), 4,70-4,80 (m, 1H), 4,60-4,70 (m, 1H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,05-3,15 (m, 1H), 2,60-2,70 (m, 2H), 2,50-2,60 (m, 1H), 2,30-2,40 (m, 2H), 2,10-2,20 (m, 2H), 1,90-2,05 (m, 1H), 1,85-1,95 (m, 1H), 1,75-1,85 (m, 1H), 1,65-1,75 (m, 1H), 1,40-1,60 (m, 1H), 1,20-1,40 (m, 1H), 0,90-1,10 (m, 9H). LC-MS (ESI, *m/z*): 560 $[M+H]^+$.

Ejemplo 134

Compuesto 135



El compuesto 135 se preparó de manera similar a la descrita para el compuesto 101 usando ácido (2S,3R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metoxi-4-metilpentanoico en lugar de N-(terc-butoxicarbonil)-O-ciclopropil-L-treonina. ^{1}H NMR (500 MHz, 363K, DMSO-d_6) δ 8,57-8,89 (m, 2H), 7,29-7,42 (m, 1H), 5,96-6,28 (m, 2H), 4,76-4,94 (m, 1H), 4,26-4,67 (m, 1H), 3,95-4,10 (m, 1H), 3,67 (t, 1H), 3,34-3,46 (m, 2H), 3,30-3,33 (m, 3H), 3,03-3,37 (m, 3H), 2,84-2,96 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 2,30-2,40 (m, 1H), 2,08-2,19 (m, 2H), 1,65-1,87 (m, 3H), 1,36-1,47 (m, 2H), 0,82-0,96 (m, 6H). LCMS (ESI, m/z): 604 $[M+H]^+$.

Ácido (2S,3R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metoxi-4-metilpentanoico: Una solución de (R)-4-((R)-1-hidroxi-2-metilpropil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de terc-butilo (1,7 g, 6,23 mmol, 1,0 eq.) en DMF (17 ml) enfriada a 0 °C se añadió NaH (373 mg, 9,34 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió yoduro de metilo (0,46 ml, 7,47 mmol, 1,2 eq.). La mezcla se agitó a ta durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y después se extrajo con EA (2 x 20 ml). Las fases orgánicas

se combinaron, se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice usando un gradiente de EA (1 a 5 %) en PE para obtener (R)-4-((R)-1-metoxi-2-metilpropil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 88 %) como un aceite incoloro.

A una solución de (R)-4-((R)-1-metoxi-2-metilpropil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (580 mg, 2,02 mmol, 1,0 eq.) en acetona (6 ml) enfriada a 0 °C se añadió reactivo de Jones (2,5 ml, 5,00 mmol, 2,5 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se absorbió con iPrOH (5 ml), se neutralizó mediante la adición de $NaHCO_3$ hasta pH=7 y se extrajo con EA (2 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener ácido (2S,3R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metoxi-4-metilpentanoico (450 mg, 85 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,7 (br. s., 1H), 6,23 (d, 1H), 4,14 (dd, 1H), 3,25-3,35 (m, 4H), 1,70 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,03 (d, 2H), 0,93 (d, 3H), 0,84 (d, 3H). LCMS (ESI, m/z): 262 $[M+H]^+$.

Ejemplo 135

Métodos LC-MS

Núm. de compuesto	Ta (mín)	$[M+H]^+$ o $[M-H]^-$	Método LCMS
1	1,119	$[M+H]^+$=524	48
2	1,234	$[M+H]^+$=538	48
3	1,244	[M H-56] = 512	48
4	1,633	$[M+H]^+$=537	57
5	1,071	$[M+H]^+$=533	48
6	1,062	$[M+H]^+$=534	23
7	1,153	$[M+H]^+$=534	23
8	1,291	$[M+H]^+$=499	48
9	0,820, 0,856	$[M+H]^+$=576	41
10	1,035, 1,096	$[M+H]^+$=610	48
11	1,167, 1,236	$[M+H]^+$=585	48
12	1,503	$[M+H]^+$=526	59
13	1,195	$[M+H]^+$=536	48
14	0,997	$[M+H]^+$=550	11
15	1,016	$[M+H]^+$=552	11
16	0,959	$[M+H]^+$=538	11
17a	1,456	$[M+H]^+$=578	62
17b	1,451	$[M+H]^+$=578	62
18	1,632	$[M+H]^+$=552	59
19	1,330	$[M+H]^+$=522	27
20	0,955	$[M+H]^+$=564	11
21	1,282	$[M+H]^+$=496	27
22	0,826	$[M+H]^+$=526	27
23	1,426	$[M+H]^+$=574	61
24	1,378	$[M+H]^+$=522	58
25	0,937	$[M+H]^+$=550	60
26	0,917	$[M+H]^+$=550	60
27	0,937, 0,947	$[M+H]^+$=534	11
28	0,966	$[M+H]^+$=536	11
29	1,063, 1,073	$[M+H]^+$=586	11
30	0,893	$[M+H]^+$=514	11
31	1,385, 1,428	$[M+H]^+$=588	37
32	0,966	$[M+H]^+$=528	11
33	0,893	$[M+H]^+$=532	11

Núm. de compuesto	Ta (mín)	$[M+H]^+$ o $[M-H]^-$	Método LCMS
34	0,928	$[M+H]^+$=522	11
35	0,944	$[M+H]^+$=536	11
36	0,770	$[M+H]^+$=512	11
37	0,955, 0,970	$[M+H]^+$=548	11
38	2,092	$[M+H]^+$= 485	A
39	0,965	$[M+H]^+$=540	11
40	0,989	$[M+H]^+$=542	11
41	0,997, 1,026	$[M+H]^+$=532	64
42	2,187	$[M-H]^{--}$= 546	A
43	1,940	$[M-H]^-$ = 508	A
44	1,402	[M+H]+=526	48
45	0,924	[M+H]+=613	47
46	1,212, 1,331	[M+H]+=612	48
47	0,893	[M+H]+=510	11
48	0,982	[M+H]+=556	11
49	0,907	[M+H]+=539	11
50	1,441	[M+H]+=526	58
51	1,104, 1,128	[M+H]+=577	64
52	1,078	[M+H]+=588	11
53	1,992	$[M-H]^-$= 492	A
54	2,159	$[M-H]^-$= 497	A
55	2,103	$[M+H]^+$= 501	A
56	2,221	$[M+H]^+$= 483	A
57	2,128	$[M-H]^-$= 532	A
58	2,016	$[M+H]^+$= 528	A
58a	2,040	$[M+H]^+$=528	A
58b	2,037	$[M+H]^+$=528	A
59	2,191	$[M+H]^+$= 538	A
59a	2,181	$[M-H]^-$=536	A
59b	2,231	$[M-H]^-$=536	A
60	1,021	[M+H]+=552	11
61	0,968	[M+H]+=562	11
62	1,003, 1,015	[M+H]+=538	11
63	0,923	[M+H]+=524	11
64	0,934	[M+H]+=516	11
65	1,275	[M+H]+=528	64
66	0,926	[M+H]+=522	11
67	1,037	[M+H]+=558	11
68	0,983	[M+H]+=548	11
69	0,989	[M+H]+=550	11

Núm. de compuesto	Ta (mín)	$[M+H]^+$ o $[M-H]^-$	Método LCMS
70	1,984	$[M+H]^+$=496	A
71	2,218	$[M+H]^+$=540	A
71a	2,199	$[M-H]^-$=538	A
71b	2,203	$[M+H]^+$=540	A
72	2,056	$[M+H]^+$=506	A
73	2,114	$[M+H]^+$=520	A
74	2,095	$[M+H]^+$=516	A
75	2,200	$[M+H]^+$=566	A
76	2,252	$[M+H]^+$=574	A
77	2,084	$[M+H]^+$=528	A
78	2,213	$[M-H]^-$=580	A
79	2,175	$[M-H]^-$=580	A
80	2,026	$[M-H]^-$=524	A
81	2,057	$[M+H]^+$=538	A
82	0,936	[M+H]+=560	11
83	0,998-1,028	[M+H]+=600	11
83a	1,015, 1,047	[M+H]+=600	11
83b	1,040, 1,075	[M+H]+=600	11
84	2,062-2,076	$[M+H]^+$=479	A
85	0,857	[M+H]+=542	11
86	0,955	[M+H]+=544	11
87	0,905	[M+H]+=594	11
88	0,965	[M+H]+=550	11
89	0,874	[M+H]+=538	11
90	1,135	[M+H]+=540	66
91	0,931	[M+H]+=542	11
92	0,955	[M+H]+=562	11
93	1,015	[M+H]+=538	11
94	1,393, 1,412	[M+H]+=542	62
95	2,155	$[M+H]^+$=536	A
96	1,277	[M+H]+=544	62
97	0,994	[M+H]+=550	11
98	2,091	$[M+H]^+$=562	A
99	2,124	$[M+H]^+$=566	A
100	0,928	[M+H]+=604	11
101	2,176	$[M+H]^+$=602	A
102a	0,867, 0,875	[M+H]+=578	11
102b	0,879	[M+H]+=578	11
103	2,264	$[M+H]^+$=630	A
104	1,045	[M+H]+=602	11

Núm. de compuesto	Ta (mín)	$[M+H]^+$ o $[M-H]^-$	Método LCMS
105	0,989	[M+H]+=554	11
106	0,950	[M+H]+=566	11
107	1,070	[M+H]+=616	11
108	1,034, 1,048	[M+H]+=592	11
109	2,008	$[M+H]^+$=589	A
110	1,963	$[M+H]^+$=603	A
111	2,005	$[M+H]^+$=625	A
112	2,228	$[M+H]^+$=589	A
113	1,984	$[M+H]^+$=589	A
114	2,169	$[M+H]^+$=540	A
115	2,208	$[M+H]^+$=590	A
116	2,139	$[M+H]^+$=556	A
117	2,109	$[M+H]^+$=576	A
118	1,495	[M+H]+=610	58
119	1,259	[M+H]+=560	62
120	2,177	$[M+H]^+$=566	A
121	0,869	[M+H]+=554	11
122	2,75	[2M + Na]+:1188	B
123	2,60	[2M + Na]+: 1119	B
124	2,25	[2M + Na]+: 1087	C
125	1,594	[M+H]+=575	62
126	2,065	$[M+H]^+$=526	A
127	2,127	$[M+H]^+$=540	A
128	1,025	[M+H]+=576	11
129	1,070	[M+H]+=610	11
131	2,150	$[M+H]^+$=590	A
132	2,041	$[M+H]^+$=554	A
133	2,037	$[M+H]^+$=532	A
134	1,341	[M+H]+=560	62
135	2,217	$[M+H]^+$=604	A

Los compuestos finales pueden obtenerse en algunos casos como una mezcla con un estereoisómero correspondiente. Los tiempos de retención de los isómeros principales se ilustran en la tabla anterior.

Descripción de métodos de LC-MS

Método LC	Instrumento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo	Columna T	Tiempo de ejecución
11	Shimadzu LCMS-2020	HALO 2,0 µm C18 90A (2,0 µm, 3,0*30 mm)	A: agua/0,1 % de FA B: acetonitrilo/ 0,1 % de FA	De 95 % A a 0 % A en 1,09 min, mantenido durante 0,6 min a 95 % A en 0,05 min, mantenido durante 0,10 min	1,5 mL /min	40	1,85 min
23	Shimadzu LCMS-2020	Shim-pack Scepter SP-C18 (3 µm, 3,0*33 mm)	A: Agua/6,5 mM NH_4HCO_3 + hidróxido de amoníaco (pH=10) B: Acetonitrilo	De 90 % A a 5 % A en 1,19 min, mantenido durante 0,6 min a 90 % A en 0,02 min, mantenido durante 0,18 min	1,2 ml/ min	40	2 min
27	Shimadzu LCMS-2020	HALO 2,0 µm C18 90A (2,0 µm, 3,0*30 mm)	A: agua/0,1 % de FA B:ACN/0,1 % de FA	De 95 % A a 35 % A en 1,69 min, a 0 % A en 0,6 min, mantenido durante 0,5 min a 95 % A en 0,03 min, mantenido durante 0,17 min	1,5 ml/ min	40	3 min
41	Shimadzu LCMS-2020	HALO C18 (2,0 µm, 3,0*30 mm)	A: Agua + 0,05 % de TFA B: ACN+0,05 % de TFA	De 95 % A a 0 % A en 1,19 min, mantenido durante 0,5 min a 95 % A en 0,05 min, mantenido durante 0,25 min	1,5 ml/ min	40	2 min
47	Shimadzu LCMS-2020	Shim-pack Scepter SP-C18 (3 µm, 3,0*33 mm)	Agua/6,5 mM NH_4HCO_3 + hidróxido de amoníaco (pH=10) B: acetonitrilo	De 80 % A a 5 % A en 1,99 min, mantenido durante 0,7 min a 90 % A en 0,05 min, mantenido durante 0,25 min	1,2 ml/ min	40	3 min

Método LC	Instrumento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo	Columna T	Tiempo de ejecución
48	Shimadzu LCMS-2020	Shim-pack Scepter SP-C18 (3 µm, 3,0*33 mm)	A: Agua/6,5 mM NH_4HCO_3 + hidróxido de amoníaco (pH=10) B: Acetonitrilo	De 70 % A a 5 % A en 1,99 min, mantenido durante 0,7 min a 90 % A en 0,05 min, mantenido durante 0,25 min	1,2 ml/min	40	3 min
57	Shimadzu LCMS-2020	Shim-Pack C18 (3 µm, 3,0*33 mm)	A: Agua/6,5 mM NH_4HCO_3 + hidróxido de amoníaco (pH=10) B: Acetonitrilo	De 90 % A a 30 % A en 1,69 min, a 5 % A en 0,6 min, mantenido durante 0,5 min, a 90 % A en 0,03 min, mantenido durante 0,17 min	1,2 ml/min	40	3 min
58	Shimadzu LCMS-2020	HALO 2,0 µm C18 90A (2,0 µm, 3,0*30 mm)	A: agua/0,1 % de FA B:ACN/0,1 % de FA	De 95 % A a 30 % A en 1,69 min, a 0 % A en 0,6 min, mantenido durante 0,5 min a 95 % A en 0,03 min, mantenido durante 0,17 min	1,5 ml/min	40	3 min
59	Shimadzu LCMS-2020	HALO C18 (2,0 µm, 3,0*30 mm)	A: Agua + 0,05 % de TFA B: ACN+0,05 % de TFA	De 95 % A a 35 % A en 1,69 min, a 5 % A en 0,6 min, mantenido durante 0,5 min, a 95 % A en 0,03 min, mantenido durante 0,17 min	1,5 ml/min	40	3 min
60	Shimadzu LCMS-2020	HALO 90A C18 (2,0 µm, 3,0*30 mm)	A: Agua + 0,05 % de TFA B:ACN+0,05 % de TFA	De 95 % A a 0 % A en 1,19 min, mantenido durante 0,6 min a 95 % A en 0,05 min, mantenido durante 0,15 min	1,2 ml/min	40	1,9 min

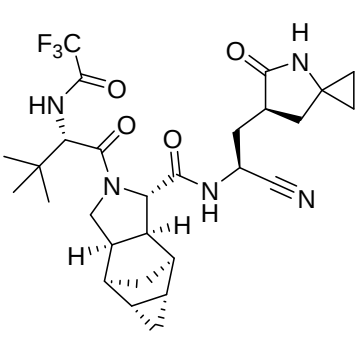
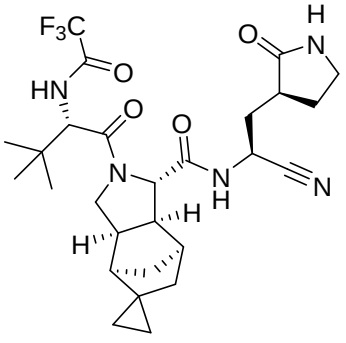
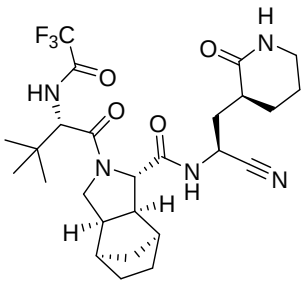
Método LC	Instrumento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo	Columna T	Tiempo de ejecución
61	Shimadzu LCMS-2020	HALO 2,0 µm C18 90A (2,0 µm, 3,0*30 mm)	A: agua/0,1 % de FA B:ACN/0,1 % de FA	De 95 % A a 0 % A en 2,19 min, mantenido durante 0,5 min a 95 % A en 0,05 min, mantenido durante 0,45 min	1,5 ml/min	40	3,2 min
62	Shimadzu LCMS-2020	HALO 2,0 µm C18 90A (2,0 µm, 3,0*30 mm)	A: agua/0,1 % de FA B:ACN/0,1 % de FA	De 95 % A a 5 % A en 2,19 min, mantenido durante 0,6 min a 95 % A en 0,05 min, mantenido durante 0,25 min	1,5 ml/min	40	3 min
64	Shimadzu LCMS-2020	HALO 2,0 µm C18 90A (2,0 µm, 3,0*30 mm)	A: agua/0,1 % de FA B:ACN/0,1 % de FA	De 80 % A a 30 % A en 1,69 min, a 100 % A en 0,6 min, mantenido durante 0,5 min, a 95 % A en 0,03 min, mantenido durante 0,17 min	1,5 ml/min	40	3 min
66	Shimadzu LCMS-2020	HALO 2,0 µm C18 90A (2,0 µm, 3,0*30 mm)	A: agua/0,1 % de FA B:ACN/0,1 % de FA	De 95 % A a 5 % A en 2,19 min, mantenido durante 0,6 min a 95 % A en 0,05 min, mantenido durante 0,25 min	1,5 ml/min	60	3 min
A	Agilent 6150 SQ Espectrómetro de masas acoplado a un Agilent 1290 Sistema LC Infinity	Acquity UPLC BEH C18 (1,7 µm, 2,1*50 mm)	A: 0,1 % de FA en agua, B: FA al 0,1 % en acetonitrilo	98 % A mantenido durante 0,2 min, a 2 % A en 1,3 min, mantenido durante 1,8 min, a 98 % A en 0,1 min, mantenido durante 0,4 min	0,6 ml/min	70	3,8 min
B	Shimadzu LCMS-2020	Waters Cortecs	A: agua/0,1 % de FA	De 5 % B a 95 % B en	0,4 ml	40	4 min

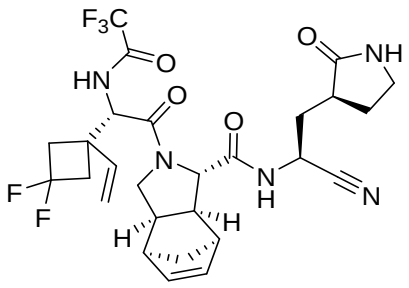
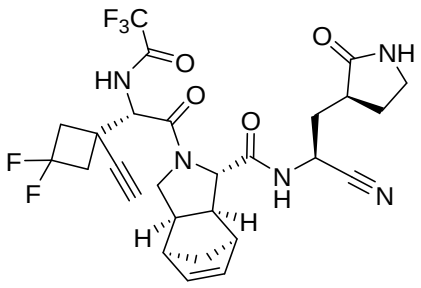
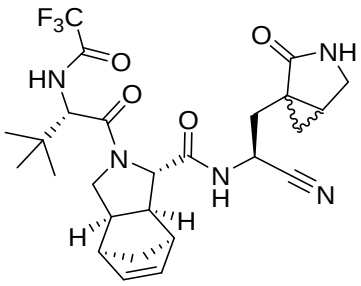
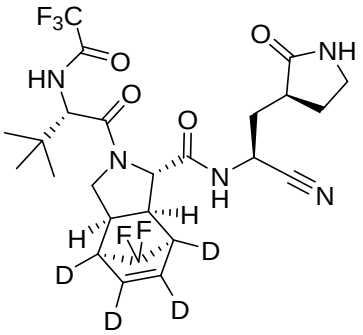
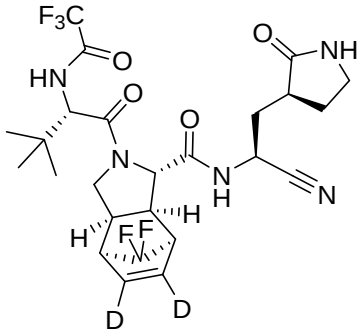
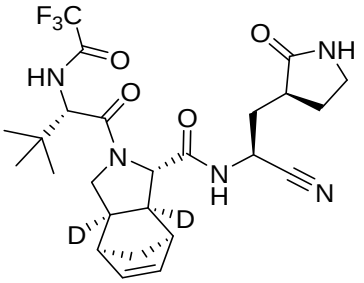
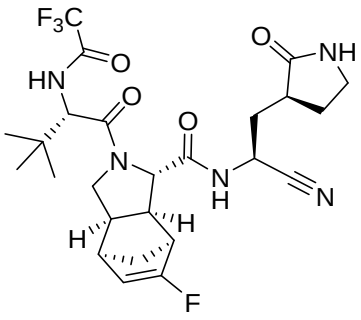
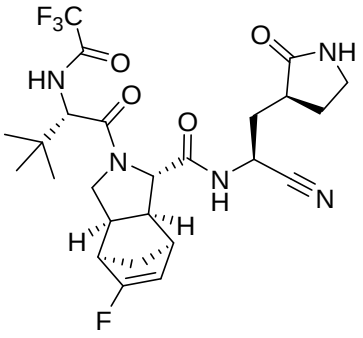
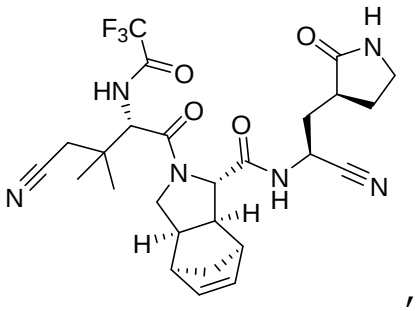
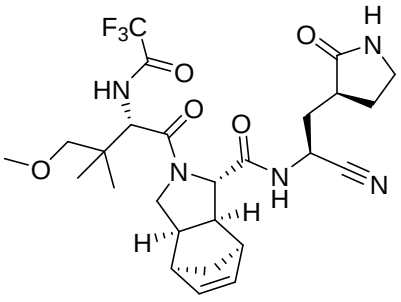
Método LC	Instrumento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo	Columna T	Tiempo de ejecución
		C18 2,7 u 3,0 x 75 mm	B: acetonitrilo/ 0,1 % de FA	2,5 min, mantenido durante 0,5 min, a 5 % B en 0,05 min, mantenido durante 0,95 min	/min		
C	Shimadzu LCMS-2020	Waters Cortecs C18 2,7 u 3,0 x 75 mm	A: agua/0,1 % de FA B: acetonitrilo/ 0,1 % de FA	De 25 % B a 95 % B en 2,5 min, mantenido durante 0,5 min, a 5 % B en 0,05 min, mantenido durante 0,95 min	0,4 ml /min	40	4 min

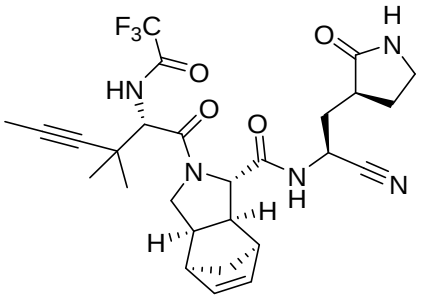
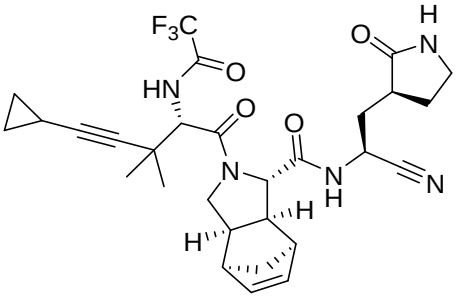
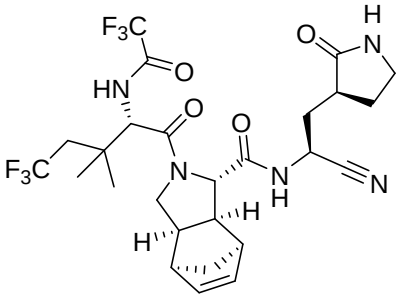
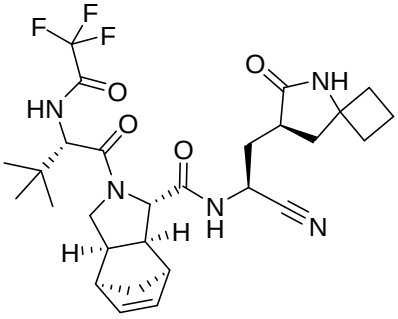
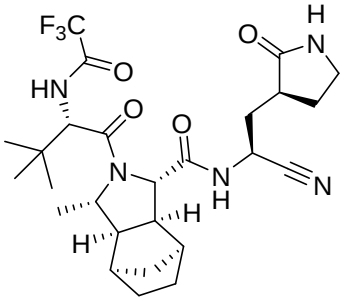
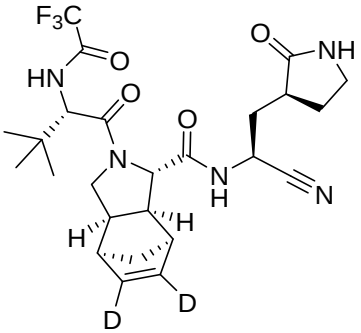
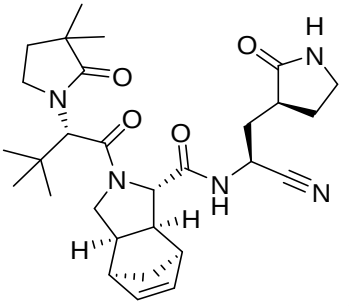
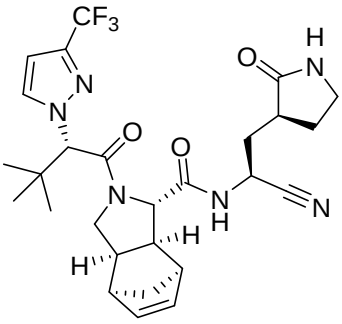
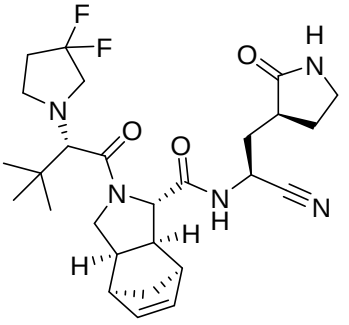
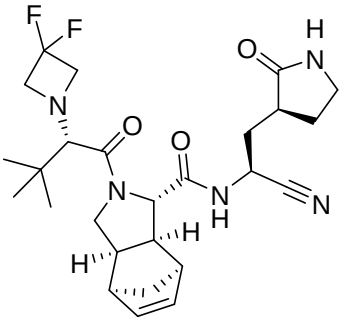
Ejemplo 139

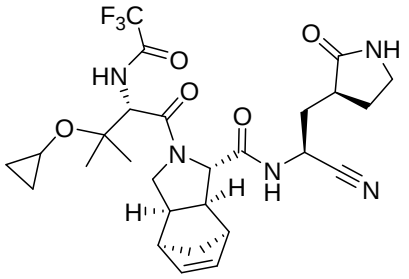
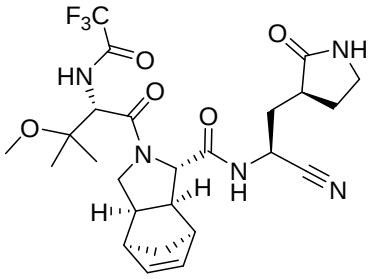
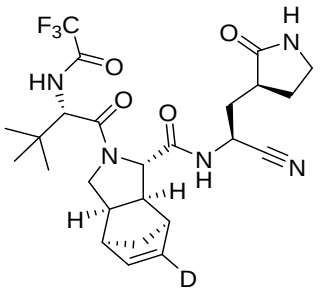
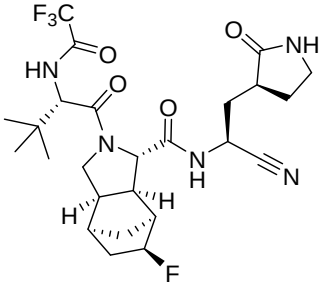
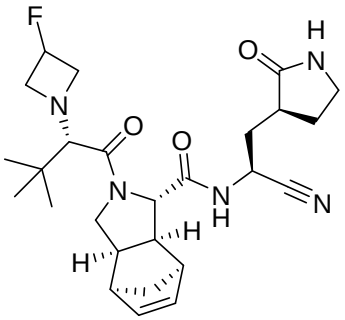
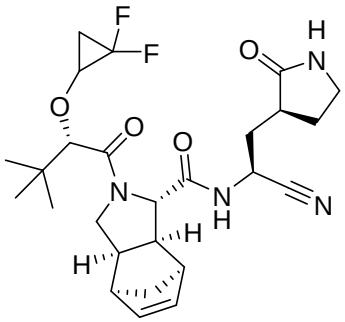
Compuestos adicionales

Los compuestos adicionales de la Fórmula (I) se pueden preparar usando materiales y métodos similares descritos en la presente descripción, tales como los descritos en la presente descripción.


,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
5


,

,

,

,

y

, que incluyen las sales farmacéuticamente aceptables de estos.

Ejemplo A

Ensayo dúplex SARS-Cov-2 3CLpro y HRV3C

Los ensayos de proteasa se realizaron en placas de microtitulación de polipropileno de bajo volumen de 384 pocillos a temperatura ambiente. Para el ensayo dúplex, se añadieron 3CLpro y HRV3C usando un Multidrop Combi (Thermo Scientific; Waltham, MA) y preincubado durante 30 minutos con moléculas pequeñas. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de los dos sustratos de péptidos. Las

reacciones se incubaron durante 30 minutos y se extinguieron mediante la adición de ácido fórmico al 0,5 % (final) con neutralización posterior usando bicarbonato de sodio al 1 % (final). Se añadieron péptidos estándar internos en Hepes 20 mM pH 8,0 para la cuantificación de los productos de proteasa. Para el análisis SAMDI-MS, se transfirieron 2 µl de cada mezcla de reacción usando un manipulador de líquidos automatizado de 384 canales a matrices de biochip SAMDI funcionalizadas con una monocapa autoensamblada presentadora de neutravidina. Las matrices SAMDI se incubaron durante 1 h en una cámara humidificada para permitir la inmovilización específica de los sustratos de péptidos biotinilados, los productos escindidos y los estándares internos. Las muestras se purificaron lavando los arreglos SAMDI con agua desionizada ultrafiltrada y se secaron con aire comprimido. Se aplicó una matriz que comprendía ácido alfa-cianocinámico en acetonitrilo al 80 %:citrato de amonio acuoso al 20 % en un formato automatizado dispensando 50 nl a cada punto de la matriz. El SAMDI-MS se realizó usando el modo reflector positivo en un sistema AB Sciex TOF-TOF 5800 (AB Sciex, Framingham, MA) con 400 cargas/punto analizado en un muestreo de trama aleatorio. Para el análisis de datos, se calculó el área bajo las curvas (picos) (AUC, por sus siglas en inglés) para el producto y el estándar interno usando TOF/TOF Series Explorer (AB

Sciex), y la cantidad de producto formado se calculó usando la ecuación (AUC producto/AUC patrón interno). La cantidad de producto generado se calculó usando la relación del área bajo la curva (AUC) del producto dividida por el AUC del patrón interno. Los controles negativos se apagaron previamente con ácido fórmico al 0,5 % final. La robustez del ensayo se determinó mediante un factor Z. Los IC_{50} se determinaron ajustando las curvas usando una ecuación de cuatro parámetros en Graphpad Prism 8.

La Tabla 1 indica los valores IC_{50} relacionados para los compuestos probados donde 'A' indica un EC_{50} < 20 nM, 'B' indica un IC_{50} de ≥20 nM y < 200 nM, 'C' indica un IC_{50} ≥ 200 nM y < 2000 nM, 'D' indica un IC_{50} ≥ 2000 nM y < 20000 nM y 'E' indica un IC_{50} ≥ 20000 nM y < 100000 nM. Como muestran los datos de la Tabla 1, los compuestos descritos en la presente descripción (que incluye sus sales farmacéuticamente aceptables) pueden inhibir y usarse efectivamente para tratar un coronavirus y un rinovirus.

Tabla 1

Compuesto	SARS-Cov-2	HRV
1	A	>10 mM
2	B	>10 mM
3	A	>10 mM
4	B	>10 mM
5	C	>10 mM
6	B	>10 mM
7	A	>10 mM
8	B	>10 mM

Compuesto	SARS-Cov-2	HRV
9	A	>10 mM
10	A	B
11	A	C
12	A	>10 mM
13	B	>10 mM
14	A	>10 mM
15	A	>10 mM
16	A	>10 mM

Compuesto	SARS-Cov-2	HRV
17a	A	>10 mM
17b	A	>10 mM
18	A	>10 mM
19	B	>10 mM
20	A	>10 mM
21	A	>10 mM
22	C	>10 mM
23	B	>10 mM
24	A	>10 mM
25	A	>10 mM
26	B	>10 mM
27	A	>10 mM
28	A	>10 mM
29	A	>10 mM
30	A	>10 mM
31	A	>10 mM
32	A	>10 mM
33	A	>10 mM
34	A	>10 mM
35	B	>10 mM
36	A	>10 mM
37	B	>10 mM
38	B	>10 mM
39	A	>10 mM
40	A	>10 mM
41	A	>10 mM
42	B	>10 mM
43	A	>10 mM
44	B	>10 mM
45	B	D
46	A	C
47	B	>10 mM
48	A	>10 mM
49	A	>10 mM
50	A	>10 mM
51	A	>10 mM
52	A	>10 mM
53	B	>10 mM
54	C	>10 mM
55	B	>10 mM

Compuesto	SARS-Cov-2	HRV
56	C	>10 mM
57	B	>10 mM
58	C	>10 mM
58a	>10 mM	>10 mM
58b	C	>10 mM
59	A	>10 mM
59a	C	>10 mM
59b	A	>10 mM
60	B	>10 mM
61	A	>10 mM
62	A	>10 mM
63	A	>10 mM
64	A	>10 mM
65	A	>10 mM
66	A	>10 mM
67	A	>10 mM
68	A	>10 mM
69	A	>10 mM
70	D	>10 mM
71	A	>10 mM
71a	D	>10 mM
71b	A	>10 mM
72	A	>10 mM
73	A	>10 mM
74	A	>10 mM
75	A	>10 mM
76	A	>10 mM
77	B	>10 mM
78	B	>10 mM
79	A	>10 mM
80	A	>10 mM
81	A	D
82	A	>10 mM
83	A	>10 mM
83a	A	>0,5 mM
83b	A	>0,5 mM
84	D	>10 mM
85	C	>10 mM
86	A	>0,5 mM
87	A	>0,5 mM

Compuesto	SARS-Cov-2	HRV
88	A	>10 mM
89	A	>10 mM
90	B	>10 mM
91	A	>0,5 mM
92	B	>0,5 mM
93	A	>0,5 mM
94	A	>0,5 mM
95	A	>10 mM
96	B	>0,5 mM
97	A	>10 mM
98	A	>0,5 mM
99	A	>0,5 mM
100	A	>0,5 mM
101	A	>0,5 mM
102a	A	>0,5 mM
102b	>0,5 mM	>0,5 mM
103	A	>0,5 mM
104	A	>0,5 mM
105	B	>0,5 mM
106	A	>0,5 mM
107	A	>0,5 mM
108	A	>0,5 mM
109	A	>0,5 mM
110	A	>0,5 mM

Compuesto	SARS-Cov-2	HRV
111	A	>0,5 mM
112	A	>0,5 mM
113	A	>0,5 mM
114	A	>0,5 mM
115	A	>0,5 mM
116	A	>0,5 mM
117	A	>0,5 mM
118	A	>0,5 mM
119	B	>0,5 mM
120	A	>0,5 mM
121	A	>0,5 mM
124	A	>0,5 mM
125	A	>0,5 mM
126	B	>0,5 mM
127	B	>0,5 mM
128	A	>0,5 mM
129	A	>0,5 mM
131	A	>0,5 mM
132	A	>0,5 mM
133	A	>0,5 mM
134	A	>0,5 mM
135	A	>0,5 mM

Ejemplo B

Ensayo de Coronavirus

Ensayo de Coronavirus OC43 en células HeLa

El beta-coronavirus humano OC43 se adquirió de ATCC (Manassas, VA) y se propagó usando células epiteliales colorrectales humanas HCT-8 (ATCC). Se usaron células epiteliales cervicales humanas HeLa (ATCC) como líneas de células huésped susceptibles y se cultivaron usando medios

EMEM, suplementados con suero fetal bovino (FBS) al 10 %, penicilina/estreptomicina (P/S) al 1 % (v/v), 1 % (v/v) de HEPES y 1 % (v/v) de suplemento cellgro glutagro™ (todo Corning, Manassas, VA) a 37 °C. Para el ensayo antiviral OC43, se sembraron 1,5 x 10^4 células HeLa por pocillo en 100 µl de medio completo en placas blancas de 96 pocillos con fondo transparente a 37 °C durante un máximo de 24 h para facilitar la unión y permitir que las células se recuperaran del esfuerzo de siembra. Al día siguiente, se eliminó el medio de cultivo celular. Se añadieron a las células compuestos diluidos en serie en 100 µl de medio de ensayo (EMEM, FBS al 2 %, P/S al 1 %, suplemento cellgro glutagro™ al 1 %, HEPES al 1 %) y se incubaron durante 4 h a 37 °C en un incubador de CO_2 humificado al 5 %. Se diluyeron 100 µl de stock de virus OC43 a una concentración que se sabe que produce un efecto citopático óptimo, lo que induce una reducción del 80-90 % en la viabilidad celular. Las placas de 96 pocillos se incubaron durante 6 (HeLa) días a 33 °C; cada placa contiene pocillos de control no infectados, así como pocillos infectados con virus que no se trataron con el Compuesto. Paralelamente se realizaron placas de citotoxicidad sin adición de virus OC43. Al final del período de incubación, se reemplazaron 100 µl de sobrenadante de cultivo celular con 100 µl de reactivo cell-titer-glo (Promega, Madison, WI) y se incubó durante al menos 10 min a temperatura ambiente antes de medir la luminiscencia. La

luminiscencia se midió en un lector de placas Envision de Perkin Elmer (Waltham, MA). El % de inhibición antiviral se calculó de la siguiente manera: [(muestra infectada de células tratadas con Compuesto)−(control no infectado Compuesto)]/[(control no infectado)−(control no infectado Compuesto)]*100; Usando software de prisma GraphPad (San Diego, CA), versión 8.3.1, se generó el gráfico de dosis-respuesta del antiviral como un ajuste sigmoidal, log(inhibidor) frente al modelo de pendiente variable de respuesta (cuatro parámetros) y se calculó el EC_{50}, que es el concentración prevista del Compuesto correspondiente a una inhibición de 50 % del efecto citopático viral.

La Tabla 2 indica los valores EC_{50} y CC_{50} relacionados para los compuestos probados 'A' indica una EC_{50} < 100 nM, 'B' indica una EC_{50} de ≥100 nM y < 1000 nM, 'C' indica una EC_{50} ≥ 1000 nM y < 10000 nM y 'D' indica un EC_{50} ≥ 10000 nM y < 100000 nM. Para CC_{50}, los valores se informan en micromolares (µm), 'A' indica un CC50 ≥ 10000 nm y 'B' indica un CC50 ≥ 1 mM y <10 mM.

Tabla 2

Compuesto	EC_{50}	CC_{50}
1	A	>100
2	B	>100
3	A	>100
4	A	>100
5	B	>100
6	A	>100

Compuesto	EC_{50}	CC_{50}
7	A	>100
8	B	>100
9	A	>100
10	B	A
11	B	>100
12	A	>100

Compuesto	EC_{50}	CC_{50}
13	B	>100
14	A	>100
16	A	>100
17a	A	>100
17b	B	>100
18	A	>100
19	A	>100
20	A	>100
21	A	>100
22	C	>100
23	C	>100
24	A	>100
25	A	>100
26	B	>100
27	A	>100
28	A	>100
29	A	A
30	A	>100
31	B	A
32	A	>100
33	A	>100
34	A	>100
35	B	>100
36	B	>100
37	>10 mM	>100
38	C	>100
39	A	>100
40	A	>100
41	A	>100
42	B	>100
43	B	>100
44	B	B
45	C	>100
46	B	A
47	B	>100
48	A	>100
49	B	>100
50	A	>100
51	B	>100
52	B	>100

Compuesto	EC_{50}	CC_{50}
53	C	A
54	>10 mM	>100
55	C	>100
56	>10 mM	>100
57	B	>100
58	C	>100
58a	>10 mM	>100
58b	C	>100
59	A	>100
59a	>10 mM	>100
59b	A	>100
60	C	>100
61	B	>100
62	A	>100
63	A	>100
64	A	>100
65	A	>100
66	B	>100
67	A	>100
68	A	>100
69	A	>100
70	>10 mM	>100
71	B	>100
71a	>10 mM	>100
71b	A	>100
72	A	>100
73	A	>100
74	A	>100
75	B	>100
76	A	>100
77	C	>100
78	C	>100
79	B	>100
80	A	>100
81	A	>100
82	A	>100
83	A	>100
83a	A	>100
83b	A	>100
84	>1 mM	>100

Compuesto	EC_{50}	CC_{50}
85	>10 mM	>100
86	A	>100
87	A	>100
88	B	>100
89	B	>100
90	#N/A	>100
91	A	>100
92	B	>100
93	A	>100
94	A	>100
95	A	>100
96	B	>100
97	A	>100
98	A	>100
99	A	>100
100	A	>100
101	A	>100
102a	A	>100
102b	>1 mM	>100
103	A	>100
104	B	>100
105	B	>100
106	A	>100
107	A	>100

Compuesto	EC_{50}	CC_{50}
108	A	>100
109	A	>100
110	A	>100
111	A	>100
112	B	>100
113	A	>100
114	A	>100
115	A	>100
116	A	>100
117	A	>100
118	A	>100
119	B	>100
120	A	>100
121	A	>100
125	A	>100
126	B	>100
127	B	>100
128	A	>100
129	A	>100
131	A	>100
132	A	>100
133	A	>100
134	A	>100

Modelo de infección por SARS-CoV-2 en células VeroE6

El ensayo antiviral SARS-CoV-2 se deriva del ensayo SARS-CoV previamente establecido (PMID: 15961169). En este ensayo, la fluorescencia de las células Vero E6-eGFP disminuye después de la infección por SARS-CoV-2 debido al efecto citopatogénico del virus. En presencia de un Compuesto antiviral, se inhibe la citopatogenicidad y se rescata la señal fluorescente. El día -1, los compuestos de prueba se diluyeron en serie en medio de ensayo (DMEM suplementado con

FCS al 2 % v/v). Las placas se incubaron (37 °C, 5 % de CO_2 y 95 % de humedad relativa) durante la noche. El día 0, los compuestos diluidos se mezclaron con células Vero E6-eGFP (25.000 células/pocillo), SARS-CoV-2-GHB-03021/2020 (20 $TCID_{50}$/pozo) y el inhibidor de MDR1 CP-100356 (concentración final 0,5 µM) en placas blackview de 96 pocillos (Greiner Bio-One, Vilvoorde, Bélgica). Las placas se incubaron en una incubadora humidificada a 37 °C y 5 % de CO_2. A los 4 días p.i., se examinó la expresión de eGFP en los pocillos usando un microscopio de barrido láser de argón. Los ajustes del microscopio fueron excitación a 488 nm y emisión a 510 nm y las imágenes de fluorescencia de los pocillos se convirtieron en valores de señal. Los resultados se expresaron como valores de EC_{50} definidos como la concentración de Compuesto que logró un 50 % de rescate de las señales de eGFP reducidas por virus en comparación con las células de control infectadas por virus no tratadas. La toxicidad de los compuestos en ausencia de virus se evaluó en un ensayo MTS estándar como se describió anteriormente (PMID: 22575574).

La Tabla 3 indica los valores EC_{50} y CC_{50} relacionados para los compuestos probados 'A' indica una EC_{50} < 100 nM, 'B' indica una EC_{50} de ≥100 nM, < 1000 nM, 'C' indica una EC_{50} ≥ 1000 nM y < 10000 nM y 'D' indica un EC_{50} ≥ 10000 nM y < 50000 nM. Para CC_{50}, los valores se informan en micromolares (µm). 'A' indica un CC_{50} ≥ 10 mm. 'B' indica un CC_{50} ≥ 1 mm y <10 mm.

Tabla 3

Compuesto	VeroE6+CP (EC_{50})	VeroE6+CP (CC_{50})
1	A	>50
2	A	>50
3	A	>50
4	B	>50
5	C	>50
6	C	>50
7	A	>50
8	B	>50
9	A	>50
10	B	>50
11	B	>50
12	A	>50
13	A	>50
14	A	>10
15	A	>50
16	A	>50
17a	A	>50
17b	B	>50
18	A	>50
19	B	>50
20	A	>50
21	A	>50
22	C	>50
23	B	>50
24	B	>50
25	B	>50
26	B	>50
27	A	> 10
28	A	> 10
29	A	> 10
30	A	> 10

Compuesto	VeroE6+CP (EC_{50})	VeroE6+CP (CC_{50})
31	B	>50
32	A	>50
33	A	>50
34	A	>50
35	B	>50
36	B	>50
37	C	>50
38	B	>50
39	A	>50
40	A	>50
41	A	>50
42	B	>50
43	B	>50
44	C	A
45	C	>100
46	B	A
47	B	>50
48	A	>50
49	B	>50
50	A	>50
51	B	>50
53	B	>50
54	C	>50
55	B	>50
56	C	>50
57	B	>50
58	C	>50
59	A	>50
70	D	>50
85	D	>50

B.1.1.7 Modelo de infección en células A549-dual_ACE2_TMPRSS2

Las células a549-dual_ACE2_TMPRSS2 (InvivoGen núm de cat. a549-cov2r) se propagaron en el medio de crecimiento que se preparó al complementar DMEM (gibco cat. núm. 41965-039) con FCS inactivado por calor 10 % v/v y blasticidina 10 µg/ml (InvivoGen ant-bl-05), 100 µg/ml de higromicina (InvivoGen ant-hg-1), 0,5 µg/ml de zeocina (InvivoGen ant-pr-1) y 100 µg/ml de zeocina (InvivoGen ant-zn-05) en un incubadora humidificada 5 % de CO_2 a 37 °C. El medio de ensayo se preparó al complementar el DMEM (gico cat. núm. 41965-039) con FCS inactivado por calor al 2 % v/v.

El aislado de virus usado es del linaje B.1.1.7 (derivado de hCoV-19/Bélgica/rega-12211513/2020; EPI_ISL_791333,2020-12-21; ver Abdelnabi et al., “Comparing infectivity and virulence of emerging SARS-CoV-2 variants in Syrian hamsters” EBioMedicine (2021) Jun;68:103403. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103403).

Para las pruebas antivirales, se sembraron células en placas de 96 pocillos (Falcon) a una densidad de 15000 células por pocillo en medio de ensayo. Después del crecimiento durante la noche, las células se trataron con las concentraciones de Compuesto indicadas y se infectaron con una MOI de 0,001 $TCID_{50}$/célula (volumen final 200 µl/pocillo en medio de ensayo). El día 4 p.i. las diferencias en la viabilidad celular causadas por EPC inducido por virus o por efectos secundarios específicos

del Compuesto se analizan usando MTS como se describió anteriormente (PMID: 22575574).

Para la prueba de toxicidad, se usó la misma configuración experimental, excepto que el medio de ensayo sin virus se añadió a las células y que se añadió un control adicional de pozo sin células a la placa.

La Tabla 4 indica EC_{50} relacionado y valores de CC_{50} para los compuestos probados 'A' indica un EC_{50} < 100 nM, 'B' indica un EC_{50} de ≥100 nM y < 1000 nM, 'C' indica un EC_{50} ≥ 1000 nM y < 10000 nM. Para CC_{50}, los valores se informan en micromolares (μM). 'A' indica un CC_{50} ≥ 10 mM. 'B' indica un CC_{50} ≥ 1 mM y <10 mM.

Tabla 4

Compuesto	**A549-dual_ ACE2_TMPRSS2 (EC_{50})**	**A549-dual_ ACE2_TMPRSS2 (CC_{50})**
1	A	>50
2	A	>10
3	A	>10
4	B	>10
5	C	>10
6	C	>10
7	A	>10
8	A	>10
9	B	>10
10	B	>10
11	B	>10
12	A	>10
13	A	>10
14	A	>10
15	A	>10

Compuesto	A549-dual_ ACE2_TMPRSS2 (EC_{50})	A549-dual_ ACE2_TMPRSS2 (CC_{50})
16	A	>10
17a	B	>10
17b	B	>10
18	B	>10
19	B	>10
20	B	>10
21	A	>10
22	C	>10
23	B	>10
24	B	>10
25	B	>10
26	B	>10
27	B	>10
28	A	>10
29	A	>10
30	A	>10
31	A	>10
32	A	>10
33	B	>10
34	B	>10
35	C	>10
36	C	>10
37	C	>10
38	C	>10
39	A	>10
40	A	>10
41	A	>10
42	B	>10
43	B	>10
44	C	A
45	C	>50
46	B	>50
47	B	>10
48	A	>10
49	B	>10
50	A	>10
51	C	>10
52	B	>10

Compuesto	A549-dual_ ACE2_TMPRSS2 (EC_{50})	A549-dual_ ACE2_TMPRSS2 (CC_{50})
53	C	>10
54	>10	>10
55	B	>10
56	C	>10
57	B	>10
58	C	>10
58a	>10	>10
58b	C	>10
59	A	>10
59a	C	>10
59b	A	>10
60	B	>10
61	B	>10
62	A	>10
63	A	>10
64	A	>10
65	A	>10
66	B	>10
67	A	>10
68	A	>10
69	A	>10
70	>10	>10
71	A	>10
71a	>10	>10
71b	A	>10
72	A	>10
73	A	>10
74	A	>10
75	A	>10
76	A	>10
77	B	>10
78	B	>10
79	B	>10
80	B	>10
81	A	>10
82	A	> 10
83	A	> 10
83a	A	> 10

Compuesto	A549-dual_ ACE2_TMPRSS2 (EC_{50})	A549-dual_ ACE2_TMPRSS2 (CC_{50})
83b	A	> 1
84	C	> 10
85	>10	> 10
86	A	> 10
87	A	> 1
88	B	> 10
89	B	> 10
90	C	> 10
91	A	> 10
92	B	>10
93	A	> 10
94	A	> 1
95	A	> 10
96	B	> 1
97	A	> 10
98	A	> 10
99	A	> 1
100	A	> 1
101	A	> 1
102a	A	> 1
102b	>1	> 1
103	A	> 1
104	A	> 10
105	A	> 10
106	A	> 10
107	A	> 1
108	A	> 10
109	A	> 10
110	A	> 1
111	B	> 1
112	A	> 10
113	A	> 1
114	A	> 10
115	A	> 1
116	A	> 1
117	A	> 1
118	A	> 1
119	B	> 1

Compuesto	A549-dual_ ACE2_TMPRSS2 (EC_{50})	A549-dual_ ACE2_TMPRSS2 (CC_{50})
120	A	> 1
121	A	> 1
126	B	> 10
127	A	> 10
128	A	> 1
129	A	> 1
131	A	> 1
132	A	> 1
133	B	> 1
135	A	> 1

Las Tablas 2, 3 y 4 demuestran que los compuestos descritos en la presente descripción (que incluye sus sales farmacéuticamente aceptables) pueden inhibir y tratar efectivamente un coronavirus.

Ejemplo C

Ensayos de picornavirus y norovirus

Los compuestos de la Fórmula (I), que incluye sus sales farmacéuticamente aceptables, se prueban siguiendo un protocolo similar al protocolo descrito en uno de los siguientes artículos: Kim et al., Journal of Virology (2012) 86(21):11754-11762, Zhang et al, JACS (2020) (https://dx.doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b01828), y la patente de los EE. UU. núm. 9.603.864.

Los protocolos de Kim et al., and Zhang et al., pueden usarse para evaluar la actividad contra un picornavirus y norovirus.

Ejemplo D

Para el ensayo de catepsina L, 10 pM de catepsina L humana (R&D Systems; Minneapolis, MN) se incubó previamente durante 30 minutos con compuestos de prueba. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de un sustrato de péptidos Z-FR-AMC (concentración final 2 µM, Anaspec; Fremont, CA). La fluorescencia se midió a intervalos de 2 minutos durante 30 minutos usando un módulo de filtro de excitación/emisión 355/460 en un lector de placas Envision (Perkin Elmer; Waltham, MA). Los valores de IC_{50} se calcularon para cada ensayo ajustando las curvas usando una ecuación de cuatro parámetros en GraphPad Prism.

La Tabla 5 indica valores de IC_{50} relacionados para los compuestos probados donde 'A' indica un $IC_{50} \geq 10000$ nM, 'B' indica un IC_{50} of $\geq$1000 nM y < 10000 nM, 'C' indica un $IC_{50} \geq 100$ nM y < 1000 nM, 'D' indica un IC_{50} <100 nM.

Tabla 5

Compuesto	IC_{50} de captesina
1	A
2	A
3	A
4	A
5	A
6	A
7	A
8	A
9	A

Compuesto	IC_{50} de captesina
10	A
11	A
12	A
13	A
14	A
15	A
16	A
17a	A
17b	A

Compuesto	IC_{50} de captesina
18	A
19	A
20	A
21	A
22	A
23	A
24	A
25	A
26	A
27	A
28	A
29	A
30	A
31	A
32	A
33	A
34	A
35	A
36	A
37	A
38	A
39	A
40	A
41	A
42	A
43	A
44	A
45	A
46	A
47	A
48	A
49	A
50	A
51	A
52	A
53	A
54	A
55	A
56	A
57	A

Compuesto	IC_{50} de captesina
58	A
58a	A
58b	A
59	A
59a	A
59b	A
60	A
61	A
62	A
63	A
64	A
65	A
66	A
67	A
68	A
69	A
70	A
71	A
71a	A
72	A
73	A
74	A
75	A
76	A
77	A
78	A
79	A
80	A
82	A
83	A
85	A
86	A
91	A
99	A
100	A
109	A
114	A
128	A
129	A
131	A

Compuesto	IC_{50} de captesina
132	A
133	A
134	A

Compuesto	IC_{50} de captesina
135	A

Si bien la que antecede se describió con cierto detalle mediante ilustraciones y ejemplos a efectos de claridad y comprensión, los expertos en la técnica entenderán que es posible realizar varias y diversas modificaciones sin apartarse del espíritu de la presente descripción. Por lo tanto, debe entenderse claramente que las formas descritas en la presente descripción son solamente ilustrativas y no pretenden limitar el alcance de la presente descripción, sino que también abarcan todas las modificaciones y alternativas que vienen con el verdadero alcance y espíritu de la descripción.